



HAL
open science

Leaky gut syndrom : impact de la perméabilité intestinale sur l'organisme, conséquences physiopathologiques et approches thérapeutiques

Charlotte Klein

► To cite this version:

Charlotte Klein. Leaky gut syndrom : impact de la perméabilité intestinale sur l'organisme, conséquences physiopathologiques et approches thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042659

HAL Id: hal-04042659

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042659>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE
T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 20 mai 2022, sur un sujet dédié à :

***LEAKY GUT SYNDROME : IMPACT DE LA
PERMEABILITE INTESTINALE SUR L'ORGANISME,
CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET
APPROCHES THERAPEUTIQUES***

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Charlotte KLEIN

née le 21 juin 1995 à THIONVILLE (57)

Membres du Jury

Président : Mme Emilie VELOT, Maître de Conférences

Juges : M. Mihayl VARBANOV, Maître de Conférences
Mme Marine EMOND, Docteur en Pharmacie
M. Edouard COUROT, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2021-2022

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Patricik MENU
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Dominique DECOLIN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines

Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
PROFESSEUR ASSOCIE		
Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE		
Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

**A mon directeur de thèse,
Monsieur Mihayl Varbanov,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse ainsi que de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre réactivité, pour tous les conseils avisés que vous m'avez donnés et pour vos enseignements à la faculté.

**A mon président de jury,
Madame Emilie Velot,**

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury, c'est un honneur. Merci pour votre pédagogie et vos enseignements durant le cursus universitaire.

**A mes juges,
Madame Marine Emond,**

Je ne te remercierai jamais assez pour avoir cru en moi dès le début, pour m'avoir donné l'assurance qu'il me manquait et pour tous tes conseils qui me sont grandement utiles lors de la pratique officinale. Je suis flattée par ta présence dans mon jury de thèse.

Monsieur Edouard Courot,

Je vous suis reconnaissante pour vos cours du Diplôme Universitaire de micronutrition qui m'ont beaucoup appris et aidés pour l'écriture de cette thèse. Votre participation à mon jury de thèse est pour moi un honneur.

A mes parents,

Pour votre soutien sans faille tout au long de mes études. Merci de m'avoir donné les moyens de réussir, de m'avoir appris de ne jamais me contenter du minimum et de toujours faire plus. Vous m'avez tiré vers le haut et je vous en suis reconnaissante aujourd'hui.

A ma sœur Juliette,

Pour avoir été ma première admiratrice, tu as toujours été enthousiaste à l'idée d'avoir une sœur qui serait pharmacienne, et pas seulement pour avoir des échantillons de parapharmacie. Merci pour tous nos moments de complicités, de fous rires et tes cinq minutes qui, je l'espère, continueront encore longtemps.

A mes grands-parents,

Merci d'avoir toujours été là pour moi, votre soutien m'est très cher. Vous avez tant fait pour Juliette et moi que je tiens à vous exprimer ma gratitude. J'espère vous rendre fiers avec cette thèse qui finalise mes années d'études.

A Pierre,

Merci de m'avoir soutenue toutes ces années, de m'avoir appris que rien n'est acquis et qu'il faut donner le meilleur de soi-même en toute circonstance.

A mes copines de la Faculté de Pharmacie,

A Fabiola, mon binôme de choc, merci de m'avoir soutenue et supportée pendant ces nombreuses années, surtout pendant les TP où tu as su calmer mon caractère (légèrement) stressé/stressant avec ta cool attitude.

A Claire, merci pour m'avoir appris à voir la vie différemment. Avec ton positivisme, tu m'as montré que même dans les coups durs, on se relève encore plus forte et avec plus de détermination.

A Fabiola, Claire, Charlotte, Julie et Chloé, merci pour ces soirées entre filles tout au long de ces années à la faculté.

A la pharmacie du Soleil à Thionville,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et pour m'avoir donné la chance de débiter mon expérience professionnelle dans votre officine. Un grand merci à toute l'équipe pour votre patience, votre disponibilité et vos explications détaillées. J'ai pu, grâce à vous, acquérir des connaissances pharmaceutiques et sociales mais surtout prendre conscience de la rigueur que demande le métier de pharmacien.

A la pharmacie de Guentrange à Thionville,

Un grand merci à toute l'équipe (Marine, Michele, Laurine, Lucile, Christina et David) pour tous ces moments de partage et de complicités. Ce fut un vrai plaisir de travailler à vos côtés, toujours dans la bonne humeur. Vous m'avez appris à avoir confiance en moi et je ne vous remercierai jamais assez pour ça. Je garderai de très bons souvenirs en votre compagnie.

Table des matières :

Introduction	1
<i>LEAKY GUT SYNDROME</i> : Impact de la perméabilité intestinale sur l'organisme	3
I. Altération de la barrière intestinale	4
1. Physiologie de la barrière intestinale	4
A. L'épithélium intestinal	4
B. Les jonctions	6
2. Anomalies des jonctions serrées	8
A. Infection bactérienne	8
B. Stress	8
C. Exercices physiques intenses.....	9
D. Alcool	10
E. Antibiotiques.....	10
3. Dégradation du mucus	10
II. Dysbiose.....	13
1. Microbiote et dysbiose.....	13
2. Dégradation de la barrière intestinale par les bactéries pathogènes.....	16
3. La translocation bactérienne	18
4. Dégradation du mucus	19
III. Inflammation	21
1. Définition	21
2. Initiation de l'inflammation par les LPS.....	23
3. Altération de la barrière intestinale par l'inflammation	24
4. Libération de la protéase Trypsine 3	25
5. Le cercle vicieux.....	25
IV. Conclusion.....	26
Conséquences physiopathologiques du <i>Leaky gut syndrome</i>	27
I. Hépatotoxicité	29
II. Diabète	32
1. Physiopathologie.....	32

2.	Relation entre la perméabilité intestinale et le diabète.....	32
III.	Obésité	35
1.	Physiopathologie.....	35
2.	Relation entre la perméabilité intestinale et l'obésité	35
IV.	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	38
1.	Physiopathologie.....	38
A.	Maladie de Crohn	38
B.	Rectocolite hémorragique.....	38
2.	Relation entre la perméabilité intestinale et les MICI	39
V.	Maladie cœliaque	41
1.	Physiopathologie.....	41
2.	Relation entre la perméabilité intestinale et la maladie cœliaque	43
VI.	Neurotoxicité.....	44
1.	Troubles du spectre autistique (TSA)	44
A.	Physiopathologie	44
B.	Relation entre la perméabilité intestinale et les troubles du spectre autistique	44
2.	Maladies neurodégénératives	46
A.	Maladie d'Alzheimer	47
B.	Maladie de Parkinson	49
3.	Syndrome de fatigue chronique (SFC)	52
A.	Physiopathologie	52
B.	Relation entre la perméabilité intestinale et le syndrome de fatigue chronique	53
VII.	Conclusion.....	53
	Les approches thérapeutiques.....	54
I.	Les probiotiques.....	55
1.	Définition	55
2.	Mécanisme d'action des probiotiques.....	56
A.	Augmentation de l'expression des jonctions serrées et de la production de mucus.....	56

B. Production d'acides gras à chaînes courtes et de molécules antimicrobiennes.....	58
C. Diminution de l'inflammation.....	59
3. Produits disponibles	61
A. PiLeJe	61
B. NUTERGIA.....	63
4. Conseils pharmaceutiques	64
II. Les prébiotiques	66
1. Définition	66
2. Mécanisme d'action	66
3. Produits disponibles	67
4. Conseils pharmaceutiques	69
III. Un régime pauvre en FODMAP	69
1. Définition	69
2. Mécanisme d'action	70
3. Conseils pharmaceutiques	70
IV. La glutamine.....	71
1. Définition	71
2. Mécanisme d'action	72
3. Produits disponibles	74
4. Conseils pharmaceutiques	75
V. Le zinc.....	75
1. Définition	75
2. Mécanisme d'action	76
3. Produits disponibles	76
4. Conseils pharmaceutiques	76
VI. La vitamine D.....	77
1. Définition	77
2. Mécanisme d'action	77
3. Produits disponibles	79
4. Conseils pharmaceutiques	80
VII. Les 6 commandements de la santé intestinale	81
1. Une alimentation variée et équilibrée tu auras.....	81

2.	Les bonnes graisses tu privilégieras.....	81
3.	Les aliments toxiques tu prosciras	83
A.	Les graisses hydrogénées.....	83
B.	Les corps de Maillard	83
4.	Les antioxydants tu consommeras	84
5.	La consommation d'alcool tu limiteras.....	85
6.	Une activité physique douce tu pratiqueras	86
	Conclusion	87

Liste des abréviations :

AA = Acide arachidonique

ADN = Acide désoxyribonucléique

AGCC = Acides gras à chaînes courtes

AFSSA = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AGPI = Acides gras polyinsaturés

AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANSES = Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BB-DP = *BioBreeding diabetic-prone*

BCAA = *Branched-chain amino acid*

BHE = Barrière hémato-encéphalique

BMAA = β -N-méthylamino-L-alanine

BSR = Bactéries sulfato-réductrices

CCK = Cholécystokinine

CMC = Carboxyméthylcellulose

CPA = Cellule présentatrice d'antigène

CRF = *Corticotropin releasing factor*

CXCR3 = *C-X-C Motif Chemokine Receptor 3*

DADFM = Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales

DHA = Acide docosahexaénoïque

DSS = Dextrane sulfate de sodium

DT1 = Diabète de type 1

DT2 = Diabète de type 2

EGF = *Epidermal growth factor*

EPA = Acide eicosapentaénoïque

EPS = Exopolysaccharides

ERO = Espèces réactives de l'oxygène

FODMAP = *Fermentable Oligo-, Di-, Mono- saccharides And Polyols*

FOS = Fructo-oligosaccharides

GABA = Acide gamma-aminobutyrique

GIP = *Glucose-dependent-insulinotropic peptide*

GLUT = *Glucose transporter*

GPx = Glutathion peroxydase

GR = Glutathion réductase

HIF-1 α = *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*

HLA = *Human leukocyte antigen*

IgA = Immunoglobuline A
IL = Interleukine
IMC = Indice de masse corporelle
INF- γ = Interféron gamma
LB = Lymphocyte B
LCR = Liquide céphalo-rachidien
LPS = Lipopolysaccharides
LT = Lymphocyte T
JAM = *Junctional adhesion molecule*
MICI = Maladies inflammatoires chroniques intestinales
MUC2 = Mucine 2
NAFLD = *Non alcoholic fatty liver disease*
NASH = *Non alcoholic steato hepatitis*
NF- κ B = *Nuclear factor-kappa B*
NK = *Natural killer*
NO = Monoxyde d'azote
NOD = *Nucleotide-binding oligomerization domain*
OMS = Organisation mondiale de la santé
PAI = Phosphatase alcaline intestinale
PAMP = *Pathogen-associated molecular pattern*
PAR2 = *Protease activated receptor 2*
PG = Prostaglandine
pH = Potentiel hydrogène
PI3K = Phosphoinositide 3-kinase
PNE = Polynucléaires éosinophiles
PNN = Polynucléaires neutrophiles
PNNS = Programme national nutrition santé
PPAR = *Peroxisome Proliferator-activated Receptor*
PRR = *Pattern recognition receptor*
SFC = Syndrome de fatigue chronique
SLP = *Surface-layer protein*
SNC = Système nerveux central
SNE = Système nerveux entérique
SOD = Superoxydase dismutase
TFF = *Trefoil factors*
TLR = *Toll-like receptor*
TNBS = *Trinitrobenzene sulfonic acid*

TNF α = *Tumor Necrosis Factor alpha*

Tregs = Cellules T régulatrices

TSA = Troubles du spectre autistique

TTG2 = Transglutaminase tissulaire de type 2

UFC = Unité Formant des Colonies

UI = Unité internationale

VDR = *Vitamin D Receptor*

VIH = Virus de l'immunodéficience humaine

ZO = *Zonula occludens*

Zot = *Zonula Occludens Toxin*

Table des figures :

Figure 1 : Schéma d'un entérocyte (A) et de sa partie apicale (B) (3).....	4
Figure 2 : Schéma (A) et micrographie électronique (B) des trois types de jonctions intercellulaires des cellules épithéliales (9).....	6
Figure 3 : Schéma détaillé des jonctions (10).....	6
Figure 4 : Représentation d'une jonction serrée (11).....	7
Figure 5 : Schéma d'un intestin sain (A) et d'un intestin perméable (B) (26).....	12
Figure 6 : Schéma de l'homéostasie du microbiote intestinal (en vert) et des différents types de dysbioses (en orange) (27)	14
Figure 7 : Conséquences des régimes occidentaux sur l'intestin (29)	16
Figure 8 : Détérioration des protéines de jonctions serrées par les bactéries et virus (32).....	17
Figure 9 : Biosynthèse des médiateurs lipidiques pro-résolvant (41).....	23
Figure 10 : Schéma de synthèse du fonctionnement du <i>Leaky gut syndrome</i> associé à une dysbiose et une inflammation (49)	28
Figure 11 : Physiopathologie possible du DT1 avec une perméabilité intestinale (53)	33
Figure 12 : Implication du LPS dans l'inflammation (64).....	37
Figure 13 : Schéma d'une possible pathogenèse des MICI (34)	40
Figure 14 : Réaction immunitaire liée au gluten (73)	42
Figure 15 : Affection de l'axe intestin-cerveau (82).....	47
Figure 16 : Accumulation de l'alpha-synucléine au sein du SNC et SNE (90).....	51
Figure 17 : Effets des prébiotiques et probiotiques sur la santé intestinale (29)	65

Table des tableaux :

Tableau I : Déficits moteurs chez la souris	52
Tableau II : Neuro-inflammation chez la souris.....	52

INTRODUCTION

L'intestin est un organe essentiel à la digestion des aliments. Il permet l'absorption de l'eau et des nutriments. Lorsque l'intestin fonctionne mal, il y a directement des répercussions sur la santé de l'Homme. Une mauvaise digestion des aliments engendre des ballonnements, des problèmes de transit mais cela a aussi une incidence sur l'humeur. Ce sont 7 mètres de villosités intestinales qui permettent l'assimilation d'acides aminés dans la circulation sanguine, ce qui facilite ainsi la synthèse de neurotransmetteurs tels que la sérotonine ou la dopamine qui jouent sur l'humeur. C'est cette fonction qui confère à l'intestin le nom de deuxième cerveau.

Les entérocytes constituent la couche de cellules formant l'épithélium intestinal, ils forment la séparation entre l'environnement et l'organisme. Les entérocytes sont liés les uns aux autres par des jonctions serrées empêchant ainsi le passage de molécules indésirables dans la circulation sanguine.

Mais l'intestin a également un rôle de barrière grâce à sa muqueuse. En effet, cette dernière va sélectionner les substances qui peuvent entrer dans l'organisme et empêcher l'entrée des substances indésirables.

L'altération des jonctions serrées engendre la perturbation de l'intégrité intestinale et l'intestin perd alors sa fonction de barrière étanche. Dans ces conditions, le passage de macromolécules est facilité. Le corps réagit face à cette intrusion, il essaye de se défendre contre les agresseurs en provoquant une réaction inflammatoire locale qui peut conduire à des pathologies chroniques, à des maladies auto-immunes (1). La paroi intestinale est de plus en plus poreuse du fait de l'inflammation locale (2), c'est un cercle vicieux. Ce mécanisme est appelé l'hyperperméabilité intestinale ou *Leaky gut syndrome* (syndrome de l'intestin qui fuit).

Plusieurs facteurs pourraient entraîner une hyperperméabilité intestinale tel que le stress, une surconsommation d'antibiotiques, d'alcool. L'alimentation peut également occasionner cette atteinte. La nourriture riche en acides gras saturés, en sucre et pauvre en fibres conduit à des lésions au niveau intestinal. Nous sommes tous plus ou moins touchés par l'hyperperméabilité mais à des stades différents (1).

LEAKY GUT SYNDROME :
IMPACT DE LA PERMEABILITE
INTESTINALE SUR L'ORGANISME

I. Altération de la barrière intestinale

1. Physiologie de la barrière intestinale

A. L'épithélium intestinal

L'épithélium intestinal est un épithélium unistratifié reposant sur une membrane basale. Il se compose de différents types de cellules : les entérocytes en majorité, de quelques cellules caliciformes, les cellules de Paneth et les cellules entéro-chromaffines.

Les entérocytes possèdent des prolongements cytoplasmiques parallèles entre eux au niveau du pôle apical. Ce sont des microvillosités également appelées bordure en brosse (Figure 1). Les entérocytes sont des cellules absorbantes favorisant le transport des nutriments du bol alimentaire vers les capillaires sanguins. Les nutriments, provenant de la lumière intestinale, franchissent le pôle apical des entérocytes par diffusion passive (pour les lipides par exemple), par transport actif (pour les acides aminés dépassant la taille d'un tripeptide) ou par diffusion facilitée (pour le glucose via les récepteurs transmembranaires GLUT). Les microvillosités, par leurs nombreux replis, permettent d'augmenter considérablement la surface d'absorption des nutriments (3).

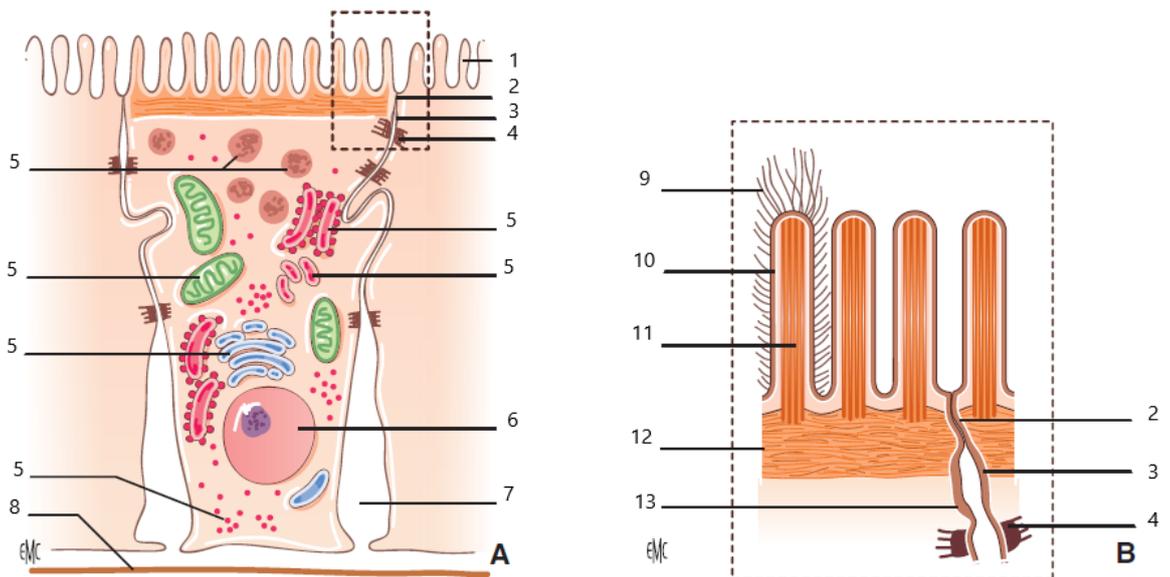


Figure 1 : Schéma d'un entérocyte (A) et de sa partie apicale (B) (3)

* 1 : microvillosité, 2 : jonction serrée, 3 : jonction adhérente, 4 : desmosome, 5 : organites de la cellule, 6 : noyau de la cellule, 7 : espace intercellulaire, 8 : membrane basale, 9 : glycocalyx, 10 : membrane apicale, 11 : filaments centraux d'actine, 12 : cytosquelette, 13 : membrane latérale

Les cellules caliciformes produisent du mucus qui est déversé dans la lumière intestinale. Elles synthétisent les mucines qui conditionnent les propriétés du mucus comme la viscosité, l'élasticité (4). Au niveau de l'intestin grêle et du gros intestin, la mucine 2 (MUC2) est retrouvée en quantité plus importante que les autres mucines. Des protéines antimicrobiennes et des immunoglobulines du groupe A (IgA) sont également présentes dans le mucus (5). Le mucus, composé à 95 % d'eau, a des fonctions de lubrification, d'hydratation et de protection du pôle apical de l'épithélium. Le mucus est un gel formant une barrière semi-perméable évitant le passage de bactéries pathogènes (6).

Les cellules caliciformes élaborent également des peptides TFF (*trefoil factors*), en forme de trèfle. Ces peptides contribuent à la régénération de l'épithélium intestinal lors d'une lésion de ce dernier. Mais ils aident aussi les mucines à la production de mucus formant ainsi une protection supplémentaire de l'épithélium (7).

Les cellules de Paneth sont localisées au fond des cryptes intestinales. Elles ont une action antimicrobienne en sécrétant des peptides de la famille des défensines, au niveau de la lumière des cryptes. Les sécrétions des cellules de Paneth se mélangent au mucus, elles participent ainsi à la protection de la barrière intestinale (4).

Les cellules entérochromaffines, également appelées cellules neuroendocrines du tube digestif, représentent un petit pourcentage des cellules épithéliales mais elles se localisent tout au long du tube digestif. Elles sont disposées en forme de poire avec, au niveau apical, des récepteurs pour percevoir le contenu du bol alimentaire. Elles ont la particularité de sécréter des hormones ou des peptides de différents types en fonction des éléments luminaux, c'est-à-dire se situant dans la lumière intestinale. Parmi les hormones et peptides sécrétés, il existe la sérotonine, « l'hormone du bonheur », mais également :

- La cholécystokinine (CCK) est émise lorsque les cellules entérochromaffines entrent en contact avec des acides aminés et des acides gras provenant du bol alimentaire. La CCK stimule le pancréas pour que ses sécrétions enzymatiques entament la digestion des acides aminés.
- Le *glucose-dependent-insulinotropic peptide* (GIP) est exprimé lors du contact avec le glucose. Le GIP facilite la sécrétion d'insuline pancréatique.
- La sécrétine est synthétisée lorsque le pH est acide et stimule l'excrétion de bicarbonates pancréatiques afin de réguler le pH (8).

Ces cellules permettent de synchroniser les sécrétions digestives en fonction de la teneur du bol alimentaire (4).

B. Les jonctions

Les cellules de l'épithélium intestinal sont reliées entre elles par plusieurs sortes de jonctions assurant ainsi une étanchéité : les jonctions serrées, les jonctions d'ancrage et les jonctions communicantes (Figure 2) (Figure3).

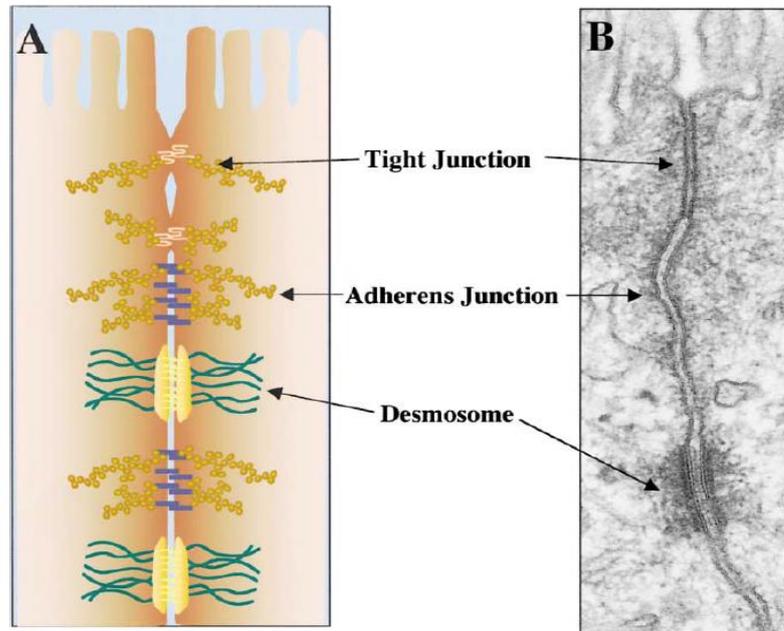


Figure 2 : Schéma (A) et micrographie électronique (B) des trois types de jonctions intercellulaires des cellules épithéliales (9)

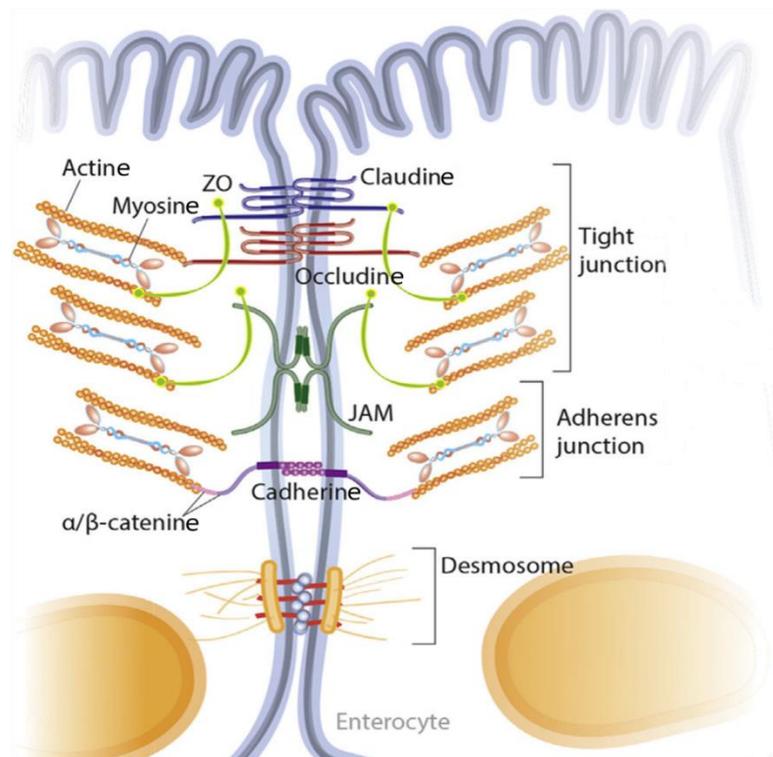


Figure 3 : Schéma détaillé des jonctions (10)

Les jonctions serrées jouent un rôle dans la régulation de la perméabilité intestinale. Elles sont également connues sous le nom de *tight junctions* ou *zonula occludens* (ZO). Elles forment un anneau tout autour des faces latérales des cellules épithéliales délimitant le domaine apical et basolatéral de la membrane plasmique. Ces jonctions contrôlent le passage d'eau, des ions et des petites molécules entre les entérocytes pour rejoindre la circulation sanguine, c'est le passage paracellulaire (11).

Quatre protéines membranaires différentes forment une jonction serrée : les claudines et l'occludine possédant quatre domaines transmembranaires, puis les protéines JAM et Crumb avec un domaine transmembranaire unique. Deux cellules adjacentes sont liées mutuellement par les domaines extracellulaires des protéines membranaires. Les claudines ont la capacité de former des pores étroits en se polymérisant pour un passage sélectif des molécules et des ions entre les cellules (12). Les claudines et l'occludine sont accolées à des protéines situées dans le cytoplasme des cellules épithéliales telles que la ZO-1, la ZO-2 et la ZO-3. La ZO-1 s'attache à la spectrine qui est associée aux microfilaments d'actine du cytosquelette (Figure 4).

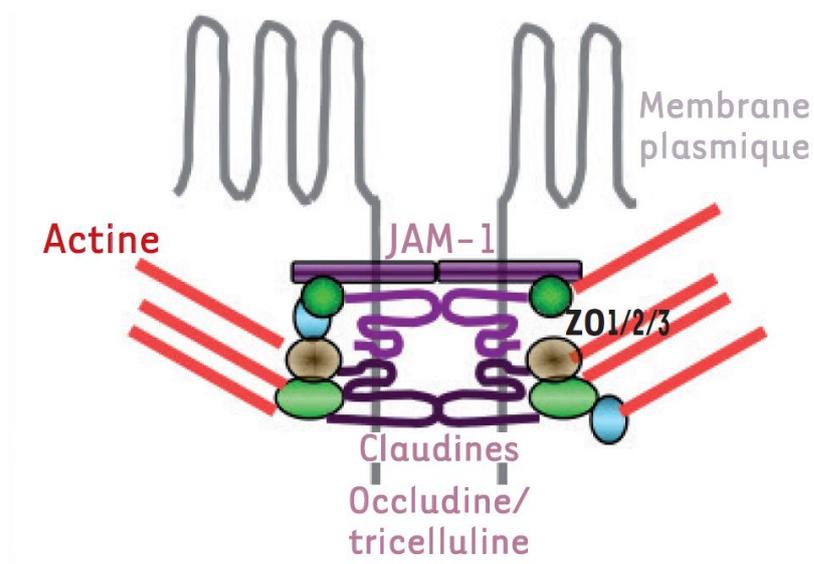


Figure 4 : Représentation d'une jonction serrée (11)

Les jonctions d'ancrage ou jonctions *adherens* sont composées de cadhérines, protéines transmembranaires reliées au cytosquelette d'actine par des caténines alpha et bêta (Figure 3). Elles ont un rôle de maintenance du contact cellule-cellule via des desmosomes constitués de cadhérines reliées aux filaments intermédiaires composés de kératine. Les jonctions d'ancrage se situent juste en dessous des jonctions serrées et soutiennent leur fonction d'adhésion. Elles assurent également le maintien de la forme des cellules épithéliales. Les jonctions d'ancrage ne se retrouvent pas seulement au niveau de la membrane latérale de la cellule pour s'associer à la cellule voisine mais également au

niveau basal. En effet, les cellules épithéliales sont reliées à la lame basale via des hémidesmosomes (9).

Les jonctions communicantes, également appelées *gap junctions*, sont situées au niveau basal, proches de la lame basale où reposent les cellules de l'épithélium intestinal. Les cellules adjointes communiquent entre-elles via ces jonctions. Les connexines sont des protéines transmembranaires capables de s'assembler aux connexines de la cellule voisine afin de façonner un connexon, un tunnel perméable aux ions et aux petites molécules, autorisant la communication du cytoplasme des deux cellules (13).

2. Anomalies des jonctions serrées

Dans le *Leaky gut syndrome*, les jonctions serrées n'assurent plus leur rôle d'étanchéité. Il existe plusieurs facteurs empêchant les jonctions serrées de protéger l'organisme des agents pathogènes présents dans la lumière intestinale. A titre d'exemples, le stress, l'exercice physique intense, des infections virales/bactériennes, les antibiotiques oraux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'alcool, les xénobiotiques sont susceptibles de conduire à une perte d'étanchéité de la barrière intestinale (14).

A. Infection bactérienne

Une bactérie, *Vibrio cholerae*, est un agent affectant les jonctions serrées. En effet cette bactérie a la capacité de produire une toxine, la *Zonula Occludens Toxin* (Zot), qui est apte à ouvrir les jonctions serrées réversiblement. Il existe une protéine semblable à la toxine Zot, la zonuline, capable de désassembler les jonctions serrées des entérocytes.

La zonuline est sécrétée par les entérocytes lors d'infections entériques ou lors de la présence de gluten dans la lumière intestinale. Lorsqu'elle est sous forme d'une chaîne, la zonuline induit la transactivation des récepteurs EGF en les liant aux récepteurs PAR2 au niveau de la membrane des entérocytes, déclenchant alors la désorganisation des jonctions serrées (15).

B. Stress

Lors de stress, l'organisme va chercher à se défendre. Il se prépare à fuir donc la vidange gastrique et le transit intestinal sont ralentis via des stimuli nerveux. L'organisme réagit face au stress en produisant le peptide *corticotropin releasing factor* (CRF) et

l'uricortine qui agissent sur les récepteurs CRF-1 et CRF-2 présents au niveau de la paroi intestinale induisant la perte de l'étanchéité de la barrière intestinale (16).

Le stress va également induire une perméabilité intestinale via la dégranulation des mastocytes, dont la tryptase et l'histamine. Ces dégranulations vont alors stimuler les lymphocytes T qui vont produire des cytokines pro-inflammatoires qui entraînent une augmentation de la perméabilité intestinale. Il faut que le stress soit répété ou perdure dans le temps pour altérer la barrière intestinale (17)(18). La tryptase est capable d'activer le récepteur PAR-2, très exprimé au niveau de la paroi du tube digestif. Cette activation va alors induire une inflammation intestinale et ainsi provoquer une altération de la perméabilité intestinale.

