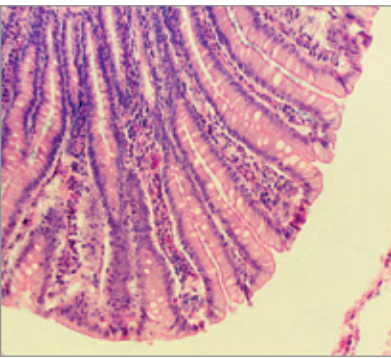


Prise en charge
nutritionnelle des
*hyperperméabilités
intestinales*



Institut Européen de Diététique et Micronutrition

Prise en charge nutritionnelle des *Hyperperméabilités intestinales*



SOMMAIRE

- *Importance de la barrière intestinale* P 2
- *Qu'est-ce que la perméabilité intestinale ?* P 3
- *Hyperperméabilité intestinale et situations physiopathologiques associées* P 4
- *Modulation nutritionnelle de la perméabilité intestinale* P 8
- *Références bibliographiques* P 14

Importance de la barrière intestinale

L'intestin est la surface de contact et d'échange la plus importante chez l'Homme¹. Il joue un rôle fondamental pour le bon fonctionnement de notre organisme: il assure l'étape préalable à tout métabolisme en permettant le passage d'éléments nutritifs exogènes, mais il possède également un rôle de défense non négligeable puisqu'il évite le passage d'éléments indésirables quelle qu'en soit l'origine (alimentaire, virale, bactérienne ...)². Ce fonctionnement intelligent de l'intestin est principalement assuré par 4 lignes de défenses naturelles (Figure 1):

- La 1^{re} par son rôle de barrière physique représentée par les mouvements péristaltiques intestinaux qui empêche la rétention et la prolifération des bactéries dans l'intestin ainsi que leur absorption à travers la muqueuse intestinale.
- La seconde par la présence du microbiote intestinal qui contribue à l'absorption des nutriments, inhibe l'invasion des pathogènes, et participe au développement et au fonctionnement optimal du système immunitaire de l'hôte.
- La 3^e par l'épithélium intestinal, avec une superficie de 300 m², compte près de 300 millions d'entérocytes entièrement renouvelés en quatre à six jours. Il assure le passage sélectif des molécules, la sécrétion du mucus et des peptides antimicrobiens tels que les β -défensines. Une des principales fonctions de l'épithélium polarisé est également de séparer les espaces tissulaires et réguler les échanges de matières entre eux. Pour assurer cette fonction, les jonctions serrées, structures protéiques macromoléculaires qui relient les cellules épithéliales les unes aux autres, forment une barrière intercellulaire qui maintient une perméabilité intestinale équilibrée.
- La 4^e est le système immunitaire intestinal qui contient 60 à 70% de la totalité des cellules lymphoïdes de l'organisme. Il exerce principalement deux fonctions essentielles pour le maintien de l'homéostasie intestinale: une fonction de défense contre les micro-organismes potentiellement dangereux et une fonction de tolérance en empêchant les réponses immunes excessives contre les protéines alimentaires et les composants bactériens du microbiote intestinal.