Dans l'étude de J. Demaude *et al.*, les interférons gamma (INF- γ) sont évalués pour connaître leur rôle dans l'altération des jonctions serrées. Il y a surproduction d'INF- γ principalement 48 h après un stress. Les INF- γ seraient capables d'activer la contraction des chaînes de myosine et, par conséquent, seraient responsables de la contraction des anneaux d'actinomyosine présents autour des entérocytes, engendrant alors l'ouverture des jonctions serrées (18).

C. Exercices physiques intenses

Lors d'efforts intenses et répétés, une perméabilité intestinale s'installe progressivement et peut devenir chronique lorsqu'elle n'est pas prise en charge.

Pendant une activité physique intense, la circulation sanguine est shuntée et se concentre essentiellement au niveau musculaire et cérébral afin d'apporter l'oxygène pour le bon fonctionnement des muscles et du cerveau. La perfusion gastrointestinale passe alors au second plan. Ce phénomène est appelé l'ischémie d'effort. Ce phénomène ralentit la digestion et l'absorption des aliments pouvant être la cause de diarrhée, de ballonnements.

Après l'activité physique, la circulation sanguine revient à la normale et le système digestif est de nouveau irrigué. Ce procédé décrit la reperfusion mésentérique. Sauf que le sang, à ce moment-là, est chargé en métabolites toxiques comme les espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou radicaux libres. Les EROs ont un caractère oxydant qui peut endommager les protéines, les acides gras insaturés et les acides nucléiques. Il y a alors un stress oxydatif pouvant engendrer des dommages cellulaires puis tissulaires. Les jonctions cellulaires sont détériorées et ne permettent plus de maintenir l'étanchéité de la paroi

intestinale. La reperfusion de l'intestin, après une baisse de perfusion, a pour conséquence une atteinte de la barrière intestinale et augmente alors la perméabilité intestinale (19)(20).

D. Alcool

L'alcool joue un rôle dans la rupture des jonctions serrées (21).

L'éthanol, à forte concentration (plus de 40%), provoque des lésions au niveau gastro-intestinal par effet cytotoxique direct sur les cellules de l'épithélium du tube digestif. L'éthanol, à concentration non cytotoxique (moins de 10%), perturbe progressivement les protéines des jonctions serrées, notamment la *zonula occludens-1* (ZO-1) qui se déplace loin de la membrane cellulaire. Les ZO-1 se décrochent des filaments d'actine car l'éthanol est également responsable du désassemblage des filaments d'actine. Les ZO-1 ne peuvent alors plus soutenir les claudines et occludines. Le maintien de la jonction serrée n'est plus assuré, agrandissant ainsi l'espace intercellulaire où de grosses molécules peuvent s'introduire. Mais lors de l'élimination de l'alcool, les ZO-1 se remettent en place pour reformer les jonctions serrées (22).

E. Antibiotiques

Un traitement antibiotique peut perturber les jonctions serrées intestinales. Outre la modification du microbiote intestinal, les antibiotiques ont également un effet direct sur la perméabilité intestinale. Cette dernière augmente considérablement lors de la prise d'antibiotiques.

Ce sont les protéines des jonctions serrées qui sont affectées. L'expression des claudines, occludines et ZO-1 diminue progressivement et, par conséquent, les protéines assurant l'intégrité des jonctions serrées sont appauvries. La protéine ZO-1 pourrait également subir des modifications morphologiques lors de la prise d'antibiotiques engendrant une défaillance de la barrière intestinale (23).

3. Dégradation du mucus

Le mucus est une interface importante entre l'hôte et les éléments étrangers retrouvés dans le tractus digestif. Il sert de première barrière contre les antigènes et les toxines. La sécrétion de mucus est stimulée par des agents de surface afin d'empêcher leur action délétère sur l'épithélium intestinal. Certains peptides tels que la tyrosine et la

sérotonine sollicitent les cellules calciformes à produire du mucus, de même pour l'histamine et les agonistes cholinergiques (qui agissent sur les récepteurs de l'acétylcholine) (5).

Les émulsifiants alimentaires peuvent détériorer les couches de mucus recouvrant le tractus intestinal. Ils possèdent un caractère amphiphile, c'est-à-dire qu'ils sont composés d'un groupement hydrophile et d'un groupement hydrophobe. Cela leur permet d'avoir une solubilité dans un milieu hydrophile et dans un milieu hydrophobe. Les émulsifiants alimentaires sont des tensioactifs, ils peuvent interagir avec le mucus et empêchent ainsi la protection des cellules intestinales vis-à-vis des micro-organismes du tube digestif. Les tensioactifs sont présents dans l'alimentation avec les additifs sous formes d'esters d'acides gras (E473, E475) ou de diglycérides d'acides gras (E471) pour conserver les aliments. Ces émulsifiants sont mis en cause dans l'augmentation de la perméabilité intestinale. La carboxyméthylcellulose (CMC) et le polysorbate 80 sont des émulsifiants avec une activité mucolytique, qui fluidifie le mucus. Ils diminuent la couche hydrophobe du mucus et ce dernier devient moins épais, il s'amincit. Le mucus ne forme donc plus une barrière étanche, favorisant ainsi le contact des micro-organismes avec les cellules intestinales (5).

Les dommages créés par les surfactants se réparent rapidement chez un sujet sain, en environ deux heures. Mais il est question de quantité et de fréquence de prise. Plus un individu consomme de tensioactifs, plus l'intestin devient perméable et permet alors l'entrée de particules ou micro-organismes provoquant une inflammation (24).

Lorsque notre alimentation manque de fibres alimentaires, l'organisme cherche à compenser cette carence. En effet, des bactéries présentes au niveau de l'intestin ont la capacité de décomposer le mucus. La décomposition du mucus permet de libérer des sucres à partir des mucines, glycoprotéines constituant le mucus. La dégradation du mucus intestinal humain n'est réalisable que pour certaines espèces de bactéries telles que les *Bacteroides* et les *Akkermansia* qui sont les principaux dégradants de mucus. Ces bactéries fabriquent des enzymes qui ont la particularité de retirer le glycane des mucines pour libérer les sucres présents dans le mucus. Cette transformation a pour conséquence l'amincissement de la barrière de mucus (25).

Pour maintenir l'homéostasie intestinale, l'intégrité de la barrière intestinale est primordiale mais il faut également tenir compte du microbiote, du mucus et de la couche immunitaire qui se situe sous les entérocytes.

Un intestin sain possède une barrière d'entérocytes intacte. Les entérocytes sécrètent des protéines antimicrobiennes, des mucines pour fabriquer la couche de mucus et la phosphatase alcaline intestinale pour protéger la couche épithéliale des toxines. Les bactéries du microbiote intestinal sécrètent des toxines antimicrobiennes pour se défendre face à des agents pathogènes. Parmi les cellules immunitaires, les cellules plasmatisques sécrètent des immunoglobulines A pour réagir face aux agressions. Les cellules dendritiques sont essentielles pour la reconnaissance des bactéries intestinales. Lors d'invasion bactérienne, elles permettent l'activation des cellules de l'immunité adaptative.

Lors de *Leaky gut syndrome*, la barrière d'entérocytes est lésée mais il y a également la présence d'une dysbiose où les agents pathogènes, qui s'attachent aux entérocytes, détruisent les jonctions apicales augmentant alors la perméabilité intestinale. Les toxines, antigènes alimentaires et agents pathogènes, présents dans la lumière intestinale, peuvent alors pénétrer dans le tissu intestinal et provoquer une inflammation qui conduit à l'apoptose des entérocytes (26).

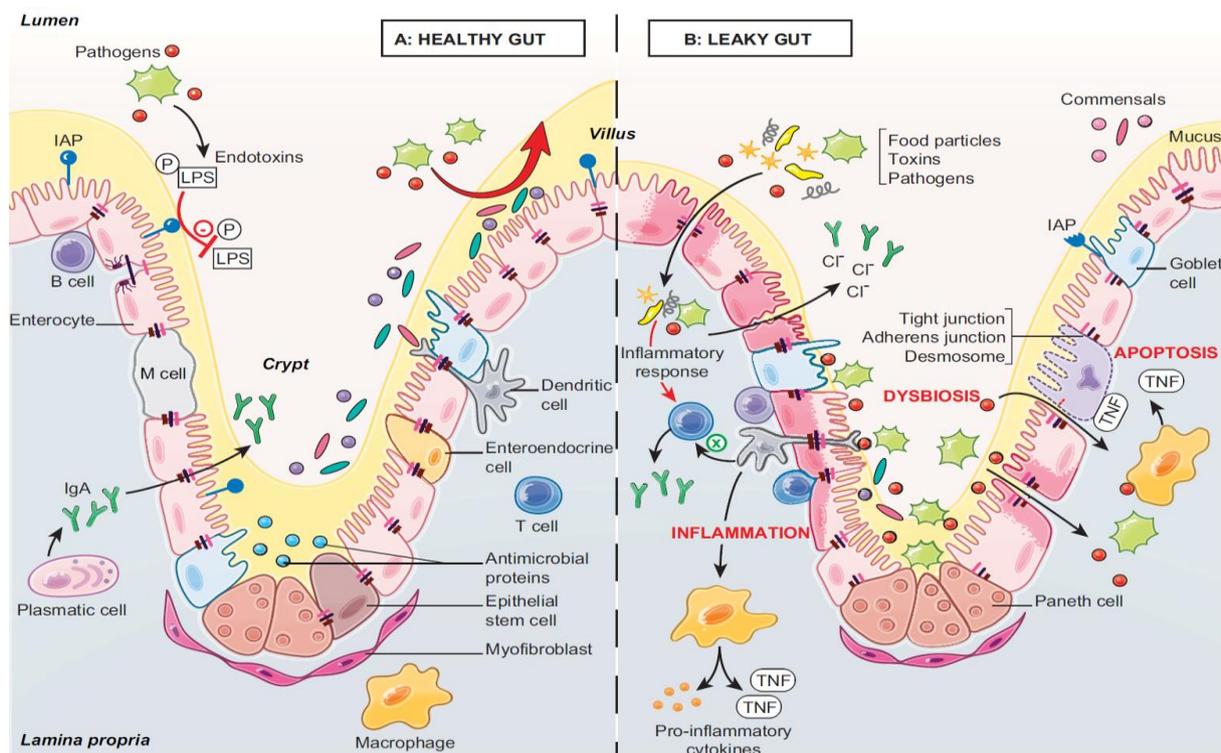


Figure 5 : Schéma d'un intestin sain (A) et d'un intestin perméable (B) (26)

* IAP = PAI = Phosphatase alcaline intestinale, B cells = Lymphocytes B, M cell = Microfold cell = cellule M, Epithelial stem cells = cellules souches épithéliales, Enteroendocrine cell = cellule entéroendocrine, T cell = Lymphocyte T, Dendritic cell = cellule dendritique, Paneth cell = cellule de Paneth, Goblet cell = cellule caliciforme, Commensals = bactéries commensales

II. Dysbiose

La dysbiose est une des causes principales de l'hyperperméabilité intestinale mais c'est également une des conséquences.

1. Microbiote et dysbiose

Le microbiote intestinal est composé de 10^{14} microorganismes, principalement des bactéries mais également des virus, des champignons. Le microbiote intestinal se situe dans la lumière du tube digestif, de l'intestin au côlon, et suit un gradient où la concentration maximale de la flore bactérienne est localisée dans le côlon. Chaque individu possède son propre microbiote intestinal, tant au niveau qualitatif que quantitatif, il peut être considéré comme une empreinte digitale. Il se compose de plusieurs grandes familles de bactéries également désignées par le nom phylum : les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* majoritairement puis les *Proteobacteria* et les *Actinobacteria* présentes de façon minoritaire. Le rapport entre les deux phyla dominants, *Firmicutes/Bacteroidetes*, est un paramètre permettant de renseigner l'état du microbiote intestinal. Il est de 1/1 chez les individus sains mais peut augmenter à 3/1 voire 25/1 en cas de surpoids. Le microbiote se constitue dès la naissance. Il est modifié selon la voie de l'accouchement. Par voie basse, le microbiote se formera au contact de la flore vaginale de la mère mais lors d'un accouchement par césarienne, ce sont les microorganismes de l'environnement qui constitueront la flore. Le microbiote intestinal d'un enfant né par césarienne est donc plus affaibli. La flore se construit selon l'alimentation, les médicaments pris et l'environnement lors des premiers mois de la vie mais elle varie également légèrement au cours de la vie selon le mode de vie, les traitements médicamenteux ainsi que l'hygiène.

Le microbiote intestinal assure différents rôles en rapport avec la digestion : il permet la digestion de fibres et d'oligosaccharides que l'intestin n'est pas capable de digérer, il fabrique des métabolites indispensables à l'organisme (propionate, butyrate qui sont des acides gras à chaînes courtes) que ce dernier n'est pas apte à synthétiser, il participe à la synthèse de vitamines (vitamine K, B12, B8). Le microbiote intestinal est également doté d'une fonction de protection, il forme une barrière naturelle en induisant la production de mucus et d'immunoglobulines A (IgA) (11). Les bactéries commensales luttent contre la colonisation du tube digestif par des bactéries pathogènes, par phénomène de compétition ou en sécrétant des bactériocines, substances bactéricides. Le microbiote intestinal a aussi un intérêt pour l'immunité intestinale afin d'acquiescer la tolérance vis-à-vis des éléments du SOI et distinguer les bactéries commensales et pathogènes. Les bactéries de la flore intestinale stimulent la production et la libération de lymphocytes et de macrophages, deux

acteurs de la réaction immunitaire (2). La réponse immunitaire doit être subtilement équilibrée entre l'inflammation pour éradiquer les agents pathogènes et les réactions de tolérance pour éviter les réponses immunitaires indésirables contre les tissus et les bactéries commensales de l'hôte. Les lymphocytes T, ou cellules T régulatrices (Tregs) permettent de contrôler la tolérance. Certains microorganismes ont la capacité d'induire ce type de cellules et confèrent ainsi une protection contre les maladies inflammatoires. C'est le cas pour certaines souches *Bacteriodes*, notamment de *B. caccae* et de *B. vulgaris* qui augmentent le nombre total de Tregs, de même pour *Lactobacillus acidophilus* ou *Bifidobacterium breve* (27).

Il existe un équilibre entre les différentes populations présentes dans l'intestin. Des bactéries pathogènes peuvent se retrouver au niveau intestinal mais les bactéries commensales permettent la protection de l'intestin contre l'invasion de ces bactéries. Toute modification de la composition bactérienne de la flore intestinale peut altérer la symbiose entre l'hôte et le microbiote. Cette altération caractérise la dysbiose.

Une dysbiose est une altération qualitative et/ou quantitative du microbiote intestinal. Il existe un déséquilibre entre les espèces bactériennes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, une prédominance de famille de bactéries pathogènes ou à l'inverse une raréfaction d'espèces bactériennes bénéfiques pour l'organisme. Le microbiote intestinal peut être influencé de différentes manières, par la génétique de l'hôte, par le mode alimentaire ou encore par les interventions médicales notamment la prise d'antibiotiques (27).

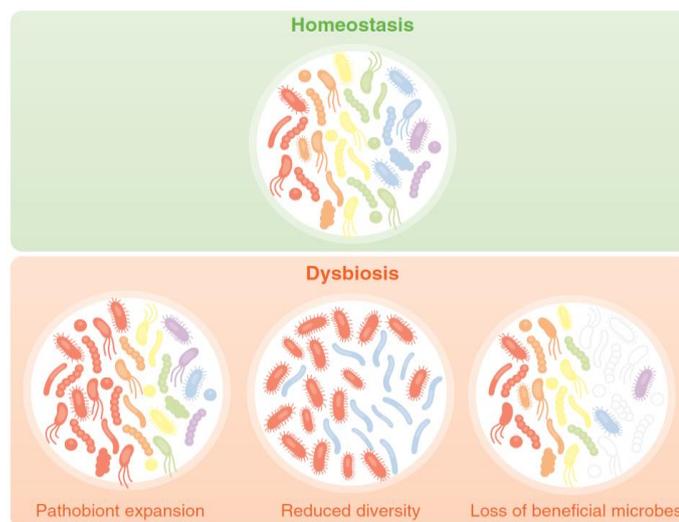


Figure 6 : Schéma de l'homéostasie du microbiote intestinal (en vert) et des différents types de dysbioses (en orange) (27)

*Pathobiont expansion = extension des bactéries pathogènes, Reduced diversity = diminution de la diversité, Loss of beneficial microbes = perte des organismes bénéfiques

L'alimentation a un rôle primordial dans le maintien du microbiote intestinal, elle peut modifier la composition du microbiote en fonction des nutriments apportés à l'organisme. Une alimentation moderne, riche en produits industriels transformés, est l'une des causes de la dysbiose intestinale.

Un régime trop gras peut également perturber la flore intestinale, comme le montre une étude menée par l'Inserm où des souris étaient nourries avec 70% de lipides. Un mois après le début de l'étude, des changements de composition de la flore intestinale ont été observés (9) (26). Les familles bactériennes *Firmicutes* et *Proteobacteria* sont retrouvées en abondance mais une diminution des *Bacteroides* est observée (29). Lors de prises de lipides trop importantes, le microbiote intestinal ne produit plus de peptides antimicrobiens et la couche de mucus s'affine (28).

Une modification de la flore intestinale induit également le changement des produits fabriqués par les bactéries commensales, notamment les acides gras à chaînes courtes (AGCC). Le butyrate est un AGCC qui permet d'augmenter la production de mucus et il incite également l'expression des protéines des jonctions serrées. Lorsqu'il y a une réduction des bactéries produisant du butyrate, il est logique d'observer alors une diminution du taux de butyrate. Or le butyrate a un effet protecteur sur la barrière intestinale. Sa restriction implique donc une barrière intestinale affaiblie et une augmentation de sa perméabilité par la réduction de l'expression des protéines des jonctions serrées. L'épaisseur du mucus se retrouve amoindrie par la diminution d'AGCC. Les peptides antimicrobiens, permettant de lutter contre les antigènes bactériens en temps normal, sont également diminués (29).

Les fibres sont de plus en plus rares dans l'alimentation, or les fibres sont essentielles au bon fonctionnement du microbiote intestinal. Elles permettent notamment de nourrir les bactéries commensales. Ainsi, en diminuant l'apport des fibres dans l'alimentation, la diversité du microbiote intestinal est diminuée en faveur des bactéries pathogènes.

De même, un excès de sucre n'est pas appréciable pour la diversité du microbiote. Les levures présentes au niveau intestinal consomment du sucre. Un apport important de sucre peut alors stimuler la croissance de levures comme *Candida spp.* Les levures prolifèrent au détriment des bactéries commensales et engendrent une mycose intestinale.

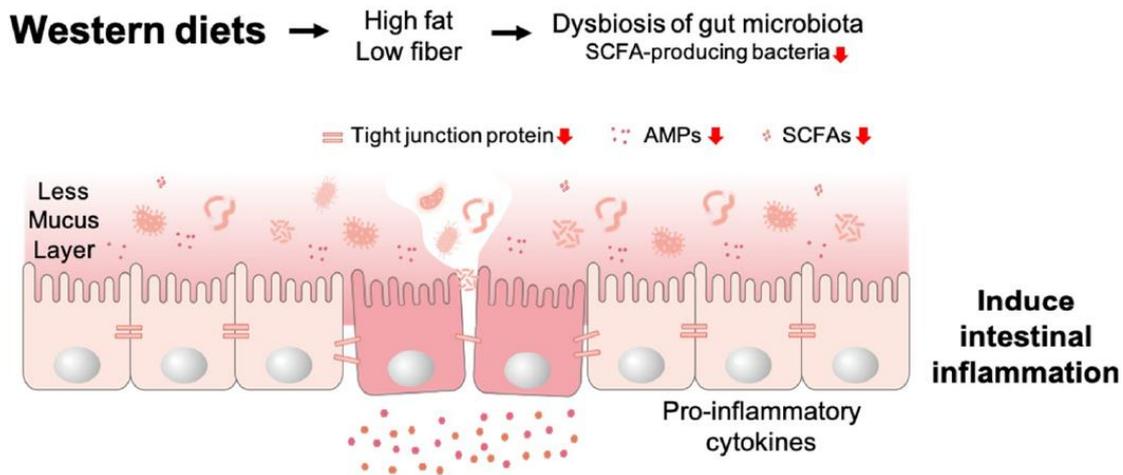


Figure 7 : Conséquences des régimes occidentaux sur l'intestin (29)

**Western diets* : régimes occidentaux, *high fat* : plus de gras, *low fiber* : moins de fibres, *SCFA* : AGCC, *AMPs* : peptides antimicrobiens, *Less mucus layer* : épaisseur du mucus amoindri

2. Dégradation de la barrière intestinale par les bactéries pathogènes

Le microbiote intestinal et l'hôte sont intimement liés. Il existe sur les microorganismes des motifs associés aux pathogènes, les PAMPs. Ils se situent dans ou en dehors de la cellule. La famille des PAMPs comprend les composants de la paroi cellulaire bactérienne comme les peptidoglycanes, les acides lipotéchoïques mais aussi les liposaccharides. Ils communiquent via des récepteurs comme les récepteurs de type « *toll-like* » (TLR) ou « *nucleotide-binding oligomerization domain* » (NOD), qui sont des récepteurs transmembranaires de l'immunité innée (PRR) (30) (31). Lorsque les PAMPs se fixent sur les PRR, cela conduit à l'activation de ces derniers. L'activation des PRR induit une cascade de signalisation intracellulaire qui aboutit à une réaction inflammatoire par la voie des NF- κ B, augmentant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires. Les TLR sont principalement situés au niveau latérobasal des entérocytes, c'est un emplacement stratégique pour déclencher une réaction inflammatoire si des fragments bactériens sont présents à cet endroit. La répartition des TLR est importante dans le contrôle de l'inflammation afin d'éviter une activation inappropriée de ces récepteurs et ainsi éviter une inflammation incontrôlée. Une dysbiose pourrait être un facteur déclenchant l'activation de ces récepteurs par l'augmentation de bactéries pathogènes dans la lumière intestinale. L'épithélium intestinal produit des médiateurs anti-inflammatoires pour inhiber la réaction inflammatoire mais un épithélium lésé n'a plus ce contrôle de l'inflammation ce qui peut entraîner une inflammation chronique (31).

Différentes bactéries, des produits issus de bactéries ou des métabolites peuvent être délétères pour la barrière intestinale et sont donc responsables de sa dégradation (30).

Escherichia coli est une bactérie capable de modifier la barrière intestinale. Elle s'insère à la surface des entérocytes, comme une seringue, pour injecter des protéines pathogènes dans leurs cytoplasmes. Ces protéines réorganisent le cytosquelette et les canaux membranaires des entérocytes, et perturbent également les jonctions serrées en dissociant les protéines des jonctions serrées comme les claudines, le ZO-1 ou l'occludine de la périphérie des entérocytes. Les protéines issues de *Escherichia coli* agissent au niveau des filaments d'actine en les activant, produisant ainsi une contraction des filaments ce qui a comme effet l'ouverture des jonctions serrées (32).

Les bactéries de la famille *Salmonellae* traversent la membrane des entérocytes et les infectent sous forme de vacuole dans leur cytoplasme. Ces bactéries induisent la perturbation des jonctions serrées en altérant les protéines des jonctions serrées. Une infection par *Salmonella* provoque une diminution de l'expression de ZO-1 et de l'occludine (32).

Vibrio cholerae utilise une protéine, PKC α , qui coupe les filaments d'actine associés aux jonctions serrées et ZO-1 se retrouve alors détachée des jonctions serrées (32).

Helicobacter pylori peut également désorganiser les jonctions serrées. Elle se fixe au niveau intercellulaire des cellules épithéliales de l'intestin et secrète des produits bactériens, dont la protéine CagA qui modifie la localisation de ZO-1 et JAM (32).

Clostridium perfringens est une bactérie qui provoque des intoxications alimentaires. Elle peut également interagir avec les protéines des jonctions serrées directement en générant une toxine qui se lie aux claudines. L'entérotoxine se lie aux boucles extracellulaires qu'elle utilise comme récepteurs et les rend instable provoquant une rupture des jonctions serrées (32) (33).

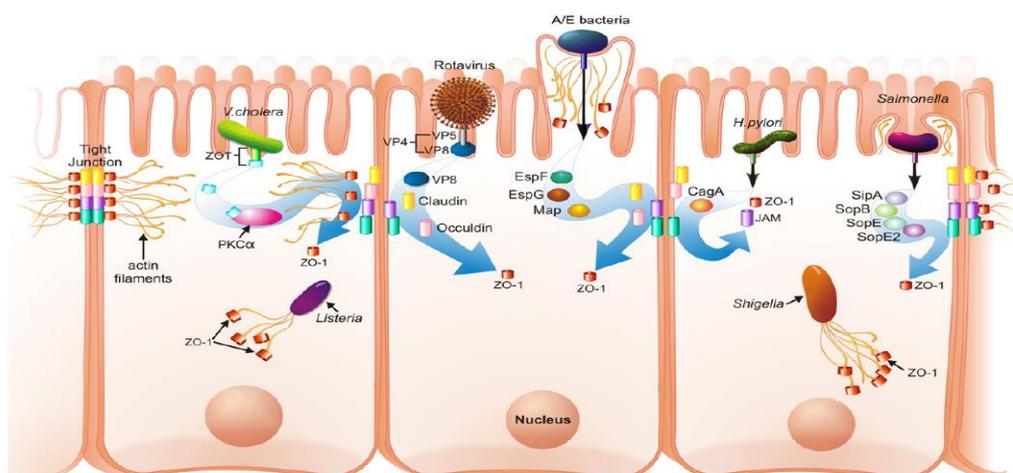


Figure 8 : Détérioration des protéines de jonctions serrées par les bactéries et virus (32)

*A/E bacteria : famille des bactéries E. coli

Lorsqu'une dysbiose est présente dans l'intestin, ces bactéries peuvent plus facilement infecter la barrière intestinale et fragiliser les jonctions serrées ce qui aboutit à une augmentation de la perméabilité intestinale.

Quand le microbiote intestinal présente une dysbiose, une diminution des bactéries bénéfiques, telles que les bifidobactéries, est observée au profit des bactéries nuisibles, comme les bactéries sulfato-réductrices (BSR). Les BSR sont des bactéries anaérobies et produisent du sulfure d'hydrogène (H₂S). L'augmentation de concentration de sulfure d'hydrogène dans la lumière intestinale entraîne une diminution de la concentration en butyrate. Cette perte de butyrate provoque une baisse d'expression des protéines des jonctions serrées et par conséquent une hausse de la perméabilité intestinale. La porosité de la barrière intestinale occasionne le franchissement de la lamina propria par les bactéries intestinales, cela s'appelle la translocation bactérienne (34).

3. La translocation bactérienne

Dans le *Leaky gut syndrome*, la rupture de la barrière intestinale autorise l'entrée d'antigènes microbiens et facilite la translocation bactérienne.

La translocation bactérienne se définit par le passage de bactéries d'origine digestive au travers de la muqueuse intestinale vers des tissus habituellement stériles, principalement les ganglions mésentériques, ce qui favorise la propagation vers d'autres organes. La translocation bactérienne se produit lorsqu'il y a une altération de la barrière intestinale, une altération du microbiote intestinal ou lors d'une diminution des défenses immunitaires (20)(31). Une baisse de la perfusion sanguine de l'intestin et l'hypoxie de la muqueuse intestinale, observées lors d'exercices sportifs intenses, peuvent également engendrer une translocation bactérienne (20).

Il existe normalement des contrôles pour limiter la translocation bactérienne afin de restreindre la réaction inflammatoire que les bactéries intestinales entraînent lorsqu'elles traversent la barrière intestinale. Lorsque ces contrôles sont supprimés, l'inflammation envahit les tissus aux alentours pour aboutir à une inflammation systémique (20).

L'altération de la flore bactérienne intestinale favorise la prolifération de certaines bactéries et augmente la fabrication de produits bactériens tout en diminuant l'effet barrière de la flore commensale. Ce processus favorise la translocation bactérienne (31). Une étude menée sur des souris présentant une dysbiose a démontré que la dysbiose entraîne un dysfonctionnement de la barrière intestinale ainsi qu'une augmentation de la translocation des bactéries intestinales ce qui amplifie la réponse inflammatoire (35). La translocation

bactérienne est aggravée par une concentration plus faible en IgA et en défensine dans la lumière intestinale, liée à la perméabilité intestinale (34).

Lors de traitements antibiotiques, la flore intestinale est amenée à changer, la diversité microbienne est réduite avec une diminution des *Bacteroidetes* et des *Firmicutes*. A contrario, il y a une prolifération des *Proteobacteria* (bactéries Gram négatif) qui modifie le microbiote intestinal. La présence de *Proteobacteria* au sein de la flore intestinale peut être utilisée comme diagnostic de la dysbiose du microbiote. Les antibiotiques induisent une diminution d'espèces bactériennes possédant des fonctions liées à la biogenèse des membranes cellulaires, à la réparation ainsi qu'aux mécanismes de défense. L'altération du microbiote n'est pas seulement due à la prise d'antibiotique, une augmentation de la perméabilité intestinale peut également la favoriser ainsi qu'une diminution des acides gras à chaînes courtes. Une étude menée sur des souris montre que les antibiotiques peuvent aussi avoir un impact sur la perméabilité intestinale. Ils sont capables d'augmenter la perméabilité en diminuant l'expression des protéines constituant les jonctions serrées et en modifiant morphologiquement ZO-1. De plus, la réduction du *Firmicutes/Bacteroidetes*, liée à la prise d'antibiotiques, conduit à une diminution des protéines des jonctions serrées perturbant alors la barrière intestinale (23).

Parfois, l'homéostasie entre les bactéries commensales et l'hôte n'est pas maintenue. Il peut y avoir des défauts dans la reconnaissance des bactéries et l'organisme ne tolère alors plus leurs présences. Il y a une rupture de la tolérance. C'est le cas notamment chez les personnes ayant un polymorphisme au niveau des gènes impliqués dans l'autophagie (36).

D'après l'étude de Nighot *et al.*, l'autophagie des entérocytes a aussi un rôle dans la régulation des jonctions serrées avec la dégradation de claudine-2 (37).

4. Dégradation du mucus

Généralement, il existe un équilibre entre le microbiote intestinal et les couches de mucus. Divers peptides antimicrobiens se situent dans le mucus et sont sécrétés pour contrôler la colonisation des bactéries de la flore intestinale et ainsi éliminer les agents pathogènes. La phosphatase alcaline intestinale (PAI) fait partie des peptides antimicrobiens, elle est sécrétée par les entérocytes. Chez des souris déficientes en PAI, la composition bactérienne de la flore intestinale est modifiée, une diminution des bactéries de la famille des *Lactobacillaceae* est observée. A l'inverse, une forte activité de la PAI entraîne

une réduction du nombre de bactéries qui produisent des lipopolysaccharides (LPS) comme *E. coli*, et laisse place à une augmentation des bactéries supprimant les LPS telles que les Bifidobactéries. La PAI sert également à éviter la translocation du LPS en l'inactivant, empêchant ainsi le stimulus pro-inflammatoire. Les protéines des jonctions serrées peuvent être régulées par la PAI car cette dernière augmente l'expression de ZO-1, ZO-2 et de l'occludine, améliorant par conséquent la barrière intestinale (30).

Le microbiote, via des bactéries bénéfiques pour l'hôte, peut renforcer la barrière intestinale en stimulant la production de mucus, les bactéries commensales stimulent l'expression de Muc2 et de galactoside 2 α -L-fucosyltransférase (38).

Le microbiote intestinal affecte la composition du mucus. Le mucus a besoin des bactéries intestinales afin de développer des fonctionnalités optimales. Chez les rats axéniques, qui ne possèdent pas de microbiote intestinal, la couche de mucus est moins compacte, moins dense, où la concentration en Muc2 est plus faible. Or une couche de mucus plus faible facilite la pénétration des bactéries, engendrant une inflammation locale (30). La composition du microbiote a une forte importance dans la fonction optimum du mucus. Parmi les bactéries détériorant le mucus, *Ruminococcus gnavus*, dont le nombre est en augmentation lors de maladies inflammatoires de l'intestin, est en cause de la dégradation de la couche muqueuse (38).

Le régime alimentaire a beaucoup d'influence sur la composition du microbiote intestinal. Un régime alimentaire faible en fibres alimentaires peut être la cause de la dégradation du mucus. En effet, les bactéries commensales, ne pouvant pas se nourrir de glucides, s'attaquent alors aux glycanes présents dans la couche de mucus intestinale. Cette détérioration diminue alors la résistance du mucus. Or une couche de mucus défectueuse augmente le risque d'inflammation intestinale par le franchissement des entérocytes par des bactéries (38).

Une dysbiose causerait alors une différence de composition du microbiote intestinal qui affecterait la physiologie et la fonction du mucus et diminuerait l'effet barrière de ce dernier.

Le microbiote peut renforcer la barrière intestinale en induisant la production de défensines, d'immunoglobulines A sécrétoires (11).

L'organisme réagit face aux agressions en sécrétant l'immunoglobuline A (IgA), immunoglobuline la plus abondante de l'organisme, qui réside principalement sur les surfaces de la muqueuse intestinale. L'IgA peut se retrouver dans le mucus intestinal. L'IgA interagit avec les bactéries de la flore intestinale pour assurer une protection contre les agents pathogènes, c'est une barrière immunologique (30).

Une hausse de la concentration d'IgA peut être observée lors de la présence de LPS des entérobactéries Gram négatif au niveau sérique, c'est une réponse immunitaire contre les LPS. L'augmentation des taux sériques d'IgA peut indiquer la présence d'une perméabilité accrue au niveau de l'intestin (39).

III. Inflammation

Après la rupture de la barrière intestinale, toutes sortes d'éléments étrangers ont la possibilité de traverser la paroi intestinale, c'est le cas notamment pour les micro-organismes ou les fragments antigéniques. L'organisme cherche alors à se défendre en déclenchant une réaction inflammatoire locale où les cellules immunitaires libèrent des médiateurs de l'inflammation.

1. Définition

L'inflammation est caractérisée par un ensemble de réactions physiologiques suite à une agression qui peut être physique (par le froid, la chaleur, les radiations), chimique (avec des produits caustiques), microbiologique (lors d'une infection bactérienne/virale/fongique) ou due à la présence de corps étrangers (endogènes ou exogènes). L'inflammation a pour but de lutter contre l'agresseur et de réparer les tissus lésés.

Il y a une chronologie bien précise lors de l'inflammation. Elle débute toujours par une étape d'initiation (stimulus). Puis l'étape d'amplification permet le chimiotactisme des leucocytes vers le site inflammatoire qui s'accompagne d'une vasodilatation, d'exsudation, de douleur. Cela aboutit aux quatre signes cardinaux de l'inflammation : la chaleur, la rougeur, le gonflement (œdème) et la douleur. La dernière étape de l'inflammation est la résolution. Elle permet d'inhiber la migration des leucocytes, de rétablir la perméabilité des vaisseaux sanguins et de drainer l'exsudat. Son rôle principal est de retrouver l'homéostasie en régénérant les tissus enflammés.

L'inflammation permet de déclencher l'immunité innée ainsi que de préparer l'immunité adaptative. L'immunité innée, mobilisée immédiatement après le stimulus de danger, fait intervenir des cellules résidentes (mastocytes, cellules dendritiques, macrophages) qui vont alors produire les médiateurs de l'inflammation :

- L'histamine pour augmenter la perméabilité vasculaire, contracter les muscles lisses localement et provoquer une sensation de douleur en agissant sur le système nerveux
- Des cytokines pro-inflammatoires permettant la communication entre les diverses cellules immunes :
 - Le *Tumor Necrosis Factor* α (TNF α) stimule la production de chimiokines afin de recruter les leucocytes présents dans le sang (PNN, PNE, cellules NK) et provoque la production de facteurs de croissance essentiels à la reconstruction des tissus lésés. Le TNF α permet la mise en route de l'immunité adaptative, si l'immunité innée n'est pas suffisante pour contrer l'inflammation, en incitant la genèse de lymphocytes T et B.
 - Les interleukines (IL) : IL-1 va induire de la fièvre et stimule la migration de leucocytes sanguins vers le site de l'inflammation. IL-6, quant à lui, active les phagocytes et recrute les monocytes sanguins vers le site enflammé.
- Les chimiokines permettent de diriger les leucocytes vers le site d'inflammation
- Des prostaglandines et leucotriènes induisent la porosité et la dilatation des vaisseaux sanguins, favorisant ainsi la venue de leucocytes au niveau des tissus lésés (40).

Les médiateurs de l'inflammation vont ainsi préparer le terrain pour entreprendre l'immunité adaptative avec la participation des lymphocytes T (LT), chefs de file de la réponse cellulaire, et des lymphocytes B (LB), responsables de la réponse humorale.

L'inflammation est une source de radicaux libres. Pour augmenter le pouvoir bactéricide, les cellules de l'immunité innée produisent des espèces réactives de l'oxygène et des peptides antimicrobiens. L'élaboration de l'anion superoxyde (O_2^\ominus) et de l'hypochlorite (ClO^\ominus) sert à la destruction des agents pathogènes. Ce procédé est bénéfique lorsque l'inflammation est aiguë mais peut devenir délétère si l'inflammation est chronique. La production de radicaux libres engendre un stress oxydatif qui va induire une inflammation et ainsi de suite.

La dernière étape de l'inflammation aiguë est la phase de résolution, qui met en jeu des médiateurs pro-résolvants tels que les lipoxines, les résolvines de série D et E, les protectines et les marésines. Ce sont des médiateurs lipidiques élaborés à partir d'acides gras polyinsaturés (AGPI), les acides gras oméga-6 (acide linoléique) et oméga-3 (acide linoléique). Ensemble ils incitent à l'arrêt du chimiotactisme des leucocytes, à l'inhibition de messages pro-inflammatoires. Les lipoxines et les résolvines sont responsables de la

phagocytose des débris cellulaires par les monocytes/macrophages. Les marésines ont une action sur la douleur et la régénération des tissus lésés (41) (42).

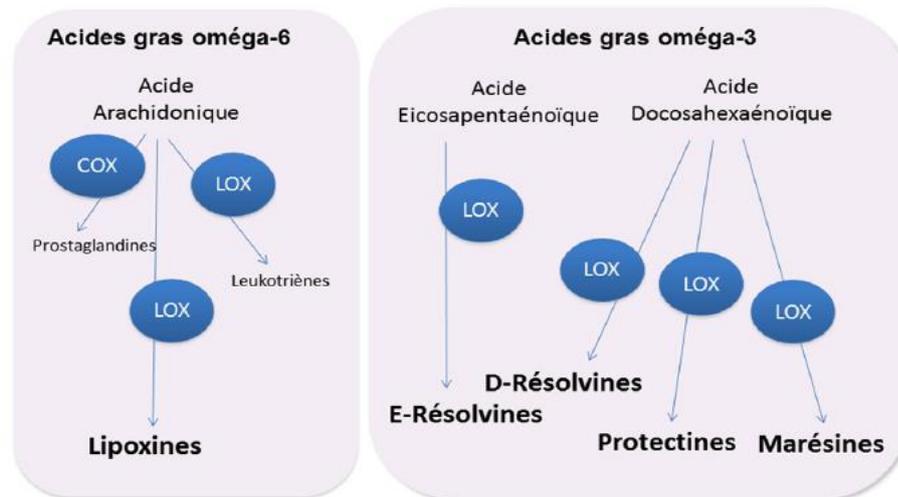


Figure 9 : Biosynthèse des médiateurs lipidiques pro-résolvant (41)

*COX : cyclooxygénase, LOX : lipooxygénase

Parfois l'inflammation est inappropriée, disproportionnée et non résolutive. L'inflammation devient alors chronique. Les cellules du système immunitaire ne cessent d'être attirées vers le site de l'inflammation, il n'y a aucun message pour arrêter l'inflammation. L'organisme subit une inflammation de bas grade permanente ce qui peut favoriser la survenue de pathologie, de fibrose et de stress oxydatif. C'est le cas notamment des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

2. Initiation de l'inflammation par les LPS

Le lipopolysaccharide (LPS) est une molécule amphiphile présente sur la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Klebsiella pneumoniae* ou encore *Proteus mirabilis* (39). Il se retrouve libre après une lyse bactérienne. La concentration en LPS est très élevée au niveau de la lumière intestinale mais les LPS ne sont pas capables de traverser un épithélium intestinal sain. Lors d'une hyperperméabilité intestinale, l'épithélium n'est pas sain et les LPS, ainsi que des fragments antigéniques luminaux, franchissent la barrière intestinale en passant entre les entérocytes et se retrouvent dans la circulation sanguine. Ce processus est impliqué dans l'initiation et la propagation de l'inflammation intestinale. Certains facteurs peuvent augmenter la concentration de LPS circulants comme une alimentation riche en graisses ou un effort physique prolongé. Il existe un taux de LPS plasmatique qui n'engendre pas d'inflammation, la concentration maximale physiologique de LPS circulant est de 1,0 ng/mL. Lors de

maladies inflammatoires de l'intestin chroniques, la concentration de LPS peut atteindre 10 ng/mL. A des concentrations extrêmes, de l'ordre des µg/mL (soit 100 fois la concentration de LPS lors de MICI), le LPS occasionne la mort cellulaire des cellules intestinales (43).

Une étude démontre que le LPS, lorsqu'il est présent dans le milieu interstitiel, entraîne une augmentation de la perméabilité des jonctions serrées à partir d'une concentration sanguine de 0,3 ng/mL. Mais lorsque le LPS est éliminé, un rétablissement des jonctions serrées est observé avec une diminution de la perméabilité intestinale. Par contre, le LPS n'affaiblit pas la perméabilité intestinale lorsqu'il est au niveau apical des entérocytes, dans la lumière intestinale, et ce, même avec de fortes concentrations. Les LPS entraînent également une augmentation de l'expression des récepteurs TLR-4, protéine membranaire de la famille des *Toll-like receptor* (TLR) qui elle-même appartient à la famille des pattern recognition receptor (PRR). L'activation des TLR-4 entraîne la signalisation intracellulaire de la voie des NF-κB et la production de cytokines pro-inflammatoires qui conduit alors à l'activation du système immunitaire inné (43) (44).

Une fois que les LPS traversent la barrière intestinale et se retrouvent dans la circulation sanguine, ils ont la possibilité de provoquer une réaction inflammatoire dans d'autres tissus, à distance des intestins, comme le foie ou les tissus adipeux. S'installe alors une inflammation de bas grade dans ces tissus qui peut s'installer de façon chronique (2).

Lorsque les jonctions serrées ne sont pas assez efficaces pour maintenir les entérocytes collés, les bactéries peuvent traverser la paroi intestinale plus facilement. Leur présence en dehors de la lumière intestinale induit une stimulation excessive des récepteurs TLR, ce qui aboutit à une sécrétion de cytokines pro-inflammatoire et à l'activation des réponses immunitaires innées (34).

3. Altération de la barrière intestinale par l'inflammation

Les espèces réactives de l'oxygène (EROs), le monoxyde d'azote (agent vasodilatateur) et des médiateurs de l'inflammation, comme les cytokines, engendrent une augmentation de la perméabilité intestinale en affectant les jonctions serrées (20). Les EROs induisent un stress oxydatif qui peut altérer les cellules intestinales. Fonctionnellement, l'activité mitochondriale et enzymatique des cellules intestinales sont modifiées. Il y a également un impact au niveau de la structure de la bordure en brosse des entérocytes avec une altération de la composition lipidique des membranes. Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé en excès suite à une concentration importante d'endotoxines dans la circulation sanguine. Le NO attaque le cytosquelette des entérocytes en oxydant et créant des lésions

au niveau des microtubules. Le TNF α , cytokine pro-inflammatoire, entraîne la disjonction des jonctions serrées (21). Plus la réaction inflammatoire est importante, plus les jonctions serrées sont impactées donc la perméabilité intestinale augmente ce qui entraîne le passage de molécules indésirables causant une inflammation. C'est un cercle vicieux.

Le TNF α occasionne la rupture de la barrière intestinale en induisant la mort cellulaire, l'apoptose, des entérocytes et s'oppose à la redistribution des jonctions serrées qui, normalement, permet de combler les trous laissés par les entérocytes apoptotiques (39) (40).

L'inflammasome NLRP3, constitué de la pro-caspase-1, déclenche la libération d'IL-1 β et IL-18. Le microbiote intestinal interagit avec cet inflammasome. Une dysbiose intestinale est accompagnée par l'activation de l'inflammasome NLRP3 avec une augmentation de l'expression des protéines qui le constituent ainsi qu'une élévation accrue des interleukines. L'activation de l'inflammasome NLRP3 induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et la diminution d'expression de protéines des jonctions serrées telles que la ZO-1 et la cadhérine-E. Cette activation favorise ainsi l'ouverture des jonctions serrées et la perméabilité intestinale. L'inflammasome NLRP3 peut aussi être activé par les LPS et réduit alors l'expression de ZO-1, de l'occludine et de la claudine-1 mais augmente celle de la claudine-2. L'activation de l'inflammasome NLRP3 a donc une contribution dans le dysfonctionnement de la barrière intestinale (23).

4. Libération de la protéase Trypsine 3

Lorsque l'épithélium intestinal est stimulé par le lipopolysaccharide (LPS), il libère au niveau basolatéral de la trypsine-3. La trypsine-3 est une protéine capable d'envoyer des signaux aux neurones entériques ainsi qu'aux neurones sensoriels via un mécanisme dépendant du récepteur activé par la protéase PAR-2 (46).

Lors de maladies inflammatoires, la trypsine-3 est nettement plus sécrétée par rapport à un épithélium intestinal sain. Les neurones entériques sont sur-sollicités et induisent une hypersensibilité viscérale (46).

5. Le cercle vicieux

L'inflammation peut, à son tour, induire une augmentation de la perméabilité intestinale. Lorsque le processus inflammatoire est lancé, les monocytes et macrophages sont activés afin de produire des cytokines dont l'IL-6. L'IL-6 possède à la fois des effets pro-

et anti-inflammatoires. L'étude menée sur des souris de Yang *et al.* démontre que l'IL-6 est utilisée en tant que médiateur des lésions de la muqueuse intestinale liées à une inflammation ultérieure. En effet, les lésions des tissus sont atténuées chez les souris ne possédant plus le gène pour produire de l'IL-6 contrairement aux souris ayant un gène capable de produire l'IL-6. De plus, lors du blocage de la voie de signalisation dépendante de l'IL-6 via des anticorps qui neutralisent le récepteur de l'IL-6, l'inflammation de la muqueuse intestinale est réduite. Dans cette même étude, une diminution de l'expression de ZO-1 et de l'occludine a pu être observée chez les souris avec une production normale d'IL-6 (47).

Une production accrue d'interleukine-6 est donc un facteur important dans le développement de la perte de fonction et de structure de la barrière intestinale.

L'interféron gamma joue également un rôle dans le dysfonctionnement de la barrière intestinale. L'IFN- γ augmente la perméabilité intestinale. Il altère l'expression des protéines des jonctions serrées (ZO-1, l'occludine, les claudines 1 et 2) et perturbe morphologiquement les jonctions serrées en activant la voie NF-kB. L'IFN- γ provoque l'apoptose des entérocytes mais le mécanisme précis n'est pas clair. Une augmentation de l'expression de HIF-1 α (*Hypoxia-inducible factor 1-alpha*), facteur de transcription qui induit l'expression de gènes pour lutter contre l'hypoxie, est délétère pour l'intégrité de la paroi intestinale. Des cytokines pro-inflammatoires peuvent induire cette augmentation comme le TNF- α ou encore le LPS. Le NF-kB est le facteur de transcription pour l'expression de HIF-1 α , qui joue également un rôle dans le dysfonctionnement de la barrière intestinale. Donc, en activant la voie des NF-kB, l'INF- γ provoque la hausse d'expression de HIF-1 α et empire son action dévastatrice sur les jonctions serrées (48).

L'hyperperméabilité induit une inflammation des muqueuses intestinales et une réponse inflammatoire trop importante crée à son tour une altération de la paroi intestinale qui va alors augmenter la perméabilité intestinale.

IV. Conclusion

Ainsi, nous avons pu voir à travers cette première partie les effets locaux d'une barrière intestinale poreuse qui ne joue plus son rôle de protection. L'hyperperméabilité, la dysbiose et l'inflammation sont intimement liées, l'une pouvant causer l'autre. Mais la perméabilité intestinale n'a pas seulement des conséquences locales. Elles peuvent être aussi générales. La perméabilité intestinale n'est pas invalidante en soi mais ce sont ses conséquences qui peuvent l'être.

CONSEQUENCES
PHYSIOPATHOLOGIQUES DU
LEAKY GUT SYNDROME

Le passage de macromolécules dans la circulation sanguine affecte l'ensemble de l'organisme. Le *Leaky gut syndrome* favorise le développement de certaines maladies. Il existe parfois des prédispositions génétiques chez les patients mais une barrière intestinale poreuse facilite les séquelles de ces maladies. Les affections détaillées ci-dessous représentent une liste non-exhaustive des conséquences d'une hyperperméabilité intestinale.

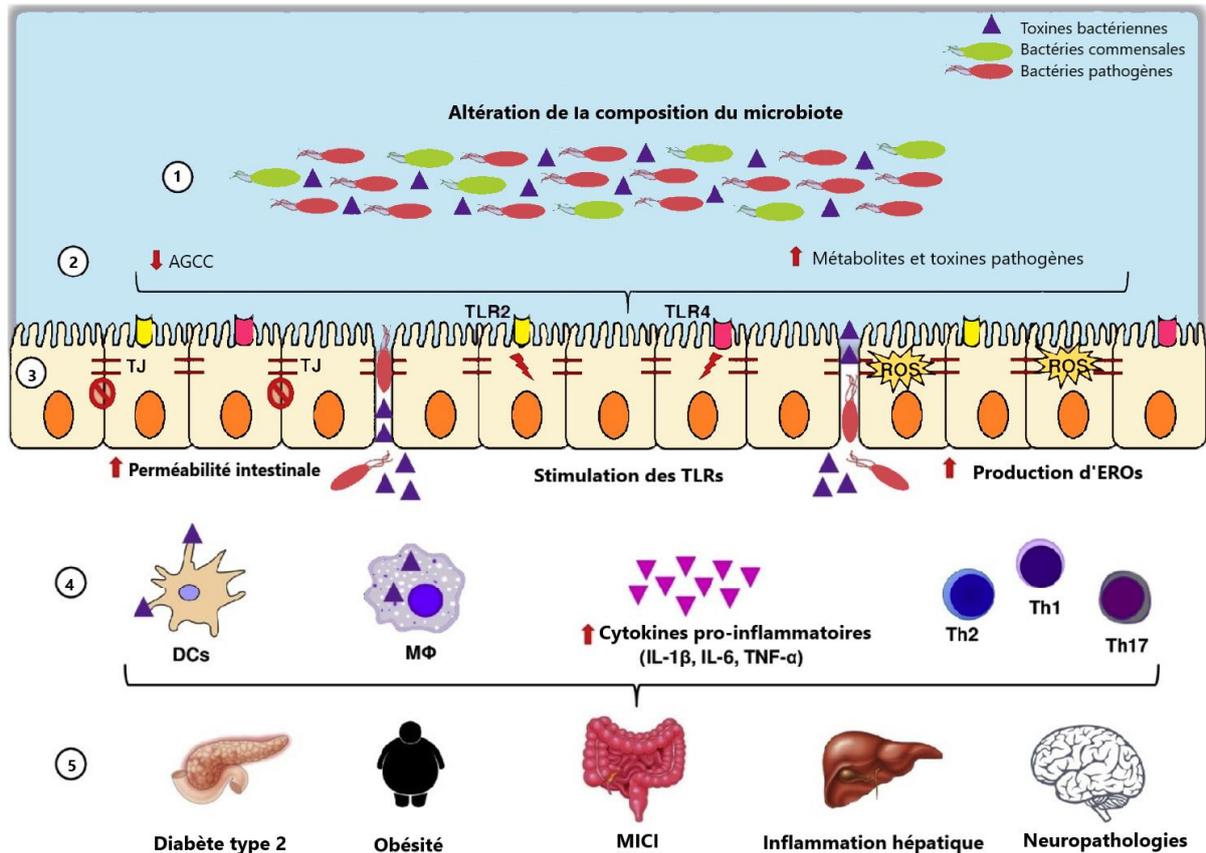


Figure 10 : Schéma de synthèse du fonctionnement du *Leaky gut syndrome* associé à une dysbiose et une inflammation (49)

*TJ : jonctions serrées, TLR : Toll like receptor, DCs : cellules dendritiques, Mφ : macrophage, IL : interleukine, TNF : tumor necrosis factor, Th : lymphocytes T

Explication du schéma de synthèse (Figure 10) :

- 1- Une dysbiose est présente. Les bactéries pathogènes prolifèrent au détriment des bactéries commensales. Des toxines bactériennes sont alors produites en grande quantité.
- 2- Suite à la modification du microbiote intestinal, la production d'acides gras à chaîne courte diminue, notamment celle du butyrate qui est bénéfique pour les entérocytes. Les toxines et métabolites bactériens se multiplient.

- 3- Ces métabolites activent une inflammation par la stimulation des TLR et la production d'espèces réactives de l'oxygène. Cette inflammation augmente la perméabilité intestinale qui favorise la pénétration de ces métabolites dans la lamina propria.
- 4- La présence d'éléments étrangers au sein de l'organisme induit l'activation des cellules dendritiques et des macrophages. Une production importante de cytokines pro-inflammatoires et de lymphocytes T est mise en place pour lutter contre ces éléments via une réponse immunitaire.
- 5- Une réponse immunitaire excessive et une inflammation systémique pourrait inciter le développement de maladies telles que le diabète de type 2, l'obésité, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'inflammation hépatique et dysfonctionnement neurologique.

Le foie est le premier organe impacté par la rupture de la barrière intestinale. Cependant, le *Leaky gut syndrome* induit des maladies avec des impacts beaucoup plus importants telles que le diabète, l'obésité, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, détaillées ci-dessous.

I. Hépatotoxicité

Lorsque la paroi intestinale n'est plus assez étanche, elle permet le passage de macromolécules, d'antigènes provenant du tube digestif, pouvant être nocifs dans l'organisme. En traversant la lamina propria, les macromolécules se retrouvent dans la circulation sanguine et peuvent alors atteindre des tissus éloignés de l'intestin. Le premier organe qui subit le passage d'éléments indésirables, c'est le foie. Lorsque les éléments étrangers circulent dans le sang, ils sont filtrés par le foie.

Le foie est l'organe de la détoxification. C'est la glande la plus volumineuse du corps humain, un foie pèse 1,5 à 2 kg. C'est aussi la plus chaude des glandes, la température du foie est de 39°C, c'est d'ailleurs la principale source de production de chaleur. Un foie en bonne santé filtre 1,5 à 1,7 litre de sang par minute. Il est traversé 360 fois par jour par la totalité du volume sanguin. Le foie a également un rôle de défense, il permet la phagocytose des bactéries pour empêcher leur passage vers la circulation sanguine. Le foie veille sur la gestion et l'élimination des toxines que l'organisme peut emmagasiner et c'est le rein qui s'occupe de l'élimination des toxines solubilisées et détoxifiées par la voie urinaire. Les toxines insolubles sont éliminées par la voie biliaire.

La détoxification se fait en plusieurs étapes. La première étape est la fonctionnalisation. Les toxines sont lipophiles mais l'organisme ne peut excréter dans les

urines que des éléments hydrophiles pour les éliminer. La fonctionnalisation a pour but d'augmenter la solubilité des toxines, des dérivés oxydés intermédiaires sont alors créés. Ces dérivés oxydés sont plus solubles mais également pro-oxydants et donc agressifs en attendant d'être pris en charge. La deuxième phase est la conjugaison où un groupement OH est ajouté aux dérivés oxydés pour donner des toxines dénaturées, solubles dans l'eau et donc éliminables dans les urines. Mais si le foie solubilise mal les toxines liposolubles, elles sont stockées là où le gras se situe, à savoir dans les adipocytes.

Par conséquent, lorsque l'intestin ne joue plus son rôle de barrière vis-à-vis des éléments étrangers, ceux-ci sont alors pris en charge par le foie lorsqu'ils se retrouvent dans la circulation sanguine. Mais le foie n'a pas des ressources inépuisables et peut se retrouver surchargé si l'afflux de toxines est trop important. Le foie est alors en surcharge et ne peut plus gérer l'élimination des toxines qui vont se disséminer un peu partout dans l'organisme. Cela se fait ressentir par une sensation de fatigue très prononcée, des réveils nocturnes entre 1 h et 4 h du matin lors de la régénération hépatique, ainsi que des maux de tête.

Parmi les maladies hépatiques, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD : *Non alcoholic fatty liver disease*), maladie du foie gras, est une pathologie qui peut être influencée par une hyperperméabilité intestinale. Elle est caractérisée par la présence de dépôts lipidiques au niveau du foie associés ou non à une inflammation. La NAFLD peut évoluer vers une stéato-hépatite non alcoolique (NASH : *Non alcoholic steato hepatitis*) où l'inflammation chronique des tissus hépatiques amène à une fibrose qui, elle-même, peut aboutir à une cirrhose.

Une étude a utilisé des souris pour montrer l'existence de l'axe intestin-foie et la progression de la NASH, liée à une barrière intestinale poreuse qui induit une inflammation intestinale.

Une partie des souris a été nourrie avec un régime hyperlipidique et l'autre partie a été nourrie normalement pendant 12 semaines. Certaines de ces souris ont leur paroi intestinale qui a été modifiée par du dextrane sulfate de sodium (DSS) pour créer une hyperperméabilité et une inflammation intestinale. Il y a donc 4 groupes de souris : NCD pour celles ayant eu un régime normal, HFD pour celles ayant un régime riche en graisse puis NCD+DSS pour celles ayant reçu du DSS avec un régime normal et HFD+DSS pour les souris nourries avec du DSS et un régime gras.

Comme attendu, les souris ayant reçu du DSS ont une diminution d'expression des protéines de jonctions serrées telles que ZO-1 et les claudines-1, ce qui prouve l'affaiblissement de la barrière intestinale. La perméabilité endothéliale aux macromolécules est plus importante chez les souris HFD+DSS que chez les autres souris.

Des vacuoles graisseuses et des gouttelettes lipidiques ont été retrouvées dans le foie des souris HFD mais ces conséquences sont plus graves chez les souris HFD+DSS. Les souris NCD n'ont pas d'anomalies et les souris NCD ayant reçu en plus du DSS présentent de très légers dépôts lipidiques hépatiques ce qui vérifie que le DSS n'a probablement pas d'effet toxique sur le foie. Une augmentation d'expression du collagène I, marqueur de fibrose hépatique, a clairement été identifiée chez les souris HFD+DSS. Or, chez les souris HFD, seule une légère expression du collagène I a été observée.

L'expression des récepteurs TLR est augmentée au niveau hépatique chez les souris HFD+DSS. Lorsque ces récepteurs sont en contact avec des débris bactériens tels que les LPS, cela induit une inflammation. Une hyperperméabilité intestinale augmente le passage de LPS au niveau du foie qui accentue le processus inflammatoire hépatique.

L'hyperperméabilité intestinale, liée à une inflammation, conduit à une stéatose hépatique qui évolue vers une NASH, en particulier avec un régime riche en lipide. Dans un premier temps, la barrière intestinale défectueuse augmente le passage de LPS dans la circulation sanguine qui atteint le foie par la veine porte. Les LPS engendrent une inflammation hépatique en stimulant les récepteurs TLR. Puis, dans un deuxième temps, l'inflammation hépatique crée des dommages au foie qui peuvent aboutir à une fibrose hépatique (50). L'étude de Gäbele et *al.*, utilisant le même protocole expérimental, met également en évidence l'aggravation de la perméabilité intestinale et les répercussions hépatiques lors d'un régime gras qui seraient dues à un manque de production de peptides antimicrobiens (51).

Une dysbiose intestinale pourrait aussi être un facteur de développement des atteintes hépatiques. Certaines espèces bactériennes sont augmentées chez les personnes développant une NASH. Lorsqu'on transfère le microbiote intestinal d'un patient avec une NASH à des souris axéniques, des lésions hépatiques apparaissent avec la survenue d'une dysbiose, aggravées par la prise d'un régime riche en graisse. C'est le cas notamment pour les Firmicutes, les *Proteobacteria* et *Bacteroides vulgatus* qui se retrouvent en abondance dans la flore intestinale d'un patient avec une NASH.

Klebsiella pneumoniae a été retrouvé dans le microbiote de personnes atteintes de NASH. Or cette bactérie a la particularité de produire de l'alcool. Lorsqu'on transfère cette bactérie à un individu sain, une NASH apparaît. Cela montre que l'alcool est un facteur favorisant la pathogenèse de NAFLD, et ce, même avec de petites quantités (52).

II. Diabète

1. Physiopathologie

Le diabète se définit par une hyperglycémie chronique où la glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/L (soit 7 mmol/L) lors de deux prises de mesure consécutives.

Le diabète de type 1 (DT1), également connu sous le nom de diabète insulino-dépendant, est la résultante de la destruction des cellules β du pancréas par les lymphocytes T qui considèrent ces dernières comme des cellules étrangères à l'organisme. Le diabète de type 1 est donc une maladie auto-immune. Le DT1 représente 10% des diabètes.

Les cellules β , situées dans les îlots de Langerhans, sécrètent une hormone qui joue un rôle dans le maintien de la glycémie à des valeurs normales, l'insuline. L'insuline permet de faire rentrer le glucose dans les cellules pour diminuer la glycémie lorsque celle-ci est trop élevée. Quand une personne est atteinte de DT1, les cellules β détruites ne sécrètent plus d'insuline donc le glucose ne rentre pas dans les cellules et reste au niveau sanguin, ce qui engendre une hyperglycémie. Une hyperglycémie apparaît chez les patients diabétiques de type 1 lorsque 80 à 90% des cellules β ne sont plus fonctionnelles, cela peut prendre plusieurs années.

Lors de la réaction auto-immune des lymphocytes T contre les cellules β du pancréas, il y a production d'auto-anticorps qui sont dirigés contre les antigènes pancréatiques. La recherche de ces auto-anticorps permet de faire un diagnostic.

2. Relation entre la perméabilité intestinale et le diabète

Une augmentation de la perméabilité intestinale ainsi qu'une modification de la composition du microbiote intestinal peuvent contribuer à une infection par des entérovirus, notamment le Coxsackie B4 qui pourrait induire le DT1. L'infection virale peut être responsable de la sécrétion de cytokines, dont l'IFN- γ , ce qui favoriserait une réaction auto-immune au niveau du pancréas (53). Le Coxsackie B4 a un tropisme préférentiel pour les cellules β pancréatiques. L'infection va engendrer une inflammation avec l'activation du système immunitaire. Les lymphocytes T créent alors des anticorps dirigés contre les autoantigènes des cellules β du pancréas via un mécanisme de mimétisme moléculaire (54). La destruction des cellules β du pancréas occasionne la libération d'antigènes, reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes, au niveau des nœuds lymphatiques pancréatiques, qui vont activer les LT CD4+. Ces derniers se dirigent vers les cellules β du pancréas pour initier l'inflammation avec la production de cytokines, via les LT CD8+. Cette inflammation provoque une insulite, inflammation des îlots de Langerhans, avec une destruction des

cellules β (Figure 11) (53). Le manque de production d'insuline, par la destruction des cellules β , induit alors une hyperglycémie qui, à son tour, engendre le diabète de type 1.

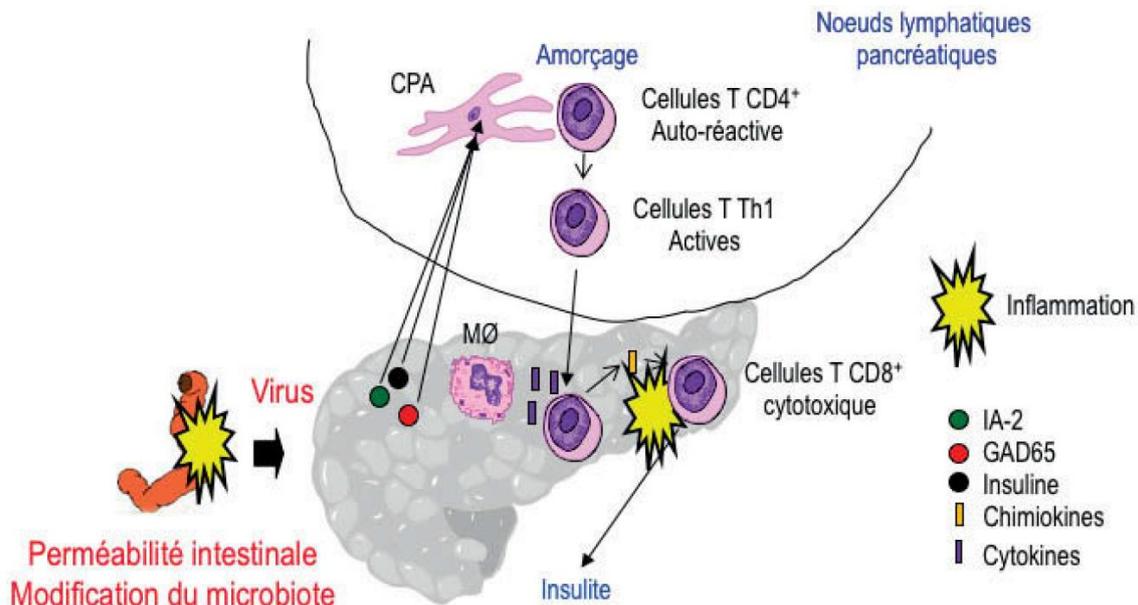


Figure 11 : Physiopathologie possible du DT1 avec une perméabilité intestinale (53)

De même, la diminution de certaines souches bactériennes au sein de la flore peut engendrer cette maladie. C'est le cas notamment de la bactérie *Akkermansia muciniphila* dont le nombre est réduit dans les intestins d'individus et de souris atteints de diabète. Mais la réintroduction de cette souche permet de retarder la survenue du diabète, ceci a été démontré sur le modèle murin (53).

Une hyperglycémie, liée à un diabète de type 1 (DT1), peut déclencher un dysfonctionnement de la barrière intestinale. Une étude montre que des souris ayant un diabète de type 1, induit par la streptozotocine, présentent une altération au niveau de la paroi intestinale et cela entraîne une dissémination de *Citrobacter rodentium* lors d'infection entérique. Une inhibition du métabolisme du glucose a été observée chez ces souris. Mais lorsque le métabolisme glucidique est rétabli par le 2-désoxyglucose, la paroi intestinale récupère sa fonction de barrière. Cela suggère que le métabolisme du glucose est un facteur protecteur pour la paroi intestinale lors de DT1. Dans cette même étude, il a été démontré que la reconnaissance, par le récepteur NOD2, de produits bactériens transloqués peut contribuer au développement du diabète de type 1 associé à une réponse immunitaire pro-inflammatoire avec la production d'IL-17A et d'IFN- γ par les lymphocytes T (55).

Le domaine d'oligomérisation des nucléotides 2 (NOD2) est un récepteur de reconnaissance de motifs qui fait partie de la famille des PRR pour reconnaître un composant de la paroi cellulaire bactérienne, le muramyl-dipeptide. Lorsque ce dernier se lie

à NOD2, il s'en suit une cascade de signalisations pro-inflammatoires, activant la voie des NF- κ B. Une mutation du gène codant NOD2 entraîne une augmentation de la translocation bactérienne ce qui provoque une réaction inflammatoire importante. En effet, le récepteur NOD2 ne reconnaît plus le muramyl-dipeptide de la paroi cellulaire des bactéries commensales et réagit face à ce qui lui semble être une menace (56).

Les symptômes gastro-intestinaux retrouvés chez les personnes ayant un DT1 sont généralement liés à une augmentation de la perméabilité intestinale. La perméabilité intestinale est altérée chez les personnes avec un DT1, due à une altération des jonctions serrées qui pourrait être à l'origine du développement du DT1. Des études ont été réalisées sur des rats qui développent spontanément le DT1, les rats *BioBreeding diabetic-prone* (BB-DP). Il a été observé, chez ce modèle de rat, une perméabilité intestinale accrue qui précède d'un mois l'apparition du diabète. Lorsque la perméabilité augmente au début, il n'y a pas encore de destruction des îlots pancréatiques mais elle survient avec le temps (15) (57).

La zonuline pourrait avoir un impact important dans la pathogenèse du DT1. L'augmentation de zonuline dans la lumière digestive entraîne le démontage des jonctions serrées et, par conséquent, augmente la perméabilité intestinale. Les espaces intercellulaires sont plus larges. Le passage d'antigènes entre les entérocytes conduit à l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) puis des lymphocytes. Une cascade auto-immune se met en place provoquant l'insulite (58).

L'administration d'un inhibiteur de la zonuline empêche le désassemblage des jonctions serrées ce qui bloque l'augmentation de la perméabilité intestinale et évite la formation d'auto-anticorps induits par la zonuline. L'incidence du DT1 est alors réduite en présence de l'inhibiteur de la zonuline. Cette étude montre l'imputation de la zonuline dans la perte de la fonction barrière de la paroi intestinale et de son implication dans la pathogenèse du DT1 chez les rats BB-DP. Par contre, l'augmentation de la perméabilité intestinale est nécessaire mais pas suffisante pour déclencher une réaction auto-immune, cela signifie qu'un autre facteur intervient dans l'apparition de maladies auto-immunes (15) (59).

III. Obésité

1. Physiopathologie

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'obésité se définit comme une accumulation excessive de graisse corporelle, ce qui représente un danger pour la santé et réduit l'espérance de vie. L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure permettant de déterminer la corpulence d'un individu, en divisant le poids d'une personne (en kilogramme) par sa taille au carré (en mètre). Une personne est considérée comme obèse lorsque son IMC est supérieur ou égal à 30. Toutefois, l'IMC ne fait pas la distinction entre la masse grasseuse et la masse musculaire. Or le muscle pèse plus lourd que la graisse. Une personne très musclée peut être considérée obèse par l'IMC sans avoir d'amas graisseux. C'est pourquoi il faut prendre en compte un autre critère, le tour de taille. Un tour de taille supérieur à 100 cm pour les hommes et supérieur à 88 cm chez la femme est aperçu comme une obésité abdominale.

L'obésité est un problème mondial de santé publique n'épargnant pas les pays à revenu faible. Cette maladie affecte plus de 17% des adultes en France et plus de 13% dans le monde.

L'obésité est caractérisée par une augmentation de la masse corporelle où un état inflammatoire de bas grade s'installe progressivement ce qui suscite des complications métaboliques et cardiovasculaires.

2. Relation entre la perméabilité intestinale et l'obésité

Un régime alimentaire riche en lipide provoque une dysbiose associée à une perméabilité intestinale augmentée. Cette perméabilité favorise le passage systémique de LPS. L'endotoxémie, provoquée par les LPS, crée une inflammation de bas grade qui peut conduire à des altérations métaboliques et ainsi induire l'obésité (11).

L'étude de Cani *et al.*, menée sur des souris, démontre que l'installation de la pathologie métabolique est associée à une inflammation de bas grade. L'étude montre qu'une alimentation riche en graisses augmente le LPS plasmatique, ce qui augmente l'inflammation. Des souris, nourries avec un régime alimentaire normal, ont reçu une perfusion en continu de LPS qui entraîne une réponse métabolique semblable à celle perçue lors d'une alimentation riche en graisses. Suite au traitement par LPS chez les souris, les gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires se retrouvent augmentés au niveau des adipocytes, du foie et des muscles. Il en est de même pour les souris nourries par un régime gras. D'après cette étude, le LPS augmente le nombre d'adipocytes de plus petites tailles. Le

LPS est considéré comme un facteur inflammatoire déclenchant le développement de maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète de type 2 (60).

L'obésité est un facteur de risque du diabète de type 2 (DT2). Les tissus cibles de l'insuline, tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux, deviennent résistants à l'insuline. Cela pousse l'organisme à produire de plus en plus d'insuline mais la production n'est pas suffisante pour assurer la rentrée du sucre en grande quantité dans les cellules. L'hyperglycémie est la résultante d'une insulino-résistance provoquée par l'obésité. L'excès de lipides, lié à l'obésité, entraîne une inflammation chronique de bas grade qui favorise la survenue d'insulino-résistance par les cytokines pro-inflammatoires qui amplifie la résistance à l'insuline des tissus cibles. Cela aggrave le caractère diabétogène de l'obésité (53).

L'origine des maladies métaboliques peut également venir d'une endotoxémie aux LPS, liée au microbiote ou à une modification du microbiote. Des souris axéniques et des souris avec germes, ayant reçu le même régime alimentaire, n'ont pas la même proportion de graisses. Celles avec germes ont 40% à 60% plus de graisses que les autres. De même, lorsque des souris axéniques maigres reçoivent le microbiote de souris obèses, leur poids corporel augmente. Tandis que des souris axéniques, nourries avec un régime riche en graisses, ne prennent pas de poids. Le microbiote de souris obèses a donc plus de facilité à extraire les calories des nutriments, ce qui peut favoriser la prise de poids. Il y a donc un lien entre le microbiote et l'obésité induite par un régime riche en graisses (52) (53). Un régime alimentaire riche en lipides favorise également la prolifération de bactéries Gram négatif, or ces dernières sont pourvoyeuses de LPS. En mangeant trop de graisses, les LPS sont en surnombre et l'hyperperméabilité intestinale leur facilite le franchissement de la barrière. Ceci induit une augmentation de la réponse inflammatoire avec la surproduction de cytokines pro-inflammatoires. Un état inflammatoire de bas grade s'installe ce qui favorise la survenue d'obésité (62) (63). L'inflammation résulte de la fixation des LPS sanguins à la surface des cellules immunitaires innées, comme les macrophages, afin de les activer pour produire des cytokines pro-inflammatoires. Ces dernières vont inactiver l'action du récepteur de l'insuline et induire ainsi une insulino-résistance. L'activation des macrophages ne peut se faire qu'à condition que les LPS se fixent aux récepteurs CD14, mais ces récepteurs n'ont pas de domaine intracellulaire pour induire un signal. Il faut donc également que les LPS se lient à MD2, un corécepteur membranaire, qui va permettre l'homodimérisation de TLR-4 pour l'activer et provoquer un signal intracellulaire engendrant alors la libération de cytokines (Figure 12) (64). L'étude de Cani *et al.* montre également qu'en l'absence de CD14, il y a une diminution de l'expression des cytokines lors de régimes riches en graisses, ce qui atténue l'inflammation. De même, lorsque le récepteur TLR-4 est muté, les souris sont protégées contre l'insulino-résistance du tissu adipeux (60).

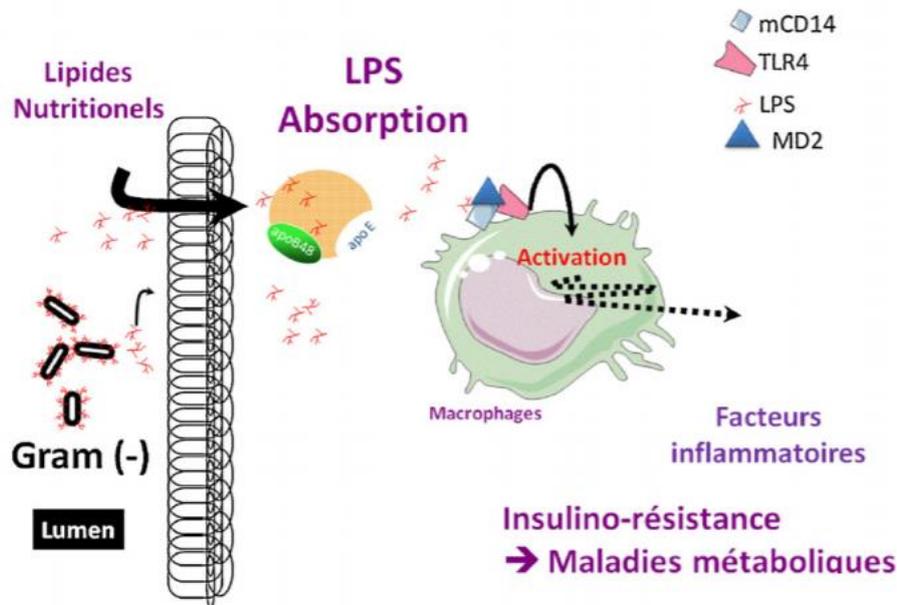


Figure 12 : Implication du LPS dans l'inflammation (64)

Lors du *Leaky gut syndrome*, une dysbiose peut apparaître ou être augmentée. C'est le cas notamment pour la bactérie *Akkermansia muciniphila*, bactérie Gram négatif se nourrissant du mucus intestinal, où une diminution est observée lors d'hyperperméabilité intestinale. Or cette bactérie a un rôle de protection vis-à-vis de l'endotoxémie créée par l'invasion des LPS. Lorsqu'une personne souffre d'obésité, d'insulino-résistance ou de diabète de type 2, le taux d'*Akkermansia muciniphila* au niveau intestinal est largement diminué. L'étude de Everard *et al.* utilise cette bactérie comme traitement pour des souris avec un régime hyperlipidique. L'administration d'*Akkermansia muciniphila* aux souris permet de diminuer la prise de masse grasse, de restaurer la couche de mucus intestinal en augmentant sa production et, de fait, restaurer la barrière intestinale (65).

Akkermansia muciniphila se lie au récepteur TLR2 au niveau intestinal pour l'activer. Cette activation entraîne une modification des protéines des jonctions serrées en augmentant le nombre d'occludine et de claudine, ce qui contribue au renforcement de la barrière intestinale. La barrière intestinale réparée n'autorise plus le passage de LPS vers la circulation sanguine ce qui diminue l'inflammation retrouvée lors d'obésité (66).

IV. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1. Physiopathologie

Les maladies inflammatoires chroniques (MICI) sont caractérisées par une inflammation chronique, au niveau du tube digestif, due au dérèglement du système immunitaire. Il existe différents types de MICI : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, qui se différencient par la localisation de l'inflammation. L'expression des MICI est essentiellement au niveau intestinal mais il peut y avoir des formes extra-intestinales avec des symptômes au niveau articulaire, cutané ou ophtalmologique. Ces deux maladies évoluent par poussées de durée et de fréquence variables entre les individus, avec des phases de rémissions où la personne atteinte ne ressent pas de symptômes (67).

Les MICI touchent 10 millions de personnes dans le monde. En France, 250 000 personnes sont atteintes de MICI et l'incidence de ces maladies ne cesse d'augmenter, notamment dans les pays industrialisés. L'origine de ces maladies n'est pas encore bien établie mais il pourrait y avoir des prédispositions génétiques ainsi que des facteurs environnementaux qui favoriseraient la survenue de ces maladies.

A. Maladie de Crohn

Lors de la maladie de Crohn, l'inflammation est dispersée sur l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus) mais peut se focaliser au niveau de la région iléo-caecale. Les lésions inflammatoires sont discontinues. Les personnes atteintes de cette maladie subissent des douleurs abdominales avec des spasmes, des nausées et/ou vomissements, la présence de diarrhée avec ou sans sang dans les selles. Des atteintes anales peuvent également être présentes comme des sténoses (rétrécissement d'un segment du tube digestif) qui peuvent aboutir à des occlusions intestinales, des fistules (permettant la communication entre un segment intestinal et un autre segment du système digestif voire avec un organe à proximité) et des abcès au niveau de la paroi (58) (59).

B. Rectocolite hémorragique

L'inflammation dans la rectocolite hémorragique est plus concentrée, elle débute au niveau du rectum mais peut s'étendre au colon, par contre l'intestin n'est jamais affecté. Les lésions inflammatoires sont continues à l'inverse de la maladie de Crohn. La maladie est caractérisée par les douleurs rectales avec des ténésmes. Ce sont des contractions spasmodiques du sphincter anal qui s'accompagnent de brûlures et d'un besoin impérieux

de déféquer. Mais il y a également des douleurs abdominales avec des diarrhées, une rectorragie (présence de sang dans les selles) (68).

2. Relation entre la perméabilité intestinale et les MICI

Les MICI sont très souvent associées à une hyperperméabilité intestinale, mais la cause n'a pas été définie. C'est peut-être la perméabilité intestinale qui cause les MICI en premier puis l'inflammation des MICI entraîne une augmentation de la perméabilité, ou inversement. Plusieurs études sur des animaux ont indiqué que l'hyperperméabilité intestinale conduisait à l'initiation de l'inflammation intestinale. L'utilisation de souris mimant la maladie de Crohn a permis d'observer une perméabilité des entérocytes au moment de l'initiation de l'inflammation de l'iléon (4) (70).

Les facteurs environnementaux pourraient avoir un rôle dans la survenue des MICI. La prise d'antibiotiques et d'AINS contribue à l'installation de l'hyperperméabilité intestinale. Cette dernière augmente la translocation bactérienne lorsque la barrière intestinale n'est plus efficace pour retenir, au niveau luminal, les produits de dégradations de bactéries, tels que les LPS. Ces produits sont exposés aux cellules de l'immunité comme les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B. Cela entraîne dans un premier temps l'immunité innée avec les macrophages et les cellules dendritiques puis conduit à une réponse immunitaire adaptative avec les LT et LB avec la sécrétion de cytokines. Dans les MICI, le processus inflammatoire n'est pas résolu ce qui conduit à une inflammation intestinale chronique (67).

Les cellules de Paneth fonctionnent anormalement chez les personnes atteintes de MICI, leur rôle d'autophagie n'est pas efficace. Une mutation d'un gène impliqué dans la maturation et le rôle des cellules de Paneth a été observé chez les personnes souffrant de la maladie de Crohn. Une anomalie d'autophagie conduit à l'augmentation de peptides bactériens non pris en charge, et donc, à une perturbation des cellules épithéliales et au développement de l'inflammation intestinale. Une surexpression de TLR à la surface des entérocytes pourrait également être un déclencheur d'une réponse inflammatoire et immunitaire excessive et incontrôlée puisque les TLR seraient plus sensibles à certains pathogènes de la lumière intestinale (4).

Il n'existe aucun pathogène capable d'induire seul une MICI. C'est la résultante d'une dysbiose associée à une perméabilité intestinale ainsi qu'à la translocation bactérienne conduisant à une réponse inflammatoire inappropriée (34).

Une diminution des bactéries bénéfiques pour l'organisme, comme les bifidobactéries, au profit des bactéries pathogènes, telles que les bactéries sulfato-réductrices, crée une dysbiose. Les bactéries sulfato-réductrices produisent du sulfure d'hydrogène qui provoque une diminution de taux de butyrate intraluminal, essentiel aux entérocytes pour l'expression des protéines des jonctions serrées. Cette dysbiose entraîne alors une augmentation de la perméabilité intestinale, favorisant la translocation bactérienne. Ce passage bactérien suscite une stimulation excessive des récepteurs TLR qui occasionne une production accrue de cytokines pro-inflammatoires et active une réponse immunitaire innée. Une altération du phénomène de phagocytose des bactéries, associée à une déficience des lymphocytes T-reg et des cellules présentatrices d'antigènes, ces deux derniers contrôlant habituellement la tolérance, entraîne une réponse inflammatoire excessive (34).

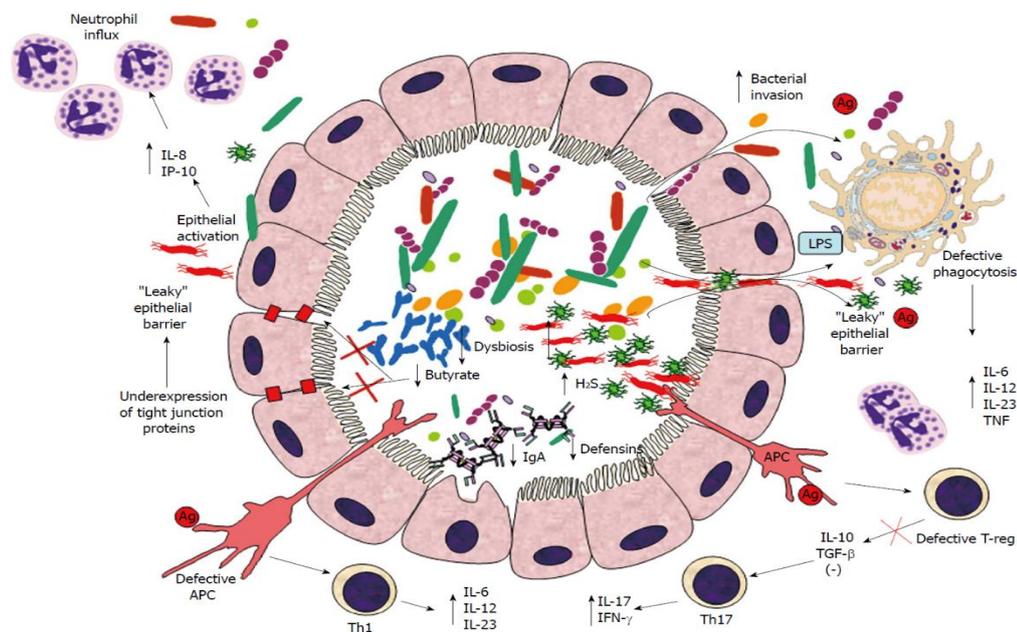


Figure 13 : Schéma d'une possible pathogenèse des MICI (34)

*Ag : antigène, APC : cellule présentatrice d'antigène, H₂S : Sulfure d'hydrogène, IL : interleukine, INF : interféron, TNF : *tumor necrosis factor*, TGF : *transforming growth factor*, Th : lymphocyte T, TLR : *toll like receptor*

Une perméabilité intestinale a été démontrée chez des personnes atteintes de MICI. Une altération de la structure des jonctions serrées ainsi qu'une diminution de leur quantité ont été observées chez ces patients entraînant une augmentation de la perméabilité. Une altération de la perméabilité intestinale a également été décrite chez les conjoints de ces patients, suggérant que l'atteinte de la barrière intestinale est due à un facteur environnemental (4).

V. Maladie cœliaque

1. Physiopathologie

La maladie cœliaque est provoquée chez les personnes qui ont des prédispositions génétiques lorsqu'elles consomment du gluten. Le gluten est un fragment protéique insoluble dans l'eau présent dans les farines de blé, de seigle et d'orge. Le gluten est riche en prolamines, protéines composées de proline et glutamine, qui sont difficilement dégradables par les enzymes digestives. Ce sont des peptides immunogènes, regroupant les gliadines et les gluténines, qui peuvent se retrouver dans la lumière intestinale. C'est précisément la gliadine, un antigène du gluten, qui engendre les mécanismes de cette maladie.

Quand la gliadine est absorbée par l'épithélium intestinal, elle dégrade les entérocytes provoquant la libération d'interleukine-15 qui active les lymphocytes intra-épithéliaux. Ces lymphocytes activés deviennent cytotoxiques et occasionnent l'apoptose des entérocytes.

Puis la gliadine traverse la paroi intestinale pour se retrouver au niveau de la lamina propria, sous l'épithélium intestinal. L'enzyme transglutaminase tissulaire de type 2 (tTG2) permet la déamidation de la gliadine pour augmenter l'affinité entre la gliadine et les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Lorsque la gliadine modifiée entre en contact avec les CPA, ces dernières présentent la gliadine aux lymphocytes T CD4+ qui entraînent une réponse immune avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF et IL) provoquant des lésions tissulaires avec une atrophie villositaire. Les LT CD4+ activent les lymphocytes B qui produisent à leur tour des anticorps. Les anticorps sont produits contre l'organisme du patient et détruisent la paroi intestinale (Figure 14) (71) (72). La gliadine provoque également la libération de zonuline par l'intestin qui engendre le désassemblage des jonctions serrées (15).

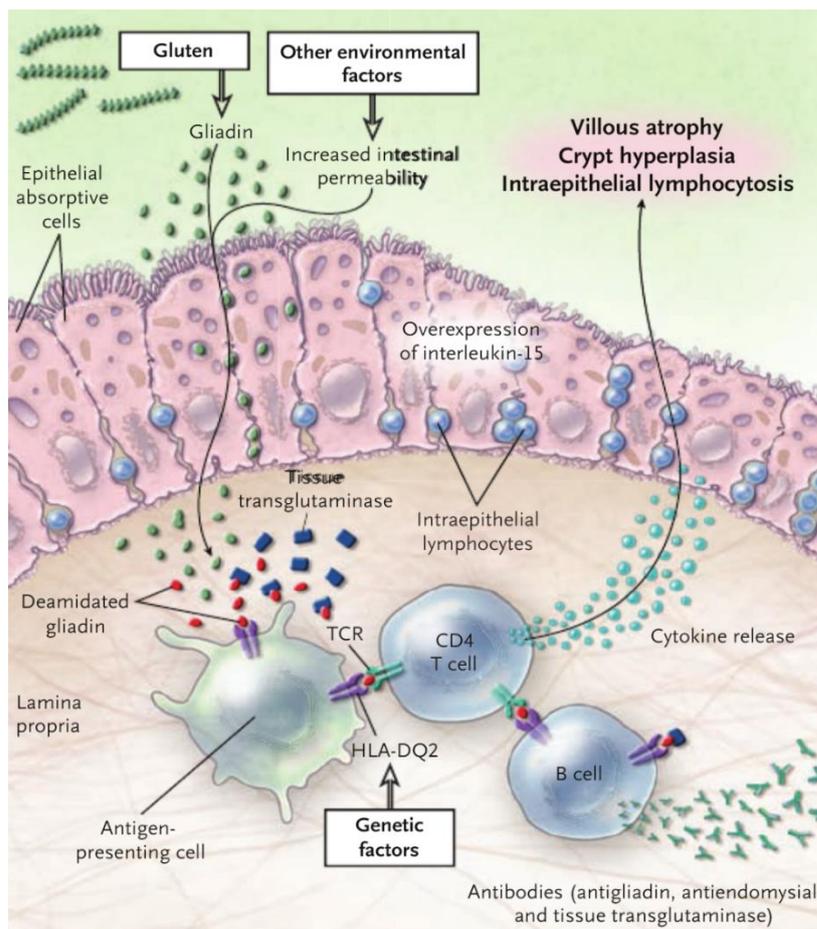


Figure 14 : Réaction immunitaire liée au gluten (73)

**Epithelial absorptive cells* : entérocytes, *deamidated gliadin* : gliadine désamidée, *antigenpresenting cell* : cellule présentatrice d'antigène (CPA), *overexpression of interleukin-15* : surpexpression d'interleukine-15, *villous atrophy* : atrophie villositaire, *crypt hyperplasia* : hyperplasie des cryptes, *intraepithelial lymphocytosis* : lymphocytose intraépithéliale, *cytokine release* : libération de cytokine

La conséquence de cette maladie est la disparition progressive des villosités intestinales. A la fin, elles sont totalement atrophiées, ce qui entraîne une malabsorption des macronutriments (glucides, lipides, protéines) et des micronutriments (vitamines, minéraux). Il s'ensuit alors des diarrhées chroniques alternées par de la constipation, des ballonnements voire une carence en fer, en vitamine B9, en vitamines liposolubles (A, D, E, K), et en calcium. Ces carences peuvent amener à une anémie ferriprive, des troubles de la coagulation lors d'hypovitaminose K ou à de l'ostéoporose par une déminéralisation osseuse du fait du manque de calcium. Des retards de croissance peuvent être présents chez les enfants souffrant de la maladie cœliaque.

L'éviction totale du gluten dans le régime alimentaire permet de retrouver les villosités intestinales. Le processus auto-immun s'arrête ce qui permet la reconstruction de la muqueuse intestinale et l'intestin reprend sa fonction de barrière. Le régime sans gluten consiste à éviter les aliments contenant de l'orge, du blé, du seigle qui sont pourvoyeurs de gluten (15) (72) (74).

2. Relation entre la perméabilité intestinale et la maladie cœliaque

La maladie cœliaque induit une augmentation de la perméabilité intestinale par la destruction des entérocytes, via l'inflammation induite par la gliadine, et par l'atrophie des villosités intestinales. Mais l'hyperperméabilité intestinale peut également être un facteur favorisant la maladie.

La gliadine affecte l'intégrité de la paroi intestinale en libérant la zonuline. La gliadine utilise un récepteur intestinal, CXCR3, qui est surexprimé chez les personnes atteintes de maladie cœliaque. La liaison de la gliadine à CXCR3 est primordiale pour la libération de la zonuline. Ainsi les jonctions serrées se désassemblent et, par conséquent, augmentent la perméabilité intestinale. L'augmentation de la perméabilité facilite la translocation de la gliadine qui passe entre les entérocytes. La gliadine entre plus commodément en contact avec les macrophages et les cellules présentatrices d'antigènes présents dans la sous-muqueuse intestinale. Cette interaction entraîne la libération de médiateurs inflammatoires tels que le TNF- α et l'INF- γ , qui augmentent à leur tour la perméabilité intestinale.

Par conséquent, lorsqu'une personne souffre d'hyperperméabilité intestinale, la gliadine passe plus facilement au niveau de la sous-muqueuse et perpétue le phénomène inflammatoire déjà présent dans le *Leaky gut syndrome*. Chez les personnes avec une prédisposition génétique liée aux gènes HLA, lorsque la gliadine traverse la paroi intestinale et se retrouve, au niveau de la lamina propria, en contact avec les CPA ; il y a une réponse immunitaire adaptative qui induit la production d'auto-anticorps qui sont dirigés contre la muqueuse intestinale (15). Cela favorise la dégradation de l'épithélium intestinal et augmente le passage de gliadine dans la lamina propria.

VI. Neurotoxicité

Lors du *Leaky gut syndrome*, les entérocytes ne forment plus une séparation entre les éléments de la lumière intestinale et l'organisme. Ces éléments, potentiellement dangereux, peuvent alors se retrouver dans la circulation sanguine. C'est par ce chemin que les métabolites issus de bactéries et les LPS se dirigent vers le cerveau. La barrière hémato-encéphalique (BHE) devient poreuse lors d'une inflammation et laisse passer les métabolites bactériens qui engendrent des séquelles au niveau cérébral.

1. Troubles du spectre autistique (TSA)

A. Physiopathologie

Les troubles du spectre autistique (TSA) représentent l'ensemble des troubles neurologiques qui sont présents chez une personne autiste. La notion de spectre est utilisée pour intégrer la diversité des troubles. Ils se caractérisent par des troubles sévères des interactions sociales, de la communication ainsi que par des comportements restrictifs et répétitifs. L'autisme est un ensemble de symptômes qui varient d'une personne à l'autre et peuvent évoluer au cours du temps. Ils apparaissent dès l'enfance, les premiers symptômes se manifestent entre 18 et 36 mois, et se perpétuent à l'âge adulte. L'étiologie n'est pas encore connue mais regroupe probablement de multiples causes (75). Néanmoins, il semblerait qu'un dysfonctionnement immunitaire avec un état pro-inflammatoire serait un facteur aggravant des TSA (76).

Les personnes atteintes de TSA souffrent fréquemment de problèmes gastro-intestinaux tels que la constipation ou une diarrhée chronique, des reflux gastro-œsophagiens voire des vomissements chroniques avec des douleurs abdominales. Ces symptômes supposent une probable perturbation au niveau de la barrière intestinale (77).

Selon l'Inserm, en 2018, les TSA affectent environ 700 000 personnes en France dont 100 000 ont moins de 20 ans (78). La prévalence des TSA a considérablement augmenté au cours de ces 20 dernières années. Les TSA concernent plus particulièrement le sexe masculin (79).

B. Relation entre la perméabilité intestinale et les troubles du spectre autistique

Les personnes atteintes de TSA ont un taux sérique de cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-6, TNF- α) élevé ainsi qu'une hausse des leucocytes, des cellules dendritiques, des cellules NK et des lymphocytes B au niveau circulatoire. L'augmentation des cytokines pro-

inflammatoires suggère une inflammation périphérique. Une inflammation systémique modifie le comportement des personnes atteintes de TSA (77). Les cellules NK sont des cellules de l'inflammation et sont activées lors d'une contamination par un agent pathogène pour produire des cytokines pro-inflammatoires. L'activation des cellules NK engendre alors une inflammation. Chez les personnes atteintes de TSA, les cellules NK sont activées en permanence, sans stimulation de pathogènes. Une activation anormale peut amener à une inflammation permanente qui amène à des séquelles au niveau du système nerveux central. Chez l'enfant, une inflammation est d'autant plus délétère que le système nerveux central n'est pas mature. La stimulation anormale des cellules NK occasionne ainsi la dégradation du système nerveux centrale et s'en suivent des conséquences préjudiciables sur le développement neurologique (76).

Or la perméabilité intestinale génère une inflammation systémique, notamment après le passage de LPS dans la circulation sanguine qui déclenche de fortes réactions inflammatoires. Les LPS peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et pénétrer dans le liquide céphalo-rachidien pour susciter une neuro-inflammation (80). Une inflammation plus importante liée à l'hyperperméabilité intestinale pourrait alors empirer la dégradation du système nerveux central. Ceci amènerait à une aggravation des symptômes de TSA et une exacerbation des comportements des personnes atteintes.

Les personnes atteintes de TSA ont également un stress oxydatif qui induit des déficiences au niveau du métabolisme du soufre. Ces déficiences conduisent à une diminution de la production de glutathion qui est un puissant antioxydant. La réduction de glutathion entraîne alors une incapacité à canaliser le stress oxydatif. Les métaux lourds toxiques ne sont pas pris en charge et passent la barrière intestinale pour se diriger vers le cerveau. Ce cercle vicieux amène à une inflammation gastro-intestinale dans un premier temps qui va ensuite se prolonger jusqu'au niveau cérébral suite à l'hyperperméabilité intestinale (80).

Une dysbiose pourrait également être la cause du développement de TSA. Un déséquilibre du microbiote intestinal avec une croissance excessive de *Clostridia* et de *Desulfovibrio* mais, *a contrario*, une baisse de Bifidobactéries pourrait être à l'origine des symptômes de TSA. C'est l'introduction de *Desulfovibrio desulfuricans* dans le microbiote intestinal qui amène à la réduction du nombre de Bifidobactéries, notamment *Bifidobacterium longum* et *B. pseudolongum*. La présence de *Clostridia* au niveau intestinal génère une production de cytokines pro-inflammatoires qui provoquent une inflammation de la paroi intestinale et, par conséquent, une augmentation de la perméabilité intestinale. De plus, les déficiences métaboliques du soufre engendrent une croissance excessive de *Desulfovibrio* ce qui favorise la survenue de TSA (80).

L'acide propionique est un acide gras à chaîne courte (AGCC) présent naturellement dans l'intestin, il est produit par des bactéries intestinales telles que les Bifidobactéries et *Lactobacillus*. L'acide propionique a un rôle essentiel dans le maintien des entérocytes, ces derniers l'utilisent comme carburant afin d'assurer leur développement et ainsi maintenir une imperméabilité intestinale. Il permet également la diminution de l'adhésion des bactéries intestinales pathogènes au mucus intestinal.

Mais l'acide propionique se retrouve également dans l'alimentation en tant que conservateur alimentaire, le E280, afin d'éviter les moisissures. Une étude a analysé les effets de l'acide propionique en l'injectant par voie intracérébroventriculaire chez des rats. L'acide propionique induit une neuro-inflammation ce qui augmenterait les comportements restreints et altérerait le comportement social des rats, symptômes similaires aux TSA (81).

Une hyperperméabilité intestinale favorise le passage d'acide propionique dans circulation sanguine pour se diriger vers la barrière hématoencéphalique qui est également poreuse. L'acide propionique peut ainsi se retrouver au niveau cérébral et provoquer une inflammation qui entraînerait le début des symptômes de TSA (80).

2. Maladies neurodégénératives

Il existe un axe intestin-cerveau qui regroupe le système nerveux central (SNC), le système nerveux entérique (SNE) et le microbiote intestinal. Cet axe permet le dialogue entre le cerveau et l'intestin via les neurones du SNE et du nerf vague (X ou le nerf crânien). Cette communication est bidirectionnelle et permanente.

Le *Leaky gut syndrome* provoque une altération de cet axe par la modification du microbiote intestinal pouvant affecter la fonction cérébrale. Les métabolites des bactéries intestinales, comme le GABA, les AGCC ou les précurseurs de la sérotonine, passent plus facilement entre les entérocytes et peuvent toucher le SNE et le cerveau en provoquant une hyperactivation des neurones. Cela crée également une neuro-inflammation avec des dépôts protéiques des bêta-amyloïdes (Figure 15) (82).

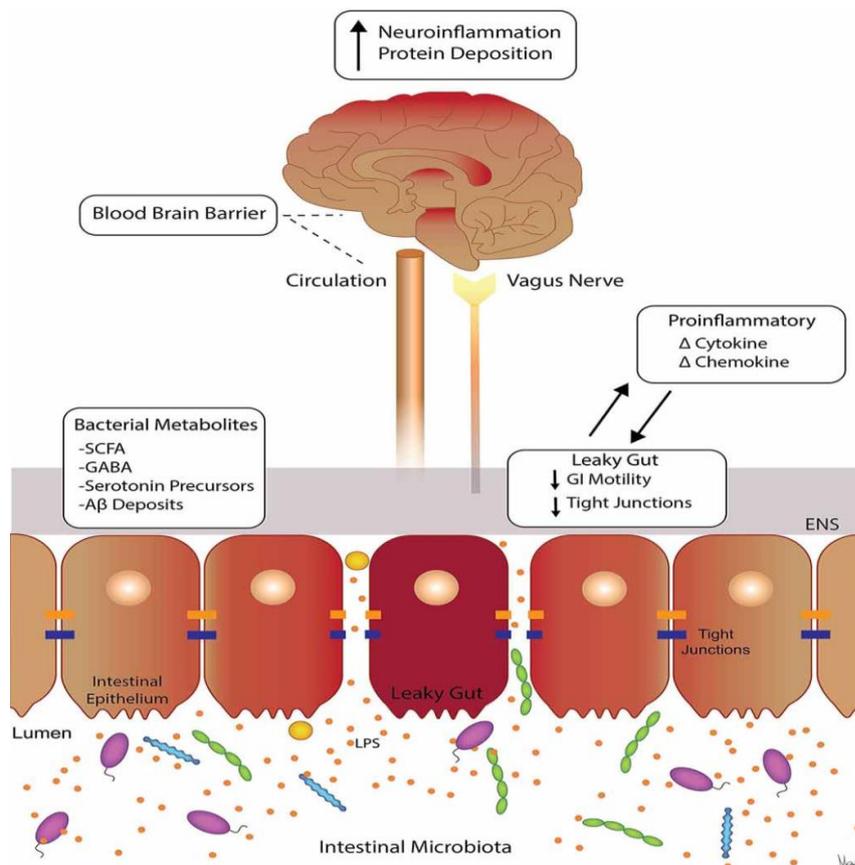


Figure 15 : Affection de l'axe intestin-cerveau (82)

**Blood Brain Barrier* = Barrière hémato-encéphalique (BHE), *Vagus Nerve* = Nerf vague, *GI Motility* = Mobilité gastro-intestinale, *Tight Junctions* = jonctions serrées, ENS = SNE, SCFA = AGCC, GABA = Acide γ -aminobutyrique, *A β Deposits* = Dépôts de β -amyloïdes

Le dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau est affilié à des troubles psychiatriques tels que la dépression et l'anxiété. La sérotonine se fabrique à 80-90% au niveau intestinal donc lorsque la fonction intestinale n'est pas optimale, le taux de sérotonine chute. Or, la sérotonine est une hormone impliquée dans la régulation des comportements, de l'humeur, de l'anxiété. Quand l'organisme produit un faible taux de sérotonine, la personne a des troubles de l'humeur et devient plus irritable, agressive ce qui amène à la dépression, l'anxiété.

L'affection de l'axe intestin-cerveau est également associée à des troubles neurodégénératifs comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

A. Maladie d'Alzheimer

a. Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la dégénérescence des neurones au niveau de l'hippocampe, ce qui se traduit par des troubles de la mémoire, puis la

dégénérescence se propage progressivement à l'étendue du cerveau. La personne atteinte de la maladie d'Alzheimer présente alors des troubles cognitifs plus importants ainsi que des difficultés d'orientation dans le temps et l'espace.

Selon l'Inserm, en 2019, 900 000 personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer en France. Elle affecte 15% des personnes de 80 ans. Mais l'incidence de cette maladie risque d'augmenter avec l'espérance de vie de la population.

Les lésions neuropathologiques sont la répercussion de deux types de lésions : les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire.

La première cause est due à l'accumulation de peptide β -amyloïde dans le parenchyme nerveux ce qui forme les plaques amyloïdes, également connues sous le nom de plaques séniles. Le peptide β -amyloïde est naturellement présent dans les neurones et est éliminé par les lysosomes. Mais au cours du temps, il y a une accumulation de ces peptides que les lysosomes ne peuvent plus prendre en charge (83).

Le deuxième type de lésion est généré par l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. La protéine Tau a un rôle de maintien dans la structure des microtubules du cytosquelette des neurones. Mais l'hyperphosphorylation de cette protéine modifie sa fonction et empêche la stabilisation des microtubules. La protéine Tau n'interagit plus avec les microtubules et s'accumule dans l'espace intra-neuronal où se forment des enchevêtrements neurofibrillaires. Ce mécanisme entraîne la détérioration des neurones et aboutit à la dégénérescence neurofibrillaire (84).

b. Relation entre la perméabilité intestinale et la maladie d'Alzheimer

La dysbiose intestinale pourrait être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études ont évoqué une association entre la dysbiose intestinale et la présence de peptides β -amyloïdes dans les cellules épithéliales intestinales (82). C'est le cas pour l'étude de Galloway et *al.* dans laquelle il est montré qu'un régime riche en graisses stimule la concentration de peptides β -amyloïdes au sein des entérocytes (85).

Certaines bactéries peuvent produire des quantités importantes de protéine amyloïde comme *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* ou *Staphylococcus aureus*. Une dysbiose avec un accroissement de ces bactéries pourrait participer au développement de la maladie d'Alzheimer avec une accumulation de peptides β -amyloïdes mal repliés, ce qui favorise la formation des plaques séniles (82).

Le taux de LPS dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) se retrouve augmenté chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les bactéries à Gram négatif sont pourvoyeuses de LPS. Lors de dysbiose intestinale, ces bactéries peuvent pulluler, augmentant le taux de LPS. Lors d'hyperperméabilité intestinale, les LPS passent la barrière

intestinale pour se retrouver dans la circulation sanguine puis franchissent la BHE pour se retrouver dans le LCR. Le passage de LPS dans le LCR pourrait être un facteur pathologique de la maladie d'Alzheimer, entraînant une neuro-inflammation (86).

Le *Leaky gut syndrome* a une action sur les jonctions serrées intestinales mais la barrière hémato-encéphalique devient également perméable suite à la réduction de l'expression des protéines des jonctions serrées comme l'occludine et les claudines.

L'intestin qui fuit permet alors le transfert de métabolites microbiens, de LPS et de l'amyloïde sérique A du tube digestif vers le SNC. Une réaction inflammatoire est alors déclenchée et des cytokines pro-inflammatoires sont produites en quantité anormale. Les protéines amyloïdes et les cytokines passent facilement la BHE endommagée ce qui active les astrocytes et la microglie, cellules immunitaires du SNC, créant une inflammation cérébrale. Cette neuro-inflammation a un impact sur la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. La neuro-inflammation et l'activation des cellules gliales (microglie et astrocytes) provoquent l'accumulation de la protéine Tau ainsi que le peptide β -amyloïde au niveau cérébral. Ceci a pour conséquence la neurodégénérescence qui aboutit à la progression de la maladie d'Alzheimer (87).

B. Maladie de Parkinson

a. Physiopathologie

La maladie de Parkinson fait également partie des maladies neurodégénératives. C'est la deuxième cause de maladie dégénérative après la maladie d'Alzheimer. Ce sont les neurones à dopamines de la substance noire du cerveau qui sont détruits. La dégénérescence de ces neurones est due aux corps de Lewy. Les corps de Lewy retrouvés dans la substance noire sont des amas de la protéine α -synucléine malformée. Cette perte progressive de neurones dopaminergiques se caractérise par des tremblements, une akinésie qui rend les mouvements plus lents et une rigidité musculaire. Ces trois symptômes ne sont pas forcément simultanés. L'évolution de la maladie est lente et progressive (88).

En 2015, selon l'Inserm, 100 000 à 120 000 personnes sont atteints de cette maladie en France. Cette maladie est liée au vieillissement de la population et son incidence augmente chaque année. L'origine de cette maladie peut venir de facteurs environnementaux et génétiques. Cependant, il existe de multiples mécanismes pouvant favoriser la survenue de cette maladie tels que l'accumulation de radicaux libres ou une inflammation chronique (89). La neuro-inflammation et l'activation des cellules gliales pourraient être déterminant dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson (82).

b. Relation entre la perméabilité intestinale et la maladie de Parkinson

Une dysbiose intestinale a été remarquée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les cyanobactéries, habituellement présentes dans la flore intestinale en quantité infime, colonisent le microbiote intestinal et produisent de l' β -N-méthylamino-L-alanine (BMAA). Le BMAA est une toxine qui réduit le taux de glutathion, un antioxydant puissant, via l'activation des récepteurs au glutamate (90). La suppression du glutathion favorise la survenue de stress oxydatif car les éléments oxydants ne sont pas pris en charge par le glutathion. Le stress oxydatif entraîne alors une inflammation, accentuée par l'hyperperméabilité intestinale, où la libération de cytokines pro-inflammatoires augmente. Ces dernières franchissent la BHE et occasionnent une neuro-inflammation qui déclencherait la dégénérescence des neurones de la substance grise.

Physiologiquement, la protéine α -synucléine est exprimée abondamment dans le SNC. Elle se localise principalement dans les terminaisons nerveuses pré-synaptiques favorisant son rôle dans la libération de neurotransmetteurs au niveau de la synapse. La protéine α -synucléine se présente sous la forme de monomères mais elles peuvent également s'associer entre elles pour former des oligomères. Lorsque la dégradation par des lysosomes de ces oligomères n'est pas fonctionnelle, il y a accumulation des protéines α -synucléines qui s'agrègent entre elles. Cela s'avère être une toxicité cellulaire qui induit un stress oxydatif. La neuro-inflammation est stimulée par l'accumulation de α -synucléines via l'activation des cellules gliales (microglie et astrocytes). Le stress oxydatif, la neuro-inflammation et l'agrégation des protéines sont impliqués dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson en induisant la dégénérescence neuronale (90).

Les protéines α -synucléines se localisent également dans le système nerveux entérique. Lors d'une hyperperméabilité intestinale, des fragments antigéniques traversent la barrière intestinale induisant une inflammation. Cette inflammation gastro-intestinale initie l'agrégation des protéines α -synucléines dans les neurones du SNE. A l'instar, les LPS franchissant la barrière intestinale rendent la BHE plus perméable et conduisent à une neuro-inflammation qui entraînerait l'agrégation des protéines α -synucléines. De plus, les protéines α -synucléines agrégées au niveau du SNE peuvent remonter par la nerf vague pour atteindre le SNC et activer les cellules gliales (Figure 16) (90).

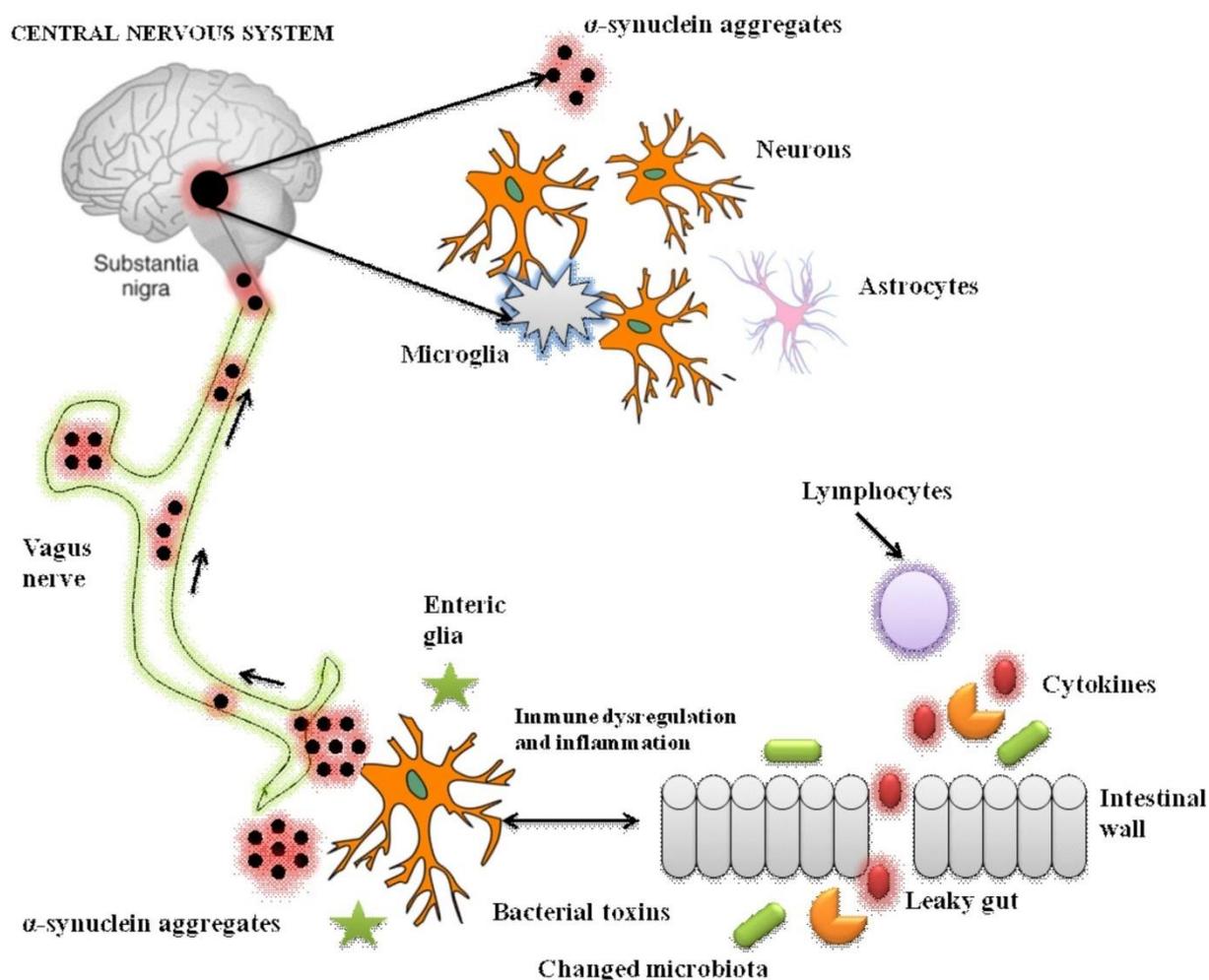


Figure 16 : Accumulation de l'alpha-synucléine au sein du SNC et SNE (90)

* Central nervous system = Système nerveux central, α -synuclein aggregates = agrégats d' α -synucléine, Neurons = Neurones, Substantia nigra = Substance noire, Vagus nerve = Nerf vague, Enteric glia = Cellules gliales entériques, Immune dysregulation and inflammation = Dérèglement immunitaire et inflammation, Bacterial toxins = Toxines bactériennes, Changed microbiota = microbiote modifié, Intestinal wall = Barrière intestinale

L'étude de Sampson *et al.* utilise des souris axéniques (sans microbiote) et des souris présentant une dysbiose pour démontrer l'impact du microbiote sur les déficits moteurs que l'on peut constater chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces deux types de flore intestinale ont été mis en place chez des souris sauvages et chez des souris surexprimant la protéine α -synucléine pour établir un lien entre cette protéine et le microbiote intestinal. Ils n'ont observé aucune anomalie motrice pour toutes les souris axéniques et pour les souris présentant une dysbiose. Seules les souris surexprimant la protéine α -synucléine ont montré des déficits moteurs où les tâches motrices sont effectuées plus lentement et accompagnées de raideurs des membres inférieurs (Tableau). Cette étude témoigne qu'une dysbiose intestinale, associée à une surexpression de la protéine α -synucléine, pourrait accentuer les déficits moteurs que l'on peut retrouver dans la maladie de Parkinson. Les agrégats d' α -synucléine sont plus importants chez la souris surexprimant

cette protéine avec une dysbiose que chez la souris surexprimant cette protéine sans flore bactérienne. D'autre part, une neuro-inflammation a été observée chez les souris surexprimant la protéine α -synucléine avec une dysbiose mais pas chez les autres souris, ce qui laisse penser qu'il y a un lien entre le microbiote et l'inflammation cérébrale (Tableau) (88) (91).

Tableau I : Déficits moteurs chez la souris

	Souris sauvages	Souris surexprimant α -synucléine
Souris axéniques	-	-
Souris avec dysbiose	-	++

- : absence de déficits moteurs, ++ : présence de déficits moteurs

Tableau II : Neuro-inflammation chez la souris

	Souris sauvages	Souris surexprimant α -synucléine
Souris axéniques	-	-
Souris avec dysbiose	-	++

- : absence de neuro-inflammation, ++ : présence de neuro-inflammation

3. Syndrome de fatigue chronique (SFC)

A. Physiopathologie

Le syndrome de fatigue chronique (SFC), également nommé encéphalomyélite myalgique, est une maladie neurologique. Elle est caractérisée par une asthénie permanente qui ne s'améliore pas avec le repos, le sommeil n'est pas réparateur. La fatigue est fréquemment aggravée par un effort même minime où la position debout prolongée est intolérée. Les personnes souffrant de SFC peuvent présenter des troubles de la mémoire et de la concentration. Des douleurs musculaires et articulaires peuvent également survenir. La maladie se présente sous forme de rémissions et de rechutes mais la personne atteinte ne retrouvera plus ses capacités d'avant la maladie (92).

L'étiologie de cette maladie n'est pas encore élucidée mais une partie des cas de SFC se sont déclenchés suite à une infection virale où l'augmentation des niveaux de cytokines pourrait participer au développement d'une fatigue à long terme. Le SFC est combiné à un dérèglement immunitaire avec une augmentation des LB. Une neuro-inflammation est aussi retrouvée chez les personnes souffrant de SFC (93).

B. Relation entre la perméabilité intestinale et le syndrome de fatigue chronique

Une réponse immunitaire chronique contre les LPS des entérobactéries induit une sécrétion élevée d'immunoglobuline A. Le syndrome de fatigue chronique peut être déclenché par un stress physiologique, un exercice physique intense et prolongé mais aussi par l'inflammation. L'hyperperméabilité intestinale présente un taux élevé de LPS du fait de l'ouverture de la barrière intestinale. Par conséquent, une inflammation chronique s'installe et crée une auto-immunité. Les antigènes des entérobactéries peuvent passer vers d'autres tissus par la translocation des bactéries Gram négatif, et déclencher une inflammation à distance des intestins. Cela peut induire une activation du système immunitaire et donc les symptômes du SFC (39) (93). Un lien a été établi entre l'abondance de produits bactériens dans la circulation sanguine, suite à une hyperperméabilité intestinale, et l'exacerbation des douleurs et de la fatigue (92).

Une dysbiose intestinale peut être présente chez les personnes atteintes de SFC. Les bactéries anti-inflammatoires, telles que les Bifidobactéries, sont diminuées au profit des bactéries pro-inflammatoires qui se multiplient (92). Cette dysbiose occasionne une inflammation intestinale avec la production de cytokines qui pourraient aider au développement du SFC. De plus, avec une hyperperméabilité intestinale, les cytokines passent dans la circulation sanguine pour atteindre la BHE et induire une neuro-inflammation, facteur favorisant le SFC.

VII. Conclusion

Les conséquences d'un *Leaky gut syndrome* peuvent avoir des répercussions sur la globalité de l'organisme. Quand l'épithélium intestinal ne joue plus correctement son rôle de barrière, les antigènes bactériens passent dans la circulation sanguine et peuvent ainsi atteindre tous les organes pour y causer des endommagements. Ces dommages peuvent engendrer, avec le temps, des maladies chroniques.

Dans cette partie, un certain nombre de maladies ont été traitées mais il existe bien d'autres pathologies qui peuvent avoir un lien avec l'hyperperméabilité intestinale. La pathogenèse de certaines maladies peut prendre plusieurs années après l'apparition du *Leaky gut syndrome*. C'est pourquoi il est nécessaire et utile de renforcer la barrière intestinale avant d'avoir des conséquences irréversibles.

LES APPROCHES THERAPEUTIQUES

Pour empêcher que les répercussions du *Leaky gut syndrome* soient trop importantes et deviennent pathologiques, il faut limiter l'hyperperméabilité intestinale. Pour se faire, il est nécessaire que la barrière intestinale soit réparée, que la dysbiose soit éliminée et que l'inflammation soit contrôlée. Plusieurs possibilités sont alors exploitables telles que les compléments alimentaires qui sont disponibles dans les pharmacies d'officine mais également des conseils hygiéno-diététiques pour revoir ses habitudes alimentaires.

I. Les probiotiques

Les probiotiques peuvent être une solution pour éliminer la dysbiose et retrouver un microbiote intestinal équilibré. En neutralisant la dysbiose intestinale, les probiotiques vont également avoir une action sur la perméabilité intestinale mais aussi sur l'inflammation.

1. Définition

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants procurant des effets bénéfiques à l'organisme, à condition qu'ils soient administrés en quantité suffisante. Les probiotiques regroupent essentiellement des bactéries comme les Bifidobactéries, les *Streptococcus* ou les *Lactobacillus* mais également des levures telles que les *Saccharomyces* (94).

Ces micro-organismes peuvent être présents dans l'alimentation, notamment dans les produits fermentés comme les produits laitiers ou la choucroute. Ils peuvent aussi être absorbés par la prise de compléments alimentaires.

Les probiotiques sont identifiés par le genre, l'espèce et la sous-espèce d'une souche bactérienne. Une souche est également identifiée par une nomenclature alphanumérique reconnue par la communauté scientifique, comme *Lactobacillus casei* DN-114. Une souche probiotique doit suivre les critères d'acceptation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) :

- Elle doit être vivante lorsqu'elle atteint l'intestin et survivre dans ce dernier afin d'adhérer au mieux à la muqueuse intestinale. Pour cela il faut qu'elle résiste aux procédés de fabrication, à la conservation ainsi qu'à l'acidité gastrique lors de sa prise.
- Les probiotiques doivent être non pathogènes pour l'organisme.
- Une souche donnée doit avoir des effets scientifiquement prouvés sur la santé et à une dose minimale. L'efficacité d'un probiotique est souche-dépendant mais également dose-dépendant. Une quantité pas assez importante de probiotiques peut ne pas engendrer d'effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Pour être en quantité suffisante, la dose de probiotiques doit être de 10^9 à 10^{11} d'Unité Formant

des Colonies (UFC) par jour, mais cela peut varier avec différentes souches probiotiques.

Néanmoins, les probiotiques ne modifient pas le microbiote intestinal indéfiniment. Leurs effets sont transitoires et durent de 2 à 20 jours avant de disparaître totalement. La flore dominante reprend sa place. C'est pourquoi il est nécessaire de faire des cures de probiotiques fréquemment en fonction de l'évolution des symptômes.

2. Mécanisme d'action des probiotiques

Les probiotiques ont la capacité d'inhiber la prolifération des bactéries pathogènes dans le tube digestif. Ils envahissent la flore bactérienne pour créer un effet de compétition avec les mauvaises bactéries. Les probiotiques forment alors une barrière capable de produire des substances bactéricides, les bactériocines, de l'acide lactique et acétique permettant de neutraliser les bactéries pathogènes.

Les probiotiques sont également aptes à modifier le pH intestinal localement afin de créer un environnement défavorable à la prolifération des bactéries pathogènes. La production de mucus intestinal est stimulée par la présence des probiotiques et une amélioration de la barrière intestinale est observée avec les probiotiques.

Les probiotiques ont aussi des effets immunologiques comme l'activation des macrophages afin d'augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'immunoglobulines sécrétées A (IgA). Les probiotiques induisent une modulation du profil des cytokines pour limiter le processus inflammatoire (94) (95).

A. Augmentation de l'expression des jonctions serrées et de la production de mucus

Lactobacillus rhamnosus, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus reuteri* et *Bifidobacterium infantis* sont des souches probiotiques aptes à maintenir les jonctions serrées infaillibles (30).

Les probiotiques *Lactobacillus*, notamment *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus plantarum*, renforcent et sécurisent les jonctions serrées, en stimulant l'expression de ZO-1. Par conséquent, les entérocytes sont maintenus les uns aux autres et la barrière intestinale se retrouve consolidée (96). *Lactobacillus plantarum* favorise aussi l'expression de l'occludine en activant le récepteur TLR-2 (97). *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Lactobacillus reuteri* ont la capacité d'augmenter l'expression des protéines de jonction serrée affaiblies par les LPS. La prise de *Lactobacillus rhamnosus* GG facilite l'atténuation de la dysbiose intestinale ainsi que l'amélioration de la perméabilité intestinale (98). Le probiotique

Lactobacillus fermentum est en mesure de stimuler l'expression de protéines de jonction serrée comme l'occludine, la claudine-1 et la ZO-1 mais aussi d'améliorer la disposition de ces protéines. Ceci contribue au maintien et au renfort de la barrière intestinale, et ce, même après une exposition à des agents pathogènes capables d'altérer cette barrière (99).

Une nette augmentation de l'expression du gène codant pour ZO-1 a été remarquée lors de la présence de *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium lactis* au sein du microbiote intestinal permettant ainsi un renfort de la paroi intestinale. En présence d'une barrière intestinale poreuse, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* et *Lactobacillus gasseri* ont non seulement réparé la barrière intestinale mais elles ont aussi renforcé cette dernière (100).

Bifidobacterium bifidum a la capacité d'induire l'expression des protéines de jonctions serrées comme l'occludine, la claudine-1 et la ZO-1 favorisant ainsi le maintien de la barrière intestinale (101).

L'étude de Agostini *et al.* a mis en évidence l'effet du lait fermenté contenant la souche *Bifidobacterium lactis* sur les rats ayant subi un stress aigu. Le stress déclenche une hyperperméabilité intestinale avec la diminution des taux d'occludine. Mais la prise de *Bifidobacterium lactis* a restauré l'expression de cette protéine de jonctions serrées diminuant ainsi la perméabilité intestinale. Cette souche probiotique favorise donc l'amélioration de l'intégrité de la barrière intestinale en évitant la dégradation des jonctions serrées (102).

Streptococcus thermophilus produit un taux élevé d'exopolysaccharides (EPS), principalement composés de galactose, glucose, rhamnose et mannose. Ces métabolites sont capables de restaurer l'expression de protéines de jonctions serrées comme la claudine-1, l'occludine et la E-cadhérine après une dégradation des jonctions serrées par les LPS (103).

Une étude menée sur des souris nourries avec un régime riche en graisse et en sucre et recevant différentes souches probiotiques affirme les bénéfices des probiotiques dans la prévention du développement de l'obésité. Par conséquent, les probiotiques peuvent éviter les troubles métaboliques et les réactions inflammatoires. Les souris ayant reçu les souches *Lactobacillus plantarum*, *Propionibacterium freundenreichii* et *Lactobacillus rhamnosus* ont eu une prise de poids limitée avec le régime obésogène contrairement aux souris n'ayant pas reçu de souches probiotiques. Ces 3 souches augmentent la sensibilité à l'insuline ainsi que la tolérance au glucose. Les souris avec une supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus* ont montré une augmentation de l'expression des mucines et des protéines de jonctions au niveau du côlon, dévoilant une diminution de la perméabilité intestinale (104).

Akkermansia muciniphila est une bactérie qui dégrade la mucine présente dans la couche muqueuse. Néanmoins, lorsque cette bactérie colonise le microbiote intestinal, la couche de mucus est plus épaisse ce qui favorise la diminution de la perméabilité intestinale. Il existe d'autres probiotiques capable d'augmenter l'épaisseur du mucus comme *Enterococcus faecalis*, *Bifidobacterium longum* ou *Lactobacillus farciminis* (98). L'augmentation de l'épaisseur du mucus évite l'invasion et l'adhérence des bactéries pathogènes.

B. Production d'acides gras à chaînes courtes et de molécules antimicrobiennes

Le butyrate fait partie des acides gras à chaînes courtes libérés par les bactéries de la flore intestinale en dégradant les prébiotiques. C'est la principale source d'énergie des entérocytes (105). Le butyrate a différents rôles dans le cycle de vie des entérocytes mais il agit aussi en tant que protection pour empêcher l'invasion des agents pathogènes et module le système immunitaire (106). Le butyrate stimule l'expression des protéines de jonctions serrées (36).

Akkermansia muciniphila et *Faecalibacterium prausnitzii* sont des bactéries productrices de butyrate. Leur présence au sein de la flore bactérienne apporte des bénéfices pour la santé, notamment avec une amélioration de la fonction barrière intestinale liée à *Akkermansia muciniphila* ainsi qu'une diminution de l'inflammation associée à *Faecalibacterium prausnitzii* (105).

Les bactéries productrices d'acide lactique, généralement les Bifidobactéries et *Lactobacillus*, sont susceptibles de stimuler le développement des cellules souches intestinales (les entérocytes, les cellules de Paneth, les cellules caliciformes), ce qui confère à ces bactéries un rôle dans la prévention des lésions de la barrière intestinale (98). Ces bactéries sont également nommées bactéries lactiques. Elles sont aptes à produire des peptides antibactériens mais aussi des bactériocines, et ont une activité contre les bactéries Gram négatif. *Lactobacillus salivarius* en fait partie et sécrète des bactériocines contre les agents pathogènes alimentaires (107). *Lactobacillus bulgaricus* est aussi une bactérie lactique et sécrète de l'acidophiline, qui possède des propriétés bactéricides (108).

La souche *Enterococcus faecium* L3, exemptée de facteur de virulence afin de la rendre inoffensive, est un puissant antagoniste contre les bactéries *Streptococcus* du groupe A et B, les bactéries pathogènes Gram négatif. Cette souche a une activité antimicrobienne contre les bactéries pathogènes Gram positif, également contre les bactéries Gram négatif, les champignons pathogènes et quelques virus comprenant le virus *Herpès simplex* et la

grippe. En effet, *Enterococcus faecium* L3 produit des entérocinés qui ont un effet inhibiteur sur l'expression des glycoprotéines présentes au niveau de l'enveloppe des virus (109) (110). Cette activité antimicrobienne est due à la libération de métabolites antimicrobiens comme l'acide lactique afin de diminuer le pH et ainsi inhiber la croissance des bactéries sensibles à l'acide. *Enterococcus faecium* sécrète également des bactériocines pour neutraliser les bactéries pathogènes (109).

Une étude a utilisé une souche de *Lactobacillus plantarum* capable de produire du lactate et une seconde souche mutée de *Lactobacillus plantarum* inapte à produire du lactate. C'est deux souches ont été étudiées pour voir leurs effets sur une muqueuse lésée par des radiations et du méthotrexate. La souche permettant la libération de lactate a permis l'atténuation des lésions sur la muqueuse mais aucun effet n'a été observé avec la souche mutante dépourvue de lactate (111).

C. Diminution de l'inflammation

Faecalibacterium prausnitzii est une bactérie commensale très abondante dans un microbiote intestinal sain. La modification de son abondance peut entraîner diverses maladies telles que les MICI, l'obésité, le diabète de type 2, la stéatose hépatique non alcoolique, les maladies neurodégénératives. Cette bactérie a la capacité de produire des métabolites anti-inflammatoires : les acides shikimique et salicylique. *Faecalibacterium prausnitzii* sécrète des molécules (acide salicylique, butyrate, molécule microbienne anti-inflammatoire) qui sont capables de bloquer l'activation de la voie NF- κ B et la production d'interleukines (IL-8). Elle inhibe ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires (dont IFN- γ , TNF- α et IL-6) et stimule la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-13). Une supplémentation en *Faecalibacterium prausnitzii* serait donc utile pour lutter contre l'inflammation intestinale. Toutefois, cette bactérie est difficilement exploitable par l'industrie pharmaceutique en raison de sa sensibilité à l'oxygène. Il est donc préférable d'utiliser des prébiotiques (surtout l'inuline) afin de faire croître le nombre de *Faecalibacterium prausnitzii* dans le microbiote intestinal (106). *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus salivarius* ont la capacité d'inhiber l'expression des gènes codant pour IL-1 β , IL-6 et TNF- α (100).

La stimulation du système immunitaire peut aussi être favorisée par la présence *Lactobacillus salivarius* qui possède une activité immunomodulatrice. Cette souche microbienne permet une augmentation des taux d'interleukines (notamment IL-10), d'immunoglobulines, de cellules NK et de monocytes (107). *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus salivarius* sont des bactéries avec un fort pouvoir anti-inflammatoire car elles sont capables d'induire un taux élevé d'IL-10 (100).

Akkermansia muciniphila exerce une propriété anti-inflammatoire en inhibant la sécrétion d'IL-8 et diminue l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme IFN- γ et TNF- α (112). La présence de *Lactobacillus pentosus* dans le microbiote intestinal favorise l'abondance du genre *Akkermansia*, ce qui lui confère un rôle indirect dans la régulation de l'inflammation mais également dans la production de butyrate ainsi que dans l'amélioration du mucus. *Lactobacillus pentosus* produit de l'indolepyruvate qui va inhiber la signalisation du facteur HIF-1 α , néfaste pour la barrière intestinale, et ainsi réduire l'expression de l'IL-1 β . *Lactobacillus pentosus* produit également de l'acide pantothénique qui a la particularité d'activer en continu les récepteurs PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de péroxysomes) exprimés par les cellules épithéliales de l'intestin (97). Ces récepteurs ont un rôle dans la régulation de l'inflammation intestinale. PPAR α participe au contrôle des processus anti-inflammatoires et PPAR γ empêche l'activation du facteur pro-inflammatoire NF-kB (113).

Bifidobacterium infantis et *Lactobacillus acidophilus* participent à la diminution de l'expression du récepteur TLR-4, présent au niveau des entérocytes, permettant l'activation de la voie NF-kB afin de produire des cytokines pro-inflammatoires. Cette baisse du nombre de récepteurs TLR-4 entraîne une diminution de production de l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8. Cela permet de réduire l'inflammation déjà présente. Ces deux bactéries diminuent également l'expression du récepteur TLR-2, aussi présent à la surface des entérocytes. De plus, *Lactobacillus acidophilus* produit une protéine de la couche superficielle, SLP (*surface-layer protein*) à la surface de la bactérie, capable de diminuer l'inflammation induite par les LPS en inhibant la voie NF-kB qui abaisse le taux de TNF α et d'IL-1 β (98).

L'inflammasome NLRP3 peut être régulé par la présence de certains probiotiques. Cet inflammasome est un récepteur de signalisation se situant dans le cytosol. Lorsque l'inflammasome est activé, il libère des molécules pro-inflammatoires. Le probiotique *Escherichia coli* Nissle empêche l'assemblage de l'inflammasome NLRP3, bloquant ainsi la libération de caspase-1, d'IL-1 β et d'IL-8 (98).

La souche *Bacteroides fragilis* est capable de modifier la composition bactérienne de la flore intestinale et peut également induire le développement de cellules T régulatrices via le polysaccharide A. Ainsi, *Bacteroides fragilis* peut être un atout pour lutter contre les maladies inflammatoires (30).

Les cytokines anti-inflammatoires inhibent la production d'IL-1, d'IL-6, d'IL-8 et de TNF α , des cytokines pro-inflammatoires, afin de réprimer la réaction inflammatoire. Plusieurs

souches probiotiques ont la particularité de stimuler la production de ces cytokines anti-inflammatoires, c'est le cas notamment chez les Bifidobactéries et *Lactobacillus* (98).

Bifidobacterium longum GT15 et *Enterococcus faecalis* augmentent l'expression de l'IL-10 au niveau des ganglions lymphatiques mésentériques. *Lactobacillus plantarum* stimule aussi la production d'IL-10 au niveau des tissus muqueux (98). *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium lactis* induisent aussi un taux élevé d'IL-10 ainsi qu'un taux faible d'IL-12 et d'IFN- γ (100).

Lactobacillus helveticus possède une activité anti-inflammatoire en affectant directement la sécrétion d'IL-6 et d'IL-1 β des macrophages (114). *Lactobacillus paracasei* détient des propriétés immunomodulatrices en modérant l'expression des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β et IL-6 mais également INF- γ et TNF- α (115).

Une réduction de sécrétion d'IL-8 induite par l'IL-1 β a été observée lors de la présence de *Lactococcus lactis* avec une production d'IL-10 plus soutenue (116).

L'EPS, produit par *Streptococcus thermophilus*, induit une diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire telles que l'IL-6, l'IFN- γ et le TNF- α (103).

Lactobacillus bulgaricus engendre une diminution de production de l'IL-6 et de l'IFN- γ par les cellules des ganglions lymphatiques ce qui atténue la réponse inflammatoire (117).

3. Produits disponibles

Plusieurs laboratoires commercialisent des probiotiques. Les compléments alimentaires peuvent regrouper plusieurs souches probiotiques afin d'avoir une réponse optimale sur la santé intestinale.

A. PiLeJe

Chez PiLeJe®, il existe une gamme consacrée au microbiote intestinal des adultes mais aussi celui des enfants, LACTIBIANE.

LACTIBIANE Tolérance contient 5 souches microbiotiques différentes, *Bifidobacterium lactis* LA303 et LA304, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus salivarius*, dosées à 10 milliards d'UFC dans une gélule.

Une étude *in vitro* et *in vivo* a évalué l'impact du complément alimentaire LACTIBIANE Tolérance (LT®) sur la perméabilité intestinale. *In vitro*, les cellules ont été incubées avec ou sans LT® dans des conditions basales ou inflammatoires après stimulation par LPS qui induit une libération de TNF- α . L'ajout de LT® a empêché l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par les LPS observée chez les cellules non complémentées

par LT®. Avec LT®, l'expression de ZO-1 et de l'occludine a augmenté en présence de LPS et la libération de TNF- α est réduite à cause de la diminution d'expression du récepteur TLR-4. *In vivo*, des souris ont reçu du NaCl ou du LT® par voie orale pendant 15 jours puis elles ont subi un stress d'évitement à l'eau qui crée un stress chronique. La perméabilité intestinale est augmentée lors du stress chronique avec la diminution d'expression de l'occludine. Cependant, avec la prise de LT®, les effets du stress chronique sont épargnés avec une augmentation de l'expression de l'occludine. Le stress chronique provoque une augmentation d'expression de TLR-4 qui a été empêchée par le traitement LT®.

LACTIBIANE Tolérance a ainsi évité la perturbation de la barrière intestinale induite par les LPS ou le stress chronique, en régulant les protéines des jonctions serrées et en modulant l'expression du récepteur TLR-4 (118).

Quatre souches probiotiques sont retrouvées dans LACTIBIANE Référence, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, dosées à 10 milliards d'UFC dans une gélule.

Pour les enfants, il existe LACTIBIANE Enfant. Ce complément alimentaire est un concentré de cinq souches probiotiques associées à de la vitamine D3. *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus rhamnosus* sont dosées à 4 milliards d'UFC. La vitamine D3 contribue au développement osseux chez l'enfant mais favorise également le bon fonctionnement du système immunitaire. Ce complément alimentaire peut être pris dès l'âge de 6 mois.

La gamme BABYBIANE est utilisable chez les nourrissons dès la naissance. BABYBIANE Starter est utilisable pour les bébés dès la naissance jusqu'à leur 2 ans. Il contient 2 souches probiotiques, *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium infantis* dont le dosage est de 4 milliards d'UFC.

Le complément alimentaire LACTIBIANE ALR est composé de *Lactobacillus salivarius* à 4 milliards d'UFC, de romarin, pour favoriser le fonctionnement normal du système immunitaire, et de quercétine (extrait d'oignon), un antioxydant qui contribue au renfort des défenses naturelles. Ce complément alimentaire est indiqué lorsque l'organisme est affaibli et a du mal à se défendre face aux agressions.

LACTIBIANE IKI comporte 3 souches microbiotiques, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus salivarius*, qui sont dosées à 40 milliards dans un sachet. Ce complément alimentaire est indiqué en cas de déséquilibres chroniques digestifs associés à des diarrhées très intenses.

PiLeJe® a également créé une gamme spécifique à la suite d'un traitement antibiotique, LACTIBIANE ATB, qui contient une souche microbienne, *Lactobacillus rhamnosus* GG, dosée à 12 milliards d'UFC. Ce probiotique permet d'éviter une dysbiose intestinale après une antibiothérapie grâce à son fort pouvoir d'adhésion à la paroi intestinale dû à ses pili. Il faut prendre ce complément alimentaire à distance de la prise des antibiotiques, environ deux heures, afin d'obtenir un résultat optimal.

Il existe aussi une gamme pour reformer le microbiote intestinal après avoir subi une coloscopie ou une antibiothérapie supérieure à un mois qui induisent un décapage du tube digestif. Réservé aux personnes de plus de 12 ans, LACTICHOC renferme huit souches probiotiques dosées à 80 milliards d'UFC dans 2 gélules. Il s'agit de *Bifidobacterium lactis* LA304 ET LA804, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus* LA201 et L1807, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus gasseri* en vue de recoloniser l'intestin.

Quant à la gamme LACTIPLUS, elle ne contient qu'une souche probiotique, *Lactobacillus gasseri*, mais dosée à 10 milliards d'UFC pour 2 gélules.

PiLeJe® commercialise également directement du butyrate, sans bactérie productrice de butyrate, il est considéré comme postbiotique car c'est un métabolite issu des bactéries du microbiote intestinal. PERMEABIANE Butyrate LP® apporte 150 mg de butyrate sous forme de microgranules dans une gélule permettant la libération prolongée du butyrate au niveau de l'intestin grêle afin d'avoir une meilleure absorption par les entérocytes. PERMEABIANE Butyrate LP® est une Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales (DADFM) et ne peut donc être utilisé que sous contrôle médical (119).

B. NUTERGIA

NUTERGIA commercialise également des compléments alimentaires à base de probiotiques sous le nom ERGYPHILUS®. Les souches bactériennes sont lyophilisées et reprennent vie lorsqu'elles se retrouvent dans le tractus digestif.

Il existe ERGYPHILUS® Confort qui comporte cinq souches bactériennes dosées à 6 milliards ; *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium bifidum* ; associées à de la vitamine B3 qui aide au maintien des muqueuses saines.

ERGYPHILUS® Plus est un mélange de quatre souches microbiotiques également dosé à 6 milliards d'UFC, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium bifidum* avec de la vitamine C pour faciliter le bon fonctionnement du système immunitaire.

NUTERGIA a également une gamme dédiée aux enfants de la naissance jusqu'aux 6 ans avec ERGYPHILUS® Enfants. Ce complément alimentaire est composé de trois souches bactériennes, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium infantis* dosées à 3 milliards d'UFC accompagnées de vitamine D3 pour participer au développement du système immunitaire.

Lors d'une antibiothérapie, NUTERGIA propose aussi un complément alimentaire pour contrer les effets néfastes des antibiotiques sur la flore intestinale, ERGYPHILUS® ATB. Il regroupe trois souches probiotiques, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus acidophilus* dosées à 7 milliards d'UFC, associées à de la vitamine B3 pour le maintien des muqueuses saines.

ERGYPHILUS® GST réunit 8 milliards d'UFC de cinq souches bactériennes, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus pentosus* et *Bifidobacterium bifidum*. Ce complément alimentaire apporte aussi de la vitamine C, un antioxydant, et de la vitamine B2 pour maintenir les muqueuses en bonne santé (120).

4. Conseils pharmaceutiques

Les probiotiques ont un avenir thérapeutique très prometteur. Il est important de se renseigner auprès de son médecin ou de son pharmacien avant d'entamer une cure. Il est fortement déconseillé de prendre des probiotiques pour les personnes immunodéprimées, comme les personnes sous chimiothérapie ou celles atteintes du VIH (virus de l'immunodéficience humaine). La prise de probiotiques pourrait interférer avec leur traitement et le rendre moins efficace.

Concernant la posologie des probiotiques, il faut se référencer au laboratoire et à la gamme choisie car la prise de probiotiques peut varier de 1 à 4 gélules par jour. Le moment de prise des probiotiques doit se faire préférentiellement à jeun, ou 30 minutes avant les repas. Il est préférable de prendre les probiotiques à distance des repas pour limiter le temps de bactéries dans l'estomac afin d'avoir une quantité suffisante de souches dans l'intestin.

Pour la même raison, il faut éviter de boire une boisson chaude en prenant les probiotiques, sinon les souches microbiologiques ne survivront pas à cause de la chaleur.

Les effets des probiotiques sont souches-dépendants mais aussi dose-dépendants. C'est pourquoi il est nécessaire de changer de gamme ou de laboratoire si les résultats ne sont pas suffisamment efficaces avec les probiotiques qui ont été pris. Cela permettra la prise de différentes souches probiotiques. Le microbiote de chaque individu est unique ainsi certaines souches n'auront pas la même efficacité chez les uns et les autres.

L'effet bénéfique des probiotiques est transitoire. Ils agissent habituellement entre 2 et 20 jours puis leurs effets disparaissent complètement. Par conséquent, il est indispensable de faire plusieurs cures de probiotiques. Par contre, il est primordial de suivre l'évolution des symptômes avant d'entamer une nouvelle cure. Si les symptômes se font moins ressentir, la prise de probiotiques peut être espacée.

L'action des probiotiques est stimulée par les prébiotiques. Pris ensemble, les probiotiques et prébiotiques sont en mesure d'améliorer la santé intestinale en augmentant l'expression de protéines de jonctions serrées, ils fournissent une production élevée d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) et de peptides antimicrobiens et améliorent la densité du mucus. La barrière intestinale étant intacte, cela confère une protection vis-à-vis de l'inflammation intestinale (Figure 17) (29).

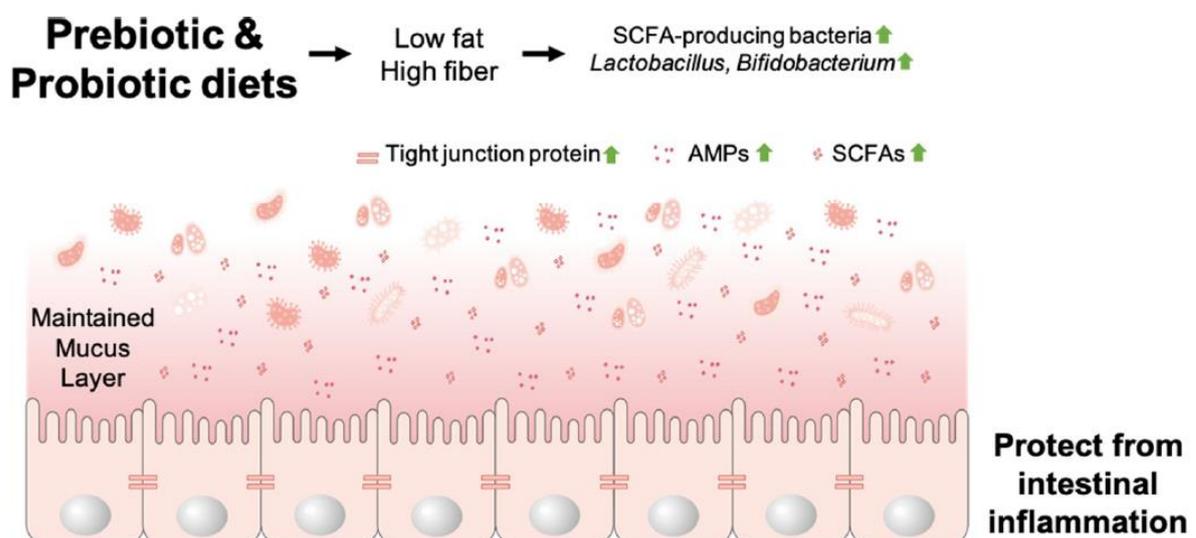


Figure 17 : Effets des prébiotiques et probiotiques sur la santé intestinale (29)

*Low fat : moins de gras, High fiber : plus de fibres, SCFA-producing bacteria : Bactéries productrices d'AGCC, Tight junction protein : Protéine de jonction serrée, AMPs : peptides antimicrobiens, SCFA : AGCC, Maintained mucus layer : couche de mucus maintenue, Protect from intestinal inflammation : protéger de l'inflammation intestinale

II. Les prébiotiques

1. Définition

Les prébiotiques sont des ingrédients fermentés bénéfiques pour la santé en induisant de changements de composition et/ou d'activité du microbiote intestinal.

Les prébiotiques, contrairement aux probiotiques, ne sont pas des micro-organismes vivants mais des fibres alimentaires qui ne sont pas digérées par l'organisme. Les prébiotiques sont constitués en majorité de polysaccharides et d'oligosaccharides non dégradés par les enzymes digestives et deviennent des substrats pour la fermentation bactérienne. Ils se trouvent dans les aliments riches en fibres comme les fruits et légumes mais également dans les céréales. L'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides et le lactulose sont les prébiotiques les plus fréquemment rencontrés dans l'alimentation (94) (105).

Les bactéries intestinales utilisent les prébiotiques comme nourriture en les décomposant pour favoriser leur croissance. De plus, le développement des bactéries bénéfiques empêche la prolifération des bactéries pathogènes. La dégradation des prébiotiques par les enzymes microbiennes permet la libération d'acides gras à chaîne courte (AGCC) dont le propionate, l'acétate et le butyrate, bénéfiques pour l'organisme, mais cette dégradation libère aussi des gaz : le dihydrogène (H₂) et le dioxyde de carbone (CO₂) (105).

2. Mécanisme d'action

Une alimentation avec un apport faible en fibres alimentaires, notamment présente chez les occidentaux, est un facteur d'épuisement du microbiote intestinal et cela a pour conséquence une augmentation des maladies chroniques telles que l'obésité, le diabète de type 2 ou encore le cancer du côlon (105).

L'apport de prébiotiques permet d'augmenter le nombre de bactéries anaérobiques bénéfiques pour l'organisme et, par la même occasion, de diminuer la prolifération des bactéries pathogènes. Les prébiotiques favorisent la croissance de bactéries probiotiques comme les bifidobactéries mais également *Lactobacillus* (29).

L'oligofructose fermenté apporte une augmentation du nombre de bifidobactéries dans le côlon. Cette croissance de bifidobactéries permet, en générant des produits bactériens, de diminuer la concentration sanguine en ammoniacque et de produire des

vitamines et enzymes intestinales. Cela empêche ainsi la prolifération d'agents pathogènes (94).

Les galacto-oligosaccharides permettent la prolifération des bifidobactéries et des *Bacteroides*. L'inuline et l'oligofructose augmentent le nombre de *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* et *Bifidobacterium adolescentis*. L'inuline d'agave enrichit le microbiote intestinal en bifidobactéries et permet une diminution de *Desulfovibrio*, bactéries augmentant le risque de TSA, et de *Ruminococcus*, bactéries responsables de la dégradation du mucus intestinal (105). L'inuline augmente la proportion de bifidobactéries et de *Lactobacillus* au sein du microbiote intestinal (29).

Une consommation de 10 grammes de fructo-oligosaccharides (FOS) par jour a permis l'observation d'une prolifération de bifidobactéries au sein de la flore intestinale contrairement aux doses de 2,5 grammes de FOS par jour où aucune modification du microbiote n'a été observée (105).

Une étude a démontré qu'une alimentation enrichie en FOS ou en fructane comme l'inuline induit une diminution de l'inflammation intestinale avec des taux de TNF- α amoindris. Une supplémentation en inuline et en fructo-oligosaccharides favorise une diminution d'expression des cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL- 1 β (29) (121).

3. Produits disponibles

Certains laboratoires ont commercialisé des compléments alimentaires qui regroupent des probiotiques avec des prébiotiques. Cette association est appelée symbiotique. Elle favorise la survie des probiotiques et stimule leurs propriétés en leur apportant des substrats, les prébiotiques. Généralement les associations probiotiques/prébiotiques se font entre *Bifidobacterium*/galacto-oligosaccharides ou fructo-oligosaccharides ou entre *Lactobacillus*/lactitol.

C'est le cas du laboratoire ImmuBio® avec la gamme PHYSIONORM™. PHYSIONORM™ Daily comporte huit souches probiotiques dosées à 8 milliards d'UFC, des prébiotiques (fructo-oligosaccharides à chaînes courtes) et du zinc pour aider à la cicatrisation des entérocytes et au fonctionnement du système immunitaire. Les bactéries probiotiques utilisées sont *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus plantarum*.

PHYSIONORM™ Resflore contient quatorze souches bactériennes dosées à 50 milliards d'UFC et un prébiotique (FOS à chaîne courte). Ce complément alimentaire est

préconisé après une coloscopie afin de rééquilibrer la flore intestinale. Les quatorze probiotiques sont *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*.

PHYSIONORM™ Plus est l'association de trois souches bactériennes (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*) dosées à 8 milliards d'UFC pour 2 gélules, d'une levure (*Saccharomyces boulardii*) et de prébiotiques (FOS à chaînes courtes). Ce complément alimentaire est indiqué en cas de diarrhées provoquées par des bactéries pathogènes.

Le laboratoire ImmuBio® a également créé la gamme PHYSIOSTIM™ qui possède des symbiotiques. C'est le cas notamment de PHYSIOSTIM™ Constipation avec quatre probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*) dosées à 3,8 milliards d'UFC, associées à un prébiotique (FOS à chaînes courtes). PHYSIOSTIM™ Constipation soulage la constipation et favorise un transit intestinal adéquat (122).

Les laboratoires Le Stum ont, quant à eux, une gamme LACTOSPECTRUM qui associe dix souches bactériennes (3 milliards d'UFC) à de l'inuline et du fructo-oligosaccharides. Les probiotiques présents dans ce complément alimentaire sont *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus salivarius* (123).

BACTIVIT® est une gamme commercialisée par le laboratoire LESCUYER. Le complément alimentaire BACTIVIT® Confort combine quatre souches probiotiques dosées à 1,5 milliards d'UFC (*Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*) avec des prébiotiques (5 grammes de fructo-oligosaccharide).

BACTIVIT® Transit est l'association de cinq probiotiques (*Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*) dosés à 3 milliards d'UFC avec 6 grammes d'inuline de chicorée pour améliorer le transit et lutter contre la constipation. Pour avoir un effet bénéfique sur le transit, il est recommandé de consommer 12 grammes d'inuline de chicorée par jour, soit deux sachets de BACTIVIT® Transit (124).

4. Conseils pharmaceutiques

Les prébiotiques sont naturellement présents dans une alimentation saine et équilibrée. Il ne serait pas judicieux de prendre des compléments alimentaires qui en contiennent si la personne a une alimentation variée. Au comptoir, il est préférable de conseiller une alimentation riche en aliments à effets prébiotiques, c'est-à-dire les aliments ayant une teneur riche en inuline, en fibres alimentaires. Ceux-ci incluent l'ail, la banane (surtout mûre), la chicorée (sous forme de feuilles), le salsifis (à consommer cru), le topinambour (à consommer cru), l'oignon, l'artichaut, le poireau, le froment (ou blé tendre) et les asperges (105).

Il est recommandé d'avoir un apport journalier en fibres alimentaires de 25 grammes pour un adulte. Pour donner un ordre d'idée, un artichaut apporte 4,7 grammes de fibres, deux tranches de pain de seigle avec céréales complètes en apportent 4 grammes, une pomme apporte 3 grammes de fibres alimentaires. Les fibres alimentaires sont présentes dans les fruits et légumes, les céréales complètes, les noix ou les légumineuses. Il est recommandé de consommer 600 à 700 grammes de fruits et légumes par jour. C'est pourquoi il est important de prôner une alimentation variée afin de couvrir les besoins en fibres alimentaires et donc assurer un apport en prébiotiques suffisant.

Il faut prévenir les patients qui comptent consommer des salsifis, des topinambours ou du panais de commencer leur consommation par de petites quantités et de bien mastiquer. Une quantité trop importante de ces aliments peut provoquer des ballonnements, des gaz intestinaux.

III. Un régime pauvre en FODMAP

1. Définition

Les FODMAPs (*Fermentable Oligo-, Di-, Mono- saccharides And Polyols*) sont des glucides de petites tailles qui peuvent être mal absorbés par l'intestin et donc provoquent des troubles digestifs tels que des ballonnements, des douleurs abdominales ainsi que des problèmes de transit.

Ils se retrouvent dans une alimentation classique. Parmi les oligosaccharides qui constituent les prébiotiques, il y a les fructanes (composés de fructose) et les galacto-oligosaccharides qui sont présents dans les fruits et légumes, dans les céréales (blé, orge, seigle). Ces glucides non dégradés par la digestion sont pris en charge par les bactéries intestinales, il y a alors fermentation. Les disaccharides sont retrouvés dans les produits

laitiers (lait, fromage, yaourt, crème), où le lactose est présent en grande quantité. Le fructose fait partie des monosaccharides qui sont retrouvés dans les fruits et le miel. Les polyols tels que le sorbitol, le mannitol, le xylitol et maltitol sont des sucres avec un groupement hydroxyle (-OH). Les fruits en contiennent en petites quantités mais les polyols sont surtout utilisés comme additifs alimentaires dans les produits sucrés comme les édulcorants ou les bonbons.

La fermentation bactérienne entraîne une production de gaz intestinaux accrue qui peut distendre la lumière intestinale et provoquer des douleurs et des ballonnements mais aussi accentuer la perméabilité intestinale et l'inflammation de la paroi intestinale (125).

Une étude, menée par Zhou *et al.*, utilise des rats qui reçoivent une alimentation riche en FODMAPs. Ils ont observé une dysbiose chez ces rats avec une abondance de bactéries Gram négatif. Or ces bactéries haussent le niveau de LPS ce qui a pour conséquence une augmentation de l'inflammation, avec une hausse de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ) et une altération de la barrière intestinale, avec une baisse d'expression de protéines des jonctions serrées (ZO-1 et occludine) (126).

2. Mécanisme d'action

Zhou *et al.* ont également étudié l'effet d'un régime pauvre en FODMAPs sur des rats ayant subi un stress chronique afin qu'ils développent un état inflammatoire (taux élevé de cytokines pro-inflammatoires et de LPS) et une perméabilité intestinale (diminution d'expression de ZO-1). Une alimentation pauvre en FODMAPs chez les rats stressés empêche l'augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires ainsi que la diminution de l'expression de ZO-1 qu'ils ont observé chez les rats stressés sans régime particulier (126). Un régime pauvre en FODMAPs évite ainsi l'accentuation de l'inflammation et de la perméabilité intestinale.

3. Conseils pharmaceutiques

Suivre un régime pauvre en FODMAPs peut s'avérer très complexe. En effet, de nombreux aliments contiennent des FODMAPs, surtout les produits de l'industrie agro-alimentaire. Le pharmacien doit conseiller à toute personne souhaitant débiter une alimentation pauvre en FODMAPs de consulter un nutritionniste ou un diététicien formé dans un premier temps. Cela permet d'améliorer l'adhérence à ce régime compliqué.

Une étude belge a été menée sur des patients qui allaient suivre un régime pauvre en FODMAPs. De brèves explications concernant le régime ont été données avec une fiche explicative. Seule la moitié des patients ont suivi convenablement ce régime. Cette étude

prouve que l'absence de consultation nutritionniste amène à une faible adhérence au régime (127).

Il faut prévenir le patient que ce régime est très restrictif et qu'il ne devra en aucun cas être maintenu au long cours. Comme cité précédemment, les fruits et légumes ainsi que les céréales apportent un effet bénéfique aux bactéries de la flore intestinale. Or, ces aliments contiennent des FODMAPs. Donc si ces aliments sont évincés lors du régime pauvre en FODMAPs, à long terme, le microbiote intestinal risque d'être modifié avec une diminution de la proportion des bifidobactéries ou des *Lactobacillus*. Ce régime présente également un risque de carence s'il est suivi trop longtemps notamment des carences en vitamines B (notamment les folates), en fer que l'on retrouve dans les céréales (blé, orge, seigle...).

Il est préférable de conseiller au patient de suivre une alimentation pauvre en FODMAPs pendant trois à quatre semaines. Il faudra ensuite réintroduire progressivement des aliments contenant une petite quantité de FODMAPs afin de trouver une tolérance à ces aliments, toujours avec le suivi du diététicien ou nutritionniste. Chaque famille de FODMAPs doit être testée une à une. Il n'y a pas de protocole bien établi, il faut donc faire en fonction de chaque individu, en fonction des symptômes ressentis (128).

Ce régime n'est pas conseillé chez les personnes présentant ou ayant eu des troubles alimentaires car ce régime risque d'aggraver ces troubles.

IV. La glutamine

1. Définition

La glutamine est un acide aminé non essentiel donc synthétisé par l'organisme, notamment par les muscles, le foie et les poumons. Mais la glutamine est également présente dans l'alimentation. La glutamine est primordiale pour la santé intestinale, elle est utilisée par les entérocytes comme substrat énergétique. Elle est absorbée par les entérocytes via des transporteurs spécifiques puis métabolisée en glutamate. Elle produit de l'énergie via le cycle de Krebs sous forme d'adénosine triphosphate. Les entérocytes ont également besoin de glutamine pour le renouvellement cellulaire. En effet, la glutamine sert de précurseur pour synthétiser des acides nucléiques, indispensables à la multiplication cellulaire. Les cellules immunitaires utilisent aussi la glutamine afin de se multiplier. Les lymphocytes nécessitent une quantité de 2 mmol/L en glutamine afin de pouvoir se multiplier

(3). De plus, le glutathion, un antioxydant majeur qui protège les cellules du stress oxydatif, nécessite de la glutamine pour se former (129).

La glutamine a également un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité des jonctions serrées (14). Une étude *in vitro* a découvert l'effet d'une privation de glutamine sur les cellules épithéliales intestinales. La privation pendant 5 jours a diminué la résistance transépithéliale, ce qui augmente la perméabilité entre les cellules. La privation en glutamine entraîne aussi une diminution de l'expression de protéines de jonction serrée, notamment celle de la claudine-1. Cette étude suggère également que la privation de glutamine occasionne l'activation de la voie PI3K (phosphoinositide 3-kinase). C'est cette voie de signalisation qui est à l'origine du dérèglement des jonctions serrées et donc de l'augmentation de la perméabilité intercellulaire (130). L'organisme produit une quantité suffisante de glutamine pour que les cellules aient un fonctionnement normal. Mais, en cas de stress, comme les traumatismes, les chocs, les septicémies ou encore après une chirurgie, la concentration plasmatique en glutamine est très réduite. L'organisme nécessite alors une quantité plus importante de glutamine, apportée par l'alimentation, pour répondre aux besoins cellulaires. Dans ces conditions, la glutamine devient un acide aminé essentiel. Une carence en glutamine empêche la croissance et le renouvellement cellulaire et occasionne alors une mort cellulaire (129).

La glutamine a de nombreux rôles primordiaux pour la santé intestinale. C'est pourquoi la muqueuse intestinale nécessite plus de 15 grammes par jour de glutamine pour assurer son bon fonctionnement ainsi que sa fonction d'étanchéité (129).

2. Mécanisme d'action

Une étude a utilisé des souris afin de rendre leur barrière intestinale poreuse soit par le stress, soit par une injection de TNBS (*trinitrobenzene sulfonic acid*), puissant inducteur de colite. Une partie des souris ont reçu de la glutamine à 2 g/kg/j soit avant de subir un stress, soit avant l'injection de TNBS. Les souris supplémentées en glutamine n'ont pas présenté de modification de la structure intestinale contrairement aux souris non supplémentées dont la perméabilité intestinale a augmenté avec une diminution de protéines de jonction serrée (claudine-1, occludine et ZO-1). La glutamine permet donc de limiter l'hyperperméabilité intestinale, essentiellement en restaurant l'expression d'une protéine de jonction serrée, l'occludine, favorisant ainsi le maintien de la barrière intestinale (131).

Une supplémentation en glutamine permet de réduire les taux plasmatiques de zonuline, considérée comme un marqueur d'altération de la fonction barrière de l'intestin

(132). Ceci prouve que la glutamine restaure la barrière intestinale en diminuant la libération de zonuline.

La glutamine réduit le phénomène de translocation bactérienne et évite que les toxines de la lumière intestinale se retrouvent dans la circulation sanguine, ceci lui confère un rôle immunitaire (132). La glutamine a également une action anti-inflammatoire en favorisant la diminution d'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β et le TNF- α (131).

Lors du *Leaky gut syndrome*, la muqueuse intestinale est poreuse et laisse passer des agents pathogènes, des allergènes ce qui conduit à une inflammation. Or, le stress et les traumatismes prolongés provoquent une réduction de taux de glutamine qui occasionne l'atrophie de la muqueuse et donc des lésions intestinales. La muqueuse intestinale doit être restaurée dans le but de mettre fin à ce cercle vicieux et empêcher le passage de molécules étrangères dans l'organisme. L'apport de glutamine est donc nécessaire afin de favoriser la prolifération et la multiplication des entérocytes pour rétablir la barrière intestinale (129).

La glutamine, étant précurseur du glutathion, joue aussi un rôle dans la lutte du stress oxydatif qui peut déclencher une augmentation de la perméabilité intestinale. Une fois le glutathion formé à partir de la glutamine, il peut agir contre le stress oxydatif. Ainsi, la glutamine a un effet antioxydant indirect (129).

Une étude *ex vivo* a utilisé des biopsies de muqueuses intestinales humaines ne présentant aucune pathologie. Basuroy *et al.* ont étudié les effets de l'acétaldéhyde, molécule très toxique qui provient de l'oxydation de l'éthanol, sur les jonctions serrées et adhérentes. L'acétaldéhyde occasionne la phosphorylation de la tyrosine de protéines de jonction serrée comme l'occludine, la E-cadhérine et de β -caténine, et provoque une redistribution de la ZO-1 et de l'occludine. La phosphorylation de la tyrosine de l'occludine interrompt l'interaction avec les différentes *Zonula occludens*. Ainsi, en modifiant les jonctions serrées et adhérentes de façon fonctionnelle et structurelle, l'acétaldéhyde augmente la perméabilité intestinale par la perte du contact cellule-cellule.

Certaines cellules ont reçu un pré-traitement avec de la glutamine avant d'être en contact avec l'acétaldéhyde. La glutamine a ainsi pu empêcher la modification structurelle des jonctions serrées et adhérentes liée à l'acétaldéhyde. La glutamine est donc une protection pour la muqueuse intestinale vis-à-vis des agressions externes (133).

3. Produits disponibles

Chez PiLeJe®, la glutamine est retrouvée dans le complément alimentaire PERMEALINE dosée à 3000 mg. Ce complément alimentaire est un cicatrisant de la muqueuse intestinale. La glutamine est associée à du zinc, de la vitamine A et de l'extrait de thé vert. Le zinc favorise le bon fonctionnement du système immunitaire et favorise la stabilité des jonctions serrées. La vitamine A aide au maintien des muqueuses intestinales grâce à la différenciation cellulaire et au renouvellement cellulaire qu'elle facilite. La vitamine A participe également à l'expression de l'occludine et des claudines. Le thé vert possède des propriétés antioxydantes grâce aux polyphénols. Ce complément alimentaire n'est pas préconisé chez les enfants, les femmes enceintes et allaitantes en raison de la présence de thé vert (119).

Le laboratoire Nutergia® utilise la glutamine dans ERGYPROTECT® Confort dosée à 1000 mg. Ce complément alimentaire comporte également de la mélisse, de la camomille, de l'oignon ainsi que du curcuma et de la vitamine B2. La glutamine et la vitamine B2 sont présentes pour renforcer la barrière intestinale. La mélisse et la camomille participent au confort digestif. Le curcuma est un antioxydant et l'oignon est pourvoyeur de quercétine, essentielle au maintien des jonctions serrées. En raison de la présence de curcuma et d'oignon, les personnes suivant un traitement avec des anticoagulants ou des troubles du foie doivent se renseigner auprès d'un professionnel de santé avant de prendre ce complément alimentaire.

ERGYPROTECT® Plus contient aussi de la glutamine, dosée à 1,2 gramme, mais aussi des fibres et de l'inuline de chicorée pour renforcer le microbiote intestinal. La vitamine B2 est présente pour le maintien des muqueuses intestinales, la camomille pour le confort intestinal, les polyphénols de raisin et le curcuma pour leurs effets antioxydants. Ce complément alimentaire n'est pas conseillé chez les patients sous anti-coagulant et ceux avec des problèmes hépatiques liés au curcuma (120).

Le laboratoire LESCUYER a commercialisé le complément alimentaire PERMEAPROTECT®, avec 3 grammes de glutamine. La glutamine est associée à trois antioxydants : le thé vert, le curcuma et l'acide alpha-lipoïque ; à de la vitamine A, B1 et B9 et au zinc. La vitamine A aide au maintien de la muqueuse intestinale, la vitamine B1 participe au bon fonctionnement physiologique et la vitamine B9 facilite la synthèse des acides aminés. Le zinc participe au bon fonctionnement du système immunitaire mais joue aussi un rôle d'antioxydant en protégeant les cellules du stress oxydatif. La présence de

curcuma empêche l'utilisation de ce complément alimentaire chez les personnes sous traitement anticoagulant (124).

4. Conseils pharmaceutiques

Avec tous ses bienfaits sur la santé intestinale, la glutamine est donc un atout majeur pour réduire la perméabilité intestinale.

La glutamine peut aussi se retrouver dans l'alimentation, comme la viande, les poissons, les céréales et les oléagineux. Lors d'une alimentation saine et variée, il est donc facile d'ingérer de la glutamine. Un apport de 5 à 10 grammes de glutamine par jour est assuré avec une alimentation équilibrée.

La glutamine peut être prise lors d'un repas. Il n'y a pas de compétition avec les acides aminés branchés (valine, leucine, isoleucine) également connus sous le nom de BCAA (*Branched-chain amino acid*) présents dans la viande. Donc la glutamine sera bien absorbée même en présence de ces acides aminés. L'organisme a besoin de ces BCAA pour synthétiser la glutamine (134).

V. Le zinc

1. Définition

Le zinc est un oligo-élément indispensable à l'organisme. Il est apporté essentiellement par l'alimentation mais ne peut être stocké par l'organisme. Cependant les carences en zinc sont très rares dans les pays occidentaux.

Le zinc joue un rôle important dans la synthèse de protéines et agit principalement au niveau de la peau, des cheveux et des ongles en améliorant leur qualité. Le zinc possède également des propriétés antioxydantes en protégeant les cellules des radicaux libres. Il intervient aussi dans le maintien des défenses immunitaires (135) (136). Le zinc est essentiel pour le renouvellement cellulaire et pour les systèmes de réparations (36).

L'ANSES préconise un apport journalier en zinc de 10 mg pour les femmes et de 12 mg pour les hommes. La limite de sécurité à ne pas dépasser est fixée à 25 mg par jour (137).

2. Mécanisme d'action

Une étude s'est intéressée aux effets du zinc sur la prévention de la perméabilité intestinale. Sun et *al.* ont utilisé des poulets pour leur étude, certains ont été volontairement infecté par *Clostridium perfringens* après avoir reçu un traitement avec du zinc. *Clostridium perfringens* est capable d'induire une augmentation de la perméabilité intestinale ainsi que la translocation d'endotoxines qui aboutit à une endotoxémie. Cette étude a démontré qu'avec un prétraitement avec du zinc, le taux d'endotoxines dans le sang est diminué par rapport aux poulets qui n'ont pas été complémentés en zinc. Le zinc détient des propriétés antibactériennes. De plus, en présence du zinc, l'expression de l'occludine est augmentée alors que cette dernière chute lors de l'infection à *Clostridium perfringens*. Cela permet de déduire l'efficacité du zinc pour maintenir la barrière intestinale intacte en régulant l'expression de l'occludine (138).

Cette étude a utilisé différentes formes de zinc, inorganique et organique, afin de définir la forme la plus efficace contre la perméabilité intestinale. Les poulets ayant reçu du zinc inorganique ont un taux d'endotoxines plasmatiques plus important que les poulets complémentés au zinc organique. Le zinc organique est donc plus compétent pour éviter les dommages sur la barrière intestinale (138).

3. Produits disponibles

Le laboratoire des Granions® commercialise du zinc à 15 mg sous forme de bisglycinate de zinc associé à du stéarate de magnésium. La forme bisglycinate est mieux assimilée par l'organisme (136).

Chez NUTERGIA, le complément alimentaire OLIGOMAX Zinc contient du zinc dosé à 5 mg pour 5 mL (dose quotidienne recommandée). Ce complément alimentaire est une solution aqueuse à base d'eau de mer désodée avec du gluconate de zinc, de fer et de cuivre et du lithothame, une algue riche en oligo-éléments (120).

Le laboratoire PiLeJe utilise le zinc dans le complément alimentaire FORZINC. Dans ce complément alimentaire, le zinc, dosé à 15 mg et sous forme sulfate, est complexé à un hydrolysate de protéines de riz pour optimiser son assimilation. PERMEALINE contient également du zinc sous forme de gluconate, dosé à 7,5 mg (119).

4. Conseils pharmaceutiques

Le zinc se retrouve dans de nombreux aliments, tels que la viande rouge, les abats, les crustacés, le jaune d'œuf, le pain complet, les légumineuses. Dans l'alimentation

occidentale, le zinc est principalement apporté par la viande rouge et les volailles. De plus, le zinc est plus facilement assimilable lorsqu'il provient de protéines animales plutôt que de protéines végétales. La présence de phytates dans les légumineuses et céréales diminuent l'absorption du zinc (137).

VI. La vitamine D

1. Définition

La vitamine D regroupe deux composés, l'ergocalciférol (vitamine D2) et le cholécalciférol (vitamine D3). L'apport en vitamine D est assuré par deux façons, soit par l'alimentation, soit par l'exposition de la peau sous les rayons UVB du soleil. La vitamine D2 se trouve uniquement dans les végétaux alors que la vitamine D3 est présente dans les végétaux mais également chez les animaux.

Les rayons UVB du soleil permettent, au contact de la peau, la synthèse de la pré-vitamine D3 qui va donner la vitamine D3. Lorsque la vitamine D3 est synthétisée, elle agit sur ses organes cibles (intestin, os, reins, parathyroïdes).

La vitamine D3 possède de nombreux rôles biologiques. Elle permet l'absorption intestinale du calcium en augmentant la synthèse du transporteur de calcium au niveau de la bordure en brosse de l'intestin. Lorsque l'organisme est en hypocalcémie, la vitamine D active la résorption osseuse pour libérer du calcium en activant les ostéoclastes. Puis, au niveau rénal, la vitamine D augmente la réabsorption tubulaire du calcium. La vitamine D a également des fonctions immunomodulatrices ainsi que des fonctions dans la différenciation cellulaire (139).

2. Mécanisme d'action

La vitamine D a un rôle important dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Elle permet notamment l'activation des cellules de Paneth ou encore les lymphocytes B pour limiter l'intrusion de molécules étrangères dans l'organisme, en se liant à son récepteur intracellulaire VDR. Si des bactéries entrent dans la lamina propria, les systèmes immunitaires inné et adaptatif vont être sollicités pour combattre contre ces pathogènes. La vitamine D rétablit alors l'homéostasie en inhibant les cellules Th1/Th17, en stimulant les Tregs et en influençant les macrophages à sécréter des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) et à diminuer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α). Ces mécanismes permettent d'éviter une inflammation inappropriée, disproportionnée et non résolutive qui conduit à une inflammation chronique (140).

La vitamine D3 induit l'expression des protéines de jonctions serrées telles que l'occludine, les ZO-1 et ZO-2 (141). Elle augmente également l'expression de la cadhérine E et des claudines 1 et 2. Ceci confère à la vitamine D un rôle déterminant dans la préservation de la barrière intestinale en augmentant le nombre de protéines des jonctions serrées (142).

La vitamine D atténue les effets des LPS sur la santé intestinale et l'inflammation, en évitant l'apoptose des entérocytes et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Lorsque la vitamine D se fixe sur son récepteur VDR (*vitamin D receptor*), cela a un impact sur la viabilité des entérocytes ainsi que sur la libération de peptides antimicrobiens par l'épithélium intestinal (140).

Une étude a mis en évidence le rôle primordial de la vitamine D et de son récepteur VDR dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. Kong et *al.* ont utilisé des souris exprimant le récepteur VDR (VDR +/+) et d'autres ne l'exprimant pas (VDR -/-). Toutes les souris ont été nourries pendant 7 jours avec du dextrane sulfate de sodium (DSS) faiblement concentré dans l'eau, puis elles ont reçu de l'eau du robinet sans DSS après les 7 jours. Des souris VDR -/- sont décédées deux semaines après le début de l'expérience alors qu'elles ne recevaient plus de DSS et aucune mort n'a été causée chez les souris VDR +/+. L'absence du récepteur VDR confère une sensibilité plus accrue aux dommages induits par le DSS. Le DSS a provoqué des érosions importantes au niveau du colon chez les souris VDR -/- alors que des érosions étaient occasionnelles chez les souris VDR +/+. Les souris VDR +/+ ont montré une capacité de cicatrisation intestinale ainsi qu'une réépithélisation de la paroi intestinale après l'arrêt de prise de DSS. En revanche, les souris VDR -/- n'ont montré aucun signe de cicatrisation et les cryptes intestinales détruites par le DSS ne se sont pas reformées. L'absence de VDR occasionne donc une altération des mécanismes de cicatrisation et de renouvellement cellulaire. De plus, les souris VDR -/- présentent une diminution des protéines de jonctions serrées (ZO-1, occludine) après le traitement par DSS, ce qui augmente la perméabilité intestinale. Les souris VDR +/+ n'ont montré aucune modification des jonctions serrées, des jonctions adhérentes ou des desmosomes. Le VDR a donc un rôle dans le renouvellement cellulaire et la cicatrisation, pour réparer la muqueuse intestinale, ainsi que dans l'expression des protéines de jonctions serrées, pour restaurer l'imperméabilité intestinale (142).

Une étude *in vitro* démontre l'effet protecteur de la vitamine D sur la perméabilité intestinale. Des cellules ont été incubées dans un milieu neutre ou dans des milieux contenant de la vitamine D en concentration croissante. Puis ces mêmes cellules ont été incubées dans un milieu neutre ou dans un milieu contenant la toxine A de *Clostridium difficile* en concentration croissante. Les cellules ayant reçu de la vitamine D ont montré une

diminution de la perméabilité intestinale en présence de la toxine A de *C. difficile*, avec le maintien d'expression des protéines de jonctions serrées. La vitamine D a un rôle protecteur efficace à partir de 10 nM. Cependant, avec des concentrations élevées en toxine A, l'effet protecteur de la vitamine D s'estompe (143).

3. Produits disponibles

Chez PiLeJe®, la vitamine D se retrouve dans différents compléments alimentaires. Dans D3 BIANE, la vitamine D3 est concentrée à 5 µg (soit 200 UI) dans une capsule associée à de l'huile de poissons ou sous forme de gouttes avec de l'huile vierge de colza. Il existe également D3 BIANE sous forme de capsule mais avec une concentration en vitamine D3 plus importante, 25 µg dans une capsule qui représente 1000 UI.

Le vitamine D est également un composant des compléments alimentaires avec des probiotiques tels que Lactibiane Immuno® dosée à 1,5 µg (soit 60 UI) ou Lactibiane Enfant® dosée à 3,75 µg (soit 150 UI) (119).

ERGY D® est une gamme à base de vitamine D3 commercialisé par Nutergia®. Une goutte d'ERGY D® apporte 5 µg (soit 200 UI) de vitamine D3. Il existe également ERGY D® Plus qui est quatre fois plus concentré, une goutte apporte alors 20 µg (soit 800 UI) de vitamine D3. C'est pourquoi il ne faut pas excéder la prise de deux gouttes d'ERGY D® Plus par jour.

ERGYCEBE® est un complément alimentaire à base de 12 vitamines (vitamines du groupe B, C, D et E) avec du zinc et du chrome. La vitamine D3 est dosée à 20 µg (soit 800 UI) dans 2 gélules.

ERGYPHILUS® Enfants, qui contient des probiotiques, apporte une petite quantité de vitamine D3, 0,75 µg par sachets (soit 30 UI) (120).

Le laboratoire LESCUYER® met en vente la vitamine D3 avec le complément alimentaire VITAMINE D3 400 UI® dont une goutte contient 10 µg de vitamine D3, adapté pour les enfants.

VITAMINE D3 1000 UI® apporte 25 µg de vitamine D3 dans une goutte.

VITAMINE D3 1000 UI VEGETALE® apporte de la vitamine D3 issue du lichen boréal ou lichen des rennes qui pousse dans les régions froides comme le Canada ou l'Irlande. Ce complément alimentaire est sous forme de flacon spray dont une pulvérisation contient 25 µg de vitamine D3.

VITAMINE D3 2000 UI® apporte 50 µg de vitamine D3 dans une goutte, conseillé pour les personnes avec des besoins accrus en vitamine D (124).

4. Conseils pharmaceutiques

La vitamine D est une vitamine liposoluble. Elle est donc plus soluble dans un milieu lipidique. C'est pourquoi il est conseillé aux patients de prendre les compléments alimentaires à base de vitamine D avec un repas gras, un peu de beurre sur une tartine ou un peu d'huile avec le repas, pour améliorer l'assimilation de la vitamine D.

L'apport de vitamine D peut également se faire par l'alimentation. La vitamine D est présente dans les petits poissons gras comme le hareng, les sardines, le maquereau et aussi dans le saumon qui sont également des poissons riches en oméga 3. Le foie, le jaune d'œuf et la viande sont également une source de vitamine D. Les produits laitiers enrichis en vitamine D, le beurre et le fromage contiennent aussi de la vitamine D (137).

Pour l'apport de vitamine D grâce à l'exposition au soleil, une exposition des mains et avant-bras, entre 11h et 14h, de 10 à 15 minutes, deux à trois fois par semaine, suffit pour couvrir les besoins en vitamine D de l'adulte. Cependant, l'usage de crème solaire ou de vêtements couvrants empêche l'organisme de synthétiser la vitamine D.

Les doses recommandées en vitamine D varient en fonction des stades de la vie. Pour les enfants de 3 à 9 ans, un apport journalier de 15 à 20 µg (soit 600 à 800 UI) en vitamine D est recommandé. Pour les adolescents, les femmes enceintes et allaitantes, il est recommandé d'avoir un apport de 20 à 25 µg (soit 800 à 1000 UI) de vitamine D par jour. 20 µg (800 UI) de vitamine D quotidien suffisent pour les adultes, homme comme femme. Par contre, les personnes âgées ont des besoins accrus en vitamine D avec un apport journalier de 20 à 37,5 µg (soit 800 à 1500 UI) (119).

L'ANSES préconise une limite supérieure de sécurité à 25 µg (soit 1000 UI) de vitamine D pour les nourrissons, à 50 µg (soit 2000 UI) pour les enfants de 1 à 10 ans, à 100 µg (soit 4000 UI) pour les adolescents, les adultes et les femmes enceintes ou allaitantes. Il faut faire attention à ne pas dépasser ces doses limites recommandées pour éviter un excès en vitamine D. L'excès d'apport de vitamine D n'est pas anodin et provoque une hypercalcémie qui conduit à la calcification de tissus comme le cœur ou le rein provoquant de graves séquelles. Les symptômes d'un excès de vitamine D sont les maux de têtes, des nausées qui peuvent être accompagnées de vomissements, une perte de poids mais aussi une fatigue intense (137).

VII. Les VI commandements de la santé intestinale

1. Une alimentation variée et équilibrée tu auras

L'alimentation est la première médecine à exercer. Elle influence directement la composition du microbiote intestinal. C'est pourquoi il faut éviter les aliments pro-inflammatoires présents dans l'alimentation occidentale qui provoquent une dysbiose intestinale.

L'alimentation de type méditerranéenne est essentielle au bon fonctionnement de l'organisme ainsi qu'à la santé intestinale. Elle apporte des bénéfices contre le syndrome métabolique, le diabète de type 2 ainsi que les maladies cardiovasculaires.

L'alimentation méditerranéenne préconise des fruits et légumes à volonté, ainsi que les oléagineux. Des céréales complètes et des légumes secs sont utilisés comme première source d'énergie. L'huile d'olive remplace le beurre et autres matières grasses. Les poissons, fruits de la mer et la viande blanche sont privilégiés à la viande rouge ou aux charcuteries. Les produits laitiers sont consommés en quantité modérée, les produits à base de lait de chèvre ou de brebis sont favorisés.

2. Les bonnes graisses tu privilégieras

L'étude des 7 pays menée par Ancel Keys essaie de démontrer qu'une alimentation grasse augmente le taux de cholestérol ce qui favoriserait la formation des plaques d'athérome et provoquerait donc une augmentation du risque cardiovasculaire. Cependant, cette étude est biaisée car Ancel Keys a choisi les sept pays de l'étude qui allaient dans le sens de sa théorie. Or la Crète ne va pas dans ce sens, avec la consommation accrue de gras (oméga 3) et un taux de mortalité très faible.

Les graisses ne sont pas forcément nuisibles pour l'organisme. C'est notamment le cas des acides gras polyinsaturés comme les omégas 3 et 6 qui ont des actions anti-inflammatoires en régulant l'inflammation.

Un apport important en oméga 3 permet d'augmenter la sécrétion d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA) qui sont essentiels pour résoudre l'inflammation. L'EPA permet la synthèse de résolvines pour la résolution de l'inflammation, de PGE3 et de LT5 qui sont anti-inflammatoires, antiagrégants plaquettaires et vasodilatateurs. Le DHA permet la synthèse de résolvines et de protectines, des médiateurs de l'inflammation pro-résolvants.

L'apport d'oméga 6 favorise la synthèse d'acide arachidonique (AA) qui, à son tour, va synthétiser les lipoxines, médiateurs pro-résolvants de l'inflammation. Cependant, l'AA

stimule la PGE2 et le LT4 qui sont pro-inflammatoires, agrégants plaquettaires et vasoconstricteurs.

Le rapport oméga 6/oméga 3 idéal est de 4/1 afin d'avoir un terrain normo-inflammatoire. Or, avec une alimentation occidentale, le rapport est de 15/1 où l'oméga 6 est surconsommé dans les produits industriels, les produits animaux issus de l'élevage intensif (viande, œuf), l'huile de tournesol. Ceci amène à un terrain pro-inflammatoire. C'est pourquoi il faut privilégier les omégas 3 aux omégas 6, cependant il faut tout de même consommer les deux.

Les oméga 3 sont présents dans les petits poissons de mer froide comme le hareng, le maquereau et les sardines mais aussi dans les poissons gras comme le saumon ou la truite.

Les huiles végétales sont pourvoyeuses d'acides gras. Les huiles polyinsaturées comme l'huile de colza, de noix, de lin, sont à conserver au réfrigérateur afin d'éviter le rancissement des huiles. L'huile de lin est la plus concentrée en oméga 3. L'huile de colza est également recommandée, à raison de trois cuillères à soupe deux à trois fois par semaine, pour reconstituer le stock d'acides gras polyinsaturés.

Les oléagineux, comme les noix, les noisettes, le lin ou encore les graines de chia, apportent des acides gras polyinsaturés. La mâche est une salade très riche en oméga 3.

Pour les personnes ne consommant pas de poissons ou d'oléagineux, il est possible de prendre des omégas 3 sous forme de compléments alimentaires. Il faut favoriser les compléments alimentaires avec une certification EPAX® qui garantit l'absence de pesticides, de métaux lourds ou de xénobiotiques dans les huiles. La certification QUALITY SILVER® garantit la présence de vitamine E ou d'extrait de romarin pour éviter l'oxydation des huiles. Les compléments alimentaires à base d'oméga 3 sont prohibés en cas d'allergie aux poissons, pour les personnes hémophiles et sous anticoagulant car l'oméga 3 a des propriétés anti-agrégantes ce qui augmenterait le risque d'hémorragies. Pour ces mêmes raisons, il faut faire attention à la prise de ces compléments alimentaires en cas d'interventions dentaires ou chirurgicales.

3. Les aliments toxiques tu prosciras

A. Les graisses hydrogénées

Les produits industriels sont riches en graisses hydrogénées, aussi appelées les graisses *trans*. Elles sont présentes dans de nombreux produits alimentaires tels que les viennoiseries, les plats cuisinés, les chips, les glaces, les pains de mie et brioches...

Les acides gras mono- et polyinsaturés sont fluides, pas stables et ne se conservent pas longtemps. Ils ne sont donc pas pratiques pour l'industrie agro-alimentaire. Le processus d'hydrogénation rend les graisses plus compactes, plus solides et qui se conservent mieux afin de rendre leur exploitation industrielle plus facile. Les graisses sont alors hydrogénées (137).

Les graisses *trans* peuvent aussi être produites lors du chauffage d'huiles végétales à hautes températures. C'est pourquoi il ne faut pas surchauffer les huiles polyinsaturées lors d'une cuisson.

Les graisses hydrogénées sont puissamment inflammatoires et peuvent engendrer une pro-cancérisation. Elles sont donc à éviter lorsque l'organisme est en état inflammatoire notamment lors du *Leaky gut syndrome*.

B. Les corps de Maillard

Lorsque des aliments sont cuits à haute température, la réaction de Maillard se produit. Cette réaction associe un sucre à une protéine. Elle est également appelée réaction de glycation lorsque la réaction se produit dans l'organisme. La protéine est dite glyquée, c'est un corps de Maillard. Le phénomène de glycation peut toucher toutes les protéines de l'organisme qui a pour conséquences des dommages sur les cellules et les tissus. Cette réaction est favorisée lors d'hyperglycémie chronique comme chez les diabétiques de type 2 qui produisent de l'hémoglobine glyquée. L'organisme se caramélise (137).

Les produits de glycation conduisent à un stress oxydatif et à une réponse inflammatoire. Ces molécules sont mal identifiées par la barrière intestinale qui les considère comme des molécules étrangères, des toxines. L'accumulation de ces toxiques au sein de l'organisme cause la dégénérescence voire la mort cellulaire et peut occasionner un *Leaky gut syndrome*.

Les corps de Maillard se retrouvent dans les viandes et poissons grillés, notamment avec une cuisson de type barbecue, dans le caramel, les pizzas, les fritures. En règle générale, lorsqu'un aliment brunit voire noircit sous hautes températures, des corps de Maillard sont produits.

Afin d'éviter de consommer des corps de Maillard, il est préférable de réaliser des cuissons douces (inférieure à 180°C), à la vapeur, au bain marie. De plus, pour éviter la formation de produits de glycation, il faut limiter la consommation de sucres et favoriser celle de fruits et légumes, de céréales et d'oléagineux.

4. Les antioxydants tu consommeras

Un radical libre est une espèce très instable du fait de son électron non apparié. Il va arracher un électron à une autre espèce pour combler ce manque. Il se conduit alors comme un oxydant. Lorsqu'il s'attaque à une molécule d'O², il y a alors une formation d'espèces réactives de l'oxygène (EROs). Ces espèces très réactives s'attaquent aux protéines, aux lipides, à l'ADN créant des altérations du métabolisme et des fonctions vitales qui conduisent à un vieillissement prématuré.

Dans des conditions physiologiques, le corps produit des radicaux libres notamment lors d'une réaction inflammatoire aiguë ou lors de la respiration. Lors de la respiration cellulaire, la mitochondrie produit de l'énergie mais également des EROs. Les antioxydants prennent en charge les radicaux libres pour empêcher la cytotoxicité de ces espèces. Il existe un équilibre entre la production de radicaux libres et des antioxydants. Mais lorsque la quantité de radicaux libres est excessive, les antioxydants ne suffisent pas pour garantir l'équilibre. Cela devient un stress oxydatif, nocif pour l'organisme (144). Une inflammation chronique, un système immunitaire sursollicité, une alimentation hypercalorique, le tabac, la pollution, le stress sont des sources importantes de radicaux libres.

Comme vu précédemment, les EROs induisent un stress oxydatif qui altère les cellules intestinales, en particulier au niveau des jonctions serrées, augmentant la perméabilité intestinale. Il faut donc apporter des antioxydants pour prendre en charge ce stress oxydatif et ainsi éviter les dommages au niveau de la barrière intestinale.

Les antioxydants peuvent être endogènes, ce sont des enzymes comme la superoxydase dismutase (SOD), la catalase, la glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion réductase (GR). Ces enzymes sont la première défense face aux EROs. Les antioxydants exogènes sont, quant à eux, apportés par l'alimentation. Les oligoéléments comme le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium et le fer sont essentiels pour lutter contre le stress oxydatif. Les enzymes antioxydantes utilisent des oligoéléments comme cofacteurs, notamment la SOD avec le cuivre et le zinc, la catalase avec le fer, la GPx avec le sélénium (144). La vitamine C et E possèdent aussi une propriété antioxydante, ce sont des protecteurs des membranes cellulaires. Ces vitamines doivent être prises ensemble car elles s'aident mutuellement. Lorsque la vitamine E prend en charge un radical libre, elle devient

oxydée et pro-oxydant. La vitamine C réduit alors la vitamine E pour la rendre à nouveau antioxydante.

Les fruits et légumes sont riches en antioxydants. Ils sont sous forme de caroténoïdes, de polyphénols qui donnent les pigments colorés des fruits et légumes. C'est pourquoi il est judicieux de choisir des fruits et légumes frais, mûrs et de saison pour bénéficier de leurs antioxydants. L'organisme ne pouvant pas stocker les antioxydants, il est préférable de consommer des fruits et légumes tous les jours. L'idéal serait un apport de 800 grammes par jour mais le Programme national nutrition santé (PNNS) recommande au minimum 500 grammes de fruits et légumes quotidiennement.

Le lycopène présent dans les tomates, la quercétine présente dans les oignons, la lutéine dans les légumes à feuilles vertes (épinards, choux, brocolis) sont des molécules antioxydantes primordiales pour réfréner le stress oxydatif.

Le thé vert est riche en polyphénols, particulièrement lorsqu'il est infusé longtemps à une température n'excédant pas 75°C. Le cacao et le chocolat contiennent également des polyphénols. Pour qu'il soit bénéfique à l'organisme, le chocolat doit contenir plus de 70% de cacao et deux carrés par jour suffisent pour l'apport d'antioxydants.

Les herbes aromatiques fraîches (menthe, basilic...) sont abondantes en polyphénols. Elles sont un moyen pratique pour ajouter du goût à un plat tout en apportant des antioxydants. Pour les épices, la curcumine apportée par le curcuma possède une action antioxydante, pour prévenir le vieillissement cellulaire, mais également une action anti-inflammatoire au niveau intestinal.

5. La consommation d'alcool tu limiteras

L'alcool s'attaque aux protéines des jonctions serrées, principalement la ZO-1, et perturbe alors le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. La consommation excessive d'alcool engendre alors une augmentation de la perméabilité intestinale.

Néanmoins, le vin rouge contient des polyphénols, molécules antioxydantes. Parmi ces polyphénols, le resvératrol est le plus connu pour avoir des propriétés anti-inflammatoires, antihypertensives, cardioprotectrices et lutte contre le stress oxydatif.

C'est pourquoi la consommation de vin rouge peut apporter certains bienfaits, cependant il ne faut pas en abuser. L'OMS préconise de ne pas dépasser 3 verres par jour pour un homme et 2 pour une femme, ainsi que d'avoir minimum un jour d'abstinence de toute consommation d'alcool par semaine. Afin d'éviter un pic d'alcoolémie, le verre de vin rouge devra être pris pendant un repas.

6. Une activité physique douce tu pratiqueras

Une activité physique intense provoque une hypoperfusion des intestins. Le sang est préférentiellement dirigé vers le cerveau afin de lui apporter l'énergie nécessaire. Mais cette hypoperfusion occasionne un stress oxydatif qui augmente la perméabilité intestinale. C'est pourquoi il vaut mieux éviter les pratiques intenses, trop longues et répétées (145).

Une activité physique modérée (essoufflement ne limitant pas la conversation) et régulière permet l'amélioration de la composition du microbiote intestinal avec une diminution du genre *Clostridium* et une augmentation du genre *Bacteroidetes*. De plus, des effets anti-inflammatoires apparaissent lors d'une activité sportive, principalement dus aux bactéries *Bacteroidetes* qui induisent la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL-10) (146).

Il est recommandé de pratiquer une activité physique, telle que la marche à pied, le vélo, mais aussi des activités, comme le jardinage ou le ménage, régulièrement, pour une durée minimum de 30 min par jour.

CONCLUSION

Le *Leaky gut syndrome* est une détérioration de la paroi intestinale. Cette dernière empêche l'intestin d'exercer sa fonction de barrière, donc reflète la protection de l'organisme des éléments extérieurs. L'hyperperméabilité intestinale est favorisée par un régime occidental trop riche, par du stress ou par une prise de médicaments (antibiotiques, AINS...). Tout le monde peut être concerné par cette altération.

L'hyperperméabilité intestinale induit une dysbiose intestinale qui, elle-même, induit une inflammation de la paroi intestinale contribuant au développement de la perméabilité intestinale. Les entérocytes, n'étant plus soudés les uns aux autres, laissent passer les éléments étrangers du tube digestif dans la circulation sanguine. Les toxines sont alors disséminées dans tout l'organisme. L'accumulation des toxines dans les différents organes crée une désorganisation fonctionnelle pouvant aboutir, à long terme, à des maladies chroniques telles que le diabète ou les MICI. Cependant, le *Leaky gut syndrome* n'est pas une affection irréversible et peut être traité par des probiotiques, des acides aminés, des vitamines et des oligoéléments. Les habitudes de vie sont également à prendre en compte dans le traitement de l'hyperperméabilité avec une alimentation saine et hypo-toxique afin de reconstituer la paroi intestinale et de limiter le transfert de toxines dans l'organisme.

Traiter l'hyperperméabilité intestinale pourrait empêcher l'évolution des maladies chroniques. De plus, la recherche d'une hyperperméabilité intestinale précoce pourrait éviter l'apparition de maladies chroniques si elle est prise en charge. Il reste encore beaucoup à découvrir au sujet de l'hyperperméabilité intestinale mais cette dernière a un avenir prometteur dans la recherche des nouveaux traitements de ces nombreuses maladies.

Bibliographie :

1. MD MC. Leaky gut: What is it, and what does it mean for you? [Internet]. Harvard Health Blog. 2017 [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.health.harvard.edu/blog/leaky-gut-what-is-it-and-what-does-it-mean-for-you-2017092212451>
2. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
3. Dainese-Plichon R, Hébuterne X. Digestion et absorption des nutriments dans l'intestin grêle. EMC - Gastro-Entérologie. oct 2012;7(4):1-14.
4. Zouiten-Mekki L, Serghini M, Fekih M, Kallel L, Matri S, Ben Mustapha N, et al. Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. médecine/sciences. déc 2013;29(12):1145-50.
5. Camilleri M. The Leaky Gut: Mechanisms, Measurement and Clinical Implications in Humans. Gut. août 2019;68(8):1516-26.
6. Desseyn J-L, Gouyer V, Gottrand F. Modification à façon des propriétés physiques du mucus: Preuve de concept et applications potentielles. médecine/sciences. déc 2015;31(12):1063-6.
7. Rio M-C. Fonctions paradoxales pour TFF1. médecine/sciences. déc 2002;18(12):1177-8.
8. Le Gall M, Bado A, Le Beyec J. Plasticité des cellules intestinales : nature et fonction. Cah Nutr Diététique [Internet]. 2017 [cité 17 oct 2020]; Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01460585>
9. Perez-Moreno M, Jamora C, Fuchs E. Sticky Business: Orchestrating Cellular Signals at Adherens Junctions. Cell. 21 févr 2003;112(4):535-48.
10. Stewart AS, Pratt-Phillips S, Gonzalez LM. Alterations in Intestinal Permeability: The Role of the "Leaky Gut" in Health and Disease. J Equine Vet Sci. mai 2017;52:10-22.
11. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche É, Rousset M, Vaillant J-C, Clément K, et al. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? médecine/sciences. mai 2016;32(5):461-9.
12. Zahraoui A. Les jonctions serrées : Plate-forme de régulation de la prolifération et de la polarité cellulaires. médecine/sciences. mai 2004;20(5):580-5.
13. Evans WH, De Vuyst E, Leybaert L. The gap junction cellular internet: connexin hemichannels enter the signalling limelight. Biochem J. 1 juill 2006;397(Pt 1):1-14.
14. Bueno L. Mécanismes régulateurs de la perméabilité des jonctions serrées épithéliales du tube digestif. Cah Nutr Diététique. avr 2010;45(2):72-7.
15. Fasano A. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. Physiol Rev. janv 2011;91(1):151-75.
16. Larauche M, Kiank C, Tache Y. Corticotropin releasing factor signaling in colon and ileum : Regulation by stress and pathophysiological implications. J Physiol Pharmacol. déc 2009;60(Suppl 7):33-46.
17. Camilleri M, MADSEN K, SPILLER R, VAN MEERVELD BG, VERNE GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. juin 2012;24(6):503-12.
18. Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. Gut. mai 2006;55(5):655-61.
19. ter Steege RW, Geelkerken RH, Huisman AB, Kolkman JJ. Abdominal symptoms during physical exercise and the role of gastrointestinal ischaemia: a study in 12 symptomatic athletes. Br J Sports Med. oct 2012;46(13):931-5.

20. Tamion F. Ischémie–reperfusion mésentérique lors des états de choc: principaux aspects physiopathologiques Splanchnic ischemia–reperfusion in shock: pathophysiology. *Réanimation*. sept 2003;12(6):441-8.
21. Ancel D, Barraud H, Peyrin-Biroulet L, Bronowicki J-P. Perméabilité intestinale et cirrhose. *Gastroentérologie Clin Biol*. mars 2006;30(3):460-8.
22. Ma TY, Nguyen D, Bui V, Nguyen H, Hoa N. Ethanol modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 1 avr 1999;276(4):G965-74.
23. Feng Y, Huang Y, Wang Y, Wang P, Song H, Wang F. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS ONE* [Internet]. 18 juin 2019 [cité 11 déc 2020];14(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6581431/>
24. Csáki KF. Synthetic surfactant food additives can cause intestinal barrier dysfunction. *Med Hypotheses*. mai 2011;76(5):676-81.
25. Shafizadeh T. Mucus Degradation and Gut Microbes: Maintaining Gut Barrier Function in the Preterm Infant. :2.
26. Terciolo C, Dapoigny M, Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. févr 2019;Volume 12:67-82.
27. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. juill 2014;16(7):1024-33.
28. Trop de gras déséquilibre rapidement la flore intestinale [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2016 [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/trop-de-gras-desequilibre-rapidement-la-flore-intestinale/25134/>
29. Lobionda S, Sittipo P, Kwon HY, Lee YK. The Role of Gut Microbiota in Intestinal Inflammation with Respect to Diet and Extrinsic Stressors. *Microorganisms*. 19 août 2019;7(8):271.
30. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 23 mai 2017 [cité 4 mars 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440529/>
31. Coquerel D, Tamion F. Impact intestinal du choc septique. *Réanimation*. mars 2010;19(2):134-41.
32. Guttman JA, Finlay BB. Tight junctions as targets of infectious agents. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. avr 2009;1788(4):832-41.
33. Eichner M, Protze J, Piontek A, Krause G, Piontek J. Targeting and alteration of tight junctions by bacteria and their virulence factors such as *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Pflüg Arch - Eur J Physiol*. 1 janv 2017;469(1):77-90.
34. Fava F. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe? *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):557.
35. Zhang H, Zhou L, Wang B. Leaky gut driven by dysbiosis augments activation and accumulation of liver macrophages via RIP3 signaling pathway in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. mai 2020;158(6):S-1273.
36. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [cité 8 avr 2021];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637104/>
37. Nighot P, Ma T. Role of autophagy in the regulation of epithelial cell junctions. *Tissue Barriers* [Internet]. 9 juin 2016 [cité 8 avr 2021];4(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993570/>
38. Schroeder BO. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep*. févr 2019;7(1):3-12.
39. Maes M, Mihaylova I, Leunis J-C. Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria in chronic fatigue syndrome (CFS): Indication for the involvement of gram-negative enterobacteria in the etiology of CFS and for the presence of an increased gut–intestinal permeability. *J Affect Disord*. avr 2007;99(1-3):237-40.

40. Guillot X, Semerano L, Decker P, Falgarone G, Boissier M-C. Douleur et immunité. *Rev Rhum.* déc 2011;78(6):503-11.
41. Barnig C. Médiateurs lipidiques pro-résolvant dans l'inflammation allergique. *Rev Fr Allergol.* févr 2016;56(1):38-42.
42. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest.* 128(7):2657-69.
43. Guo S, Al-Sadi R, Said HM, Ma TY. Lipopolysaccharide Causes an Increase in Intestinal Tight Junction Permeability in Vitro and in Vivo by Inducing Enterocyte Membrane Expression and Localization of TLR-4 and CD14. *Am J Pathol.* févr 2013;182(2):375-87.
44. Vaure C, Liu Y. A Comparative Review of Toll-Like Receptor 4 Expression and Functionality in Different Animal Species. *Front Immunol* [Internet]. 10 juill 2014 [cité 11 mars 2021];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090903/>
45. Marini M, Bamias G, Pizarro TT, Cominelli F. TNF-alpha neutralization ameliorates the severity of murine Crohn's-like ileitis by abrogation of intestinal epithelial cell apoptosis. :6.
46. Rolland-Fourcade C, Denadai-Souza A, Cirillo C, Lopez C, Jaramillo JO, Desormeaux C, et al. Epithelial expression and function of trypsin-3 in irritable bowel syndrome. *Gut.* oct 2017;66(10):1767-78.
47. Yang R, Han X, Uchiyama T, Watkins SK, Yaguchi A, Delude RL, et al. IL-6 is essential for development of gut barrier dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* sept 2003;285(3):G621-9.
48. Yang S, Yu M, Sun L, Xiao W, Yang X, Sun L, et al. Interferon- γ -Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by NF- κ B/HIF-1 α Pathway. *J Interferon Cytokine Res.* 15 nov 2013;34(3):195-203.
49. Tsiaoussis J, Antoniou MN, Koliarakis I, Mesnage R, Vardavas CI, Izotov BN, et al. Effects of single and combined toxic exposures on the gut microbiome: Current knowledge and future directions. *Toxicol Lett.* sept 2019;312:72-97.
50. Cheng C, Tan J, Qian W, Zhang L, Hou X. Gut inflammation exacerbates hepatic injury in the high-fat diet induced NAFLD mouse: Attention to the gut-vascular barrier dysfunction. *Life Sci.* sept 2018;209:157-66.
51. Gäbele E, Dostert K, Hofmann C, Wiest R, Schölmerich J, Hellerbrand C, et al. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. *J Hepatol.* déc 2011;55(6):1391-9.
52. Cassard A-M, Houron C, Ciocan D. Microbiote intestinale et stéatopathie métabolique. *Nutr Clin Métabolisme.* mai 2020;34(2):130-40.
53. Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Rev Francoph Lab.* mai 2018;2018(502):26-32.
54. Sané F, Moumna I, Hober D. Group B coxsackieviruses and autoimmunity: focus on Type 1 diabetes. *Expert Rev Clin Immunol.* mai 2011;7(3):357-66.
55. McPherson AC, Pandey SP, Bender MJ, Meisel M. Systemic Immunoregulatory Consequences of Gut Commensal Translocation. *Trends Immunol.* févr 2021;42(2):137-50.
56. Kosovac K, Brenmoehl J, Holler E, Falk W, Schoelmerich J, Hausmann M, et al. Association of the NOD2 genotype with bacterial translocation via altered cell-cell contacts in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* août 2010;16(8):1311-21.
57. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, Hardin J, Gall DG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1 avr 1999;276(4):G951-7.
58. Li X, Atkinson MA. The Role for Gut Permeability in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes – A Solid or Leaky Concept? *Pediatr Diabetes.* nov 2015;16(7):485-92.
59. Watts T, Berti I, Sapone A, Gerarduzzi T, Not T, Zielke R, et al. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 22 févr 2005;102(8):2916-21.

60. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 1 juill 2007;56(7):1761-72.
61. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci*. 2 nov 2004;101(44):15718-23.
62. Yazigi A, Gaborit B, Nogueira JP, Butiler M-E, Andreelli F. Rôle de la flore intestinale dans l'insulinorésistance et l'obésité. *Presse Médicale*. oct 2008;37(10):1427-30.
63. Clément K, Vignes S. Inflammation, adipokines et obésité. *Rev Médecine Interne*. sept 2009;30(9):824-32.
64. Burcelin R, Chabo C, Luche É, Serino M, Corthier G. Les lipopolysaccharides bactériens et les maladies métaboliques. *Cah Nutr Diététique*. juin 2010;45(3):114-21.
65. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Akkermansia muciniphila communique avec l'épithélium intestinal pour contrôler le développement de l'obésité et du diabète de type 2. *Diabetes Metab*. mars 2013;39:A19.
66. Plovier H, Cani PD. Akkermansia muciniphila, une bactérie pour lutter contre le syndrome métabolique - Optimisation des effets bénéfiques et évaluation de la sûreté chez l'homme. *médecine/sciences*. 1 avr 2017;33(4):373-5.
67. Duclos B. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales. :2.
68. Choucrallah I. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2021;2.
69. Mevel P. La maladie de Crohn. 2013;3.
70. Kosiewicz MM, Nast CC, Krishnan A, Rivera-Nieves J, Moskaluk CA, Matsumoto S, et al. Th1-type responses mediate spontaneous ileitis in a novel murine model of Crohn's disease. *J Clin Invest*. 15 mars 2001;107(6):695-702.
71. Cerf-Bensussan N, Jabri B. La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *médecine/sciences*. nov 2001;17(11):1129-38.
72. Tkoub EM. Maladie coeliaque de l'adulte. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. oct 2008;48:S27-31.
73. Green P, Jabri B. Celiac Disease. *Annu Rev Med*. 1 févr 2006;57:207-21.
74. Clément B-J, Lebreton C, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Perméabilité intestinale et maladie cœliaque. *Médecine Mal Métaboliques*. févr 2015;9(1):19-26.
75. Ha C, Chee CC. Prévalence des troubles du spectre de l'autisme / Prevalence of Autism Spectrum Disorders. :32.
76. Bennabi M, Tarantino N, Gaman A, Scheid I, Krishnamoorthy R, Debré P, et al. Persistence of dysfunctional natural killer cells in adults with high-functioning autism spectrum disorders: stigma/consequence of unresolved early infectious events? *Mol Autism*. déc 2019;10(1):22.
77. Teskey G, Anagnostou E, Mankad D, Smile S, Roberts W, Brian J, et al. Intestinal permeability correlates with behavioural severity in very young children with ASD: A preliminary study. *J Neuroimmunol*. 15 août 2021;357:577607.
78. Autisme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme>
79. Delobel-Ayoub M. La prévalence des TSA continue de croître en France : Données récentes des registres des handicaps de l'enfant. :8.
80. Heberling CA, Dhurjati PS, Sasser M. Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis: Links to gut bacteria, oxidative stress, and intestinal permeability. *Med Hypotheses*. mars 2013;80(3):264-70.
81. MacFabe DF, Cain NE, Boon F, Ossenkopp K-P, Cain DP. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res*. févr 2011;217(1):47-54.
82. Ambrosini YM, Borcharding D, Kanthasamy A, Kim HJ, Willette AA, Jergens A, et al. The Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Diseases and Relevance of the Canine Model: A Review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2019 [cité 18 juin 2021];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00130/full>

83. Hémar A, Mulle C. Maladie d'Alzheimer, peptide β -amyloïde et synapses. médecine/sciences. août 2011;27(8-9):733-6.
84. Ozmen L, Collin L. Prévenir la progression de la pathologie Tau par immunothérapie passive. médecine/sciences. févr 2015;31(2):132-4.
85. Galloway S, Jian L, Johnsen R, Chew S, Mamo J. β -Amyloid or its precursor protein is found in epithelial cells of the small intestine and is stimulated by high-fat feeding. J Nutr Biochem. avr 2007;18(4):279-84.
86. Andreadou EG, Katsipis G, Tsolaki M, Pantazaki AA. Involvement and relationship of bacterial lipopolysaccharides and cyclooxygenases levels in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment patients. J Neuroimmunol. août 2021;357:577561.
87. Doifode T, Giridharan VV, Generoso JS, Bhatti G, Collodel A, Schulz PE, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. Pharmacol Res. févr 2021;164:105314.
88. Khenniche Y, Lutete E, Bobé P. Quand les microbes se mêlent de la maladie de Parkinson. médecine/sciences. nov 2017;33(11):950-3.
89. Corti O, Brice A. La maladie de Parkinson: que nous apprennent les gènes responsables des formes familiales ? médecine/sciences. mai 2003;19(5):613-9.
90. Sharma S, Awasthi A, Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. Neurosci Lett. nov 2019;712:134516.
91. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. Cell. déc 2016;167(6):1469-1480.e12.
92. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. Trends Mol Med. juin 2021;S1471491421001349.
93. Toogood PL, Clauw DJ, Phadke S, Hoffman D. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Where will the drugs come from? Pharmacol Res. mars 2021;165:105465.
94. Guarner F, Khan A, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Probiotics and prebiotics. Arab J Gastroenterol. mars 2009;10(1):33-42.
95. Malbos D. Place des pré- et probiotiques dans la stratégie thérapeutique. Actual Pharm. 1 juin 2021;60(607, Supplement):S12-4.
96. Blackwood BP, Yuan CY, Wood DR, Nicolas JD, Grothaus JS, Hunter CJ. Probiotic Lactobacillus Species Strengthen Intestinal Barrier Function and Tight Junction Integrity in Experimental Necrotizing Enterocolitis. J Probiotics Health. avr 2017;5(1):159.
97. Ma Y, Hu C, Yan W, Jiang H, Liu G. Lactobacillus pentosus Increases the Abundance of Akkermansia and Affects the Serum Metabolome to Alleviate DSS-Induced Colitis in a Murine Model. Front Cell Dev Biol. 21 oct 2020;8:591408.
98. Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. Early Hum Dev. août 2019;135:58-65.
99. Bhat MI, Kapila S, Kapila R. Lactobacillus fermentum (MTCC-5898) supplementation renders prophylactic action against Escherichia coli impaired intestinal barrier function through tight junction modulation. LWT. avr 2020;123:109118.
100. Alard J, Peucelle V, Boutillier D, Breton J, Kuyille S, Pot B, et al. New probiotic strains for inflammatory bowel disease management identified by combining *in vitro* and *in vivo* approaches. Benef Microbes. 27 févr 2018;9(2):317-31.
101. Hsieh C-Y, Osaka T, Moriyama E, Date Y, Kikuchi J, Tsuneda S. Strengthening of the intestinal epithelial tight junction by Bifidobacterium bifidum. Physiol Rep. 16 mars 2015;3(3):e12327.
102. Agostini S, Bourdu-Naturel S, Tondereau V, Bézirard V, Gubern M, Cartier C, et al. Protective Effect of a Fermented Milk Containing Bifidobacterium Lactis DN-173010 on Visceral Hypersensitivity and Gut Permeability Increase Induced by Acute Stress in Rat. Gastroenterology. mai 2011;140(5):S-850.

103. Chen Y, Zhang M, Ren F. A Role of Exopolysaccharide Produced by *Streptococcus thermophilus* in the Intestinal Inflammation and Mucosal Barrier in Caco-2 Monolayer and Dextran Sulphate Sodium-Induced Experimental Murine Colitis. *Molecules*. 31 janv 2019;24(3):513.
104. Le Barz M, Daniel N, Varin TV, Naimi S, Demers-Mathieu V, Pilon G, et al. Identification de nouvelles bactéries probiotiques contre le développement de désordres métaboliques dans un modèle de souris soumises à une diète obésogène. *Nutr Clin Métabolisme*. mars 2019;33(1):22.
105. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 4 mars 2017;8(2):172-84.
106. Leylabadlo HE, Ghotaslou R, Feizabadi MM, Farajnia S, Moaddab SY, Ganbarov K, et al. The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview. *Microb Pathog*. déc 2020;149:104344.
107. Messaoudi S, Manai M, Kergourlay G, Prévost H, Connil N, Chobert J-M, et al. *Lactobacillus salivarius*: Bacteriocin and probiotic activity. *Food Microbiol*. déc 2013;36(2):296-304.
108. Juillard V, SPINLER HE, DESMAZEAUD MJ, Boquien C-Y. Phénomènes de coopération et d'inhibition entre les bactéries lactiques utilisées en industrie laitière. *Le Lait*. 1987;67(2):149-72.
109. Suvorov A, Ermolenko E, Alechina G, Chernysh A, Karaseva A, Di Pierro F. *Enterococcus* as probiotics: what is the advantage? *Enterococcus Probiotics What Advant*. 1 janv 2019;(1):17-25.
110. Wachsman MB, Castilla V, Holgado AP de R, Torres RA de, Sesma F, Coto CE. Enterocin CRL35 inhibits late stages of HSV-1 and HSV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. mars 2003;58(1):17-24.
111. Lee Y-S, Kim T-Y, Kim Y, Lee S-H, Kim S, Kang SW, et al. Microbiota-Derived Lactate Accelerates Intestinal Stem-Cell-Mediated Epithelial Development. *Cell Host Microbe*. déc 2018;24(6):833-846.e6.
112. Zhai R, Xue X, Zhang L, Yang X, Zhao L, Zhang C. Strain-Specific Anti-inflammatory Properties of Two *Akkermansia muciniphila* Strains on Chronic Colitis in Mice. *Front Cell Infect Microbiol*. 5 juill 2019;9:239.
113. Murad H, Fiatte C, Brunner E, Huin-Schohn C, Schohn H, Bécuwe P, et al. PPAR et interactions des cellules entre elles ou avec la matrice extracellulaire. *médecine/sciences*. mai 2007;23(5):515-8.
114. Kawano M, Miyoshi M, Miyazaki T. *Lactobacillus helveticus* SBT2171 Induces A20 Expression via Toll-Like Receptor 2 Signaling and Inhibits the Lipopolysaccharide-Induced Activation of Nuclear Factor-kappa B and Mitogen-Activated Protein Kinases in Peritoneal Macrophages. *Front Immunol*. 17 avr 2019;10:845.
115. Oliveira M, Bosco N, Perruisseau G, Nicolas J, Segura-Roggero I, Duboux S, et al. *Lactobacillus paracasei* Reduces Intestinal Inflammation in Adoptive Transfer Mouse Model of Experimental Colitis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:807483.
116. Luerce TD, Gomes-Santos AC, Rocha CS, Moreira TG, Cruz DN, Lemos L, et al. Anti-inflammatory effects of *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during the remission period of chemically induced colitis. *Gut Pathog*. 29 juill 2014;6:33.
117. Kano H, Kita J, Makino S, Ikegami S, Itoh H. Oral administration of *Lactobacillus delbrueckii* subspecies *bulgaricus* OLL1073R-1 suppresses inflammation by decreasing interleukin-6 responses in a murine model of atopic dermatitis. *J Dairy Sci*. juin 2013;96(6):3525-34.
118. Nébot-Vivinus M, Harkat C, Bziouche H, Cartier C, Plichon-Dainese R, Moussa L, et al. Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models. *World J Gastroenterol WJG*. 14 juin 2014;20(22):6832-43.
119. PiLeJe Laboratoire | Microbiotes, Micronutrition, Phytothérapie & Nutrition [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/>
120. Compléments alimentaires et Nutrition cellulaire active - Laboratoire Nutergia [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/index.php>

121. Koleva PT, Valcheva RS, Sun X, Gänzle MG, Dieleman LA. Inulin and fructo-oligosaccharides have divergent effects on colitis and commensal microbiota in HLA-B27 transgenic rats. *Br J Nutr.* 14 nov 2012;108(9):1633-43.
122. Laboratoire Immubio : La nouvelle référence en Probiotiques [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.immubio.fr/>
123. Laboratoires Le Stum [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.labo-lestum.fr/>
124. Laboratoire Lescuyer : compléments alimentaires, micronutrition [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lescuyer.com/>
125. Jouët P, Morel N. Régime pauvre en FODMAPS, ce que doivent savoir les nutritionnistes. *Nutr Clin Métabolisme.* sept 2019;33(3):199-204.
126. Zhou S-Y, Gilliland M, Wu X, Leelasinjaroen P, Zhang G, Zhou H, et al. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. *J Clin Invest.* janv 2018;128(1):267-80.
127. Van Ouytsel P, Szalai A, Arvanitakis M, Van Gossum A, Preiser J-C, Louis H. Le régime pauvre en FODMAPs, sans consultation diététique, dans la prise en charge des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable. *Nutr Clin Métabolisme.* mars 2019;33(1):65.
128. Morel N. L'alimentation contrôlée en Fodmap. *Prat En Nutr.* janv 2021;17(65):22-4.
129. Rao R, Samak G. Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions. *J Epithel Biol Pharmacol.* janv 2012;5(Suppl 1-M7):47-54.
130. Li N, Neu J. Glutamine Deprivation Alters Intestinal Tight Junctions via a PI3-K/Akt Mediated Pathway in Caco-2 Cells. *J Nutr.* avr 2009;139(4):710-4.
131. Ghouzali I, Bahlouli W, Lemaitre C, Azhar S, Meleine M, Ducrotté P, et al. Une supplémentation en glutamine limite l'hyperperméabilité intestinale dans deux modèles murins mimant les symptômes du syndrome de l'intestin irritable. *Nutr Clin Métabolisme.* févr 2017;31(1):48-9.
132. Shariatpanahi ZV, Eslamian G, Ardehali SH, Baghestani A-R. Effects of Early Enteral Glutamine Supplementation on Intestinal Permeability in Critically Ill Patients. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* août 2019;23(8):356-62.
133. Basuroy S, Sheth P, Mansbach CM, Rao RK. Acetaldehyde disrupts tight junctions and adherens junctions in human colonic mucosa: protection by EGF and L -glutamine. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* août 2005;289(2):G367-75.
134. Holecek M. Relation Between Glutamine, Branched-Chain Amino Acids, and Protein Metabolism. 2002;18(2):4.
135. Qu'est ce que le zinc → son rôle, où le trouver et les besoins quotidiens [Internet]. Alvityl. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://alvityl.fr/oligo-elements/zinc/>
136. Granions - Spécialiste en oligothérapie et complémentation depuis 60 ans [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.granions.fr/>
137. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/>
138. Sun J, Zhang C, Zhang B. Research Note: Effects of organic zinc on broiler intestinal permeability and integrity in *Clostridium perfringens*-challenged condition. *Poult Sci.* déc 2020;99(12):6653-6.
139. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences.* déc 2006;22(12):1095-100.
140. Fakhoury HanaMA, Kviety PR, AlKattan W, Anouti FA, Elahi MA, Karras SN, et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* juin 2020;200:105663.
141. Zhang Y, Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers. *Tissue Barriers.* 1 janv 2013;1(1):e23118.

142. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* janv 2008;294(1):G208-16.
143. Kalani A, Curatola A, Kutzler M. Increased Transepithelial Electrical Resistance (TEER) of Caco-2 Cells in Presence of Vitamin D: Role of Intestinal Permeability in Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology.* avr 2016;150(4):S749.
144. Garait B. Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GLISODIN®. :197.
145. Carré F. Immunité et sport. *Presse Médicale Form.* nov 2020;1(5):487-95.
146. Motiani KK, Collado MC, Eskelinen J-J, Virtanen KA, Löyttyniemi E, Salminen S, et al. Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc.* janv 2020;52(1):94-104.

N° d'identification :

TITRE

LEAKY GUT SYNDROME : IMPACT DE LA PERMEABILITE INTESTINALE SUR L'ORGANISME, CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET APPROCHES THERAPEUTIQUES

Thèse soutenue le 20 mai 2022

Par Charlotte KLEIN

RESUME :

L'intestin forme une barrière entre l'organisme et le milieu extérieur. Lorsqu'il y a une détérioration de la paroi intestinale, des éléments du milieu extérieur, tels que des toxines, des polluants, des agents infectieux, peuvent alors s'immiscer dans l'organisme.

C'est le cas avec le *Leaky gut syndrome* ou syndrome de l'intestin qui fuit. Les entérocytes, de par un défaut des jonctions serrées, ne sont plus soudés et ne forment plus une barrière infranchissable, laissant alors un espace intercellulaire. Des éléments étrangers peuvent ainsi pénétrer dans l'organisme plus facilement et se retrouvent dans la circulation sanguine. La dissémination et l'accumulation de ces éléments dans l'organisme peuvent induire différentes pathologies chroniques telles que le diabète, l'obésité, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Cependant, le *Leaky gut syndrome* n'est pas irréversible et peut être soigné. La prise de probiotiques, de vitamines, d'acides aminés et/ou d'oligo-éléments permet de limiter l'hyperperméabilité intestinale en stabilisant ou renforçant les jonctions serrées des entérocytes. Le transfert des éléments nocifs vers l'organisme est ainsi restreint, évitant alors le développement de pathologies chroniques.

MOTS CLES : *Leaky gut syndrome*, intestin perméable, hyperperméabilité intestinale, microbiote intestinale, probiotiques

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr Mihayl VARBANOV		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
 3 – Médicament ④ – Alimentation – Nutrition
 ⑤ – Biologie ⑥ – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 20 Mai 2022

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Charlotte KLEIN

Sujet : LEAKY GUT SYNDROME : IMPACT DE LA
PERMEABILITE INTESTINALE SUR L'ORGANISME,
CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET
APPROCHES THERAPEUTIQUESJury :Président : Mme Emilie VELOT, Maître de Conférences
Directeur : M. Mihayl VARBANOV, Maître de Conférences
Juges : Mme Marine EMOND, Docteur en Pharmacie
M. Edouard COUROT, Docteur en Pharmacie

Vu,

Nancy, le 07/04/2022

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Mme Emilie VELOT

M. Mihayl VARBANOV



Vu et approuvé,

Nancy, le 26.04.2022

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le 6 mai 2022

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 12464C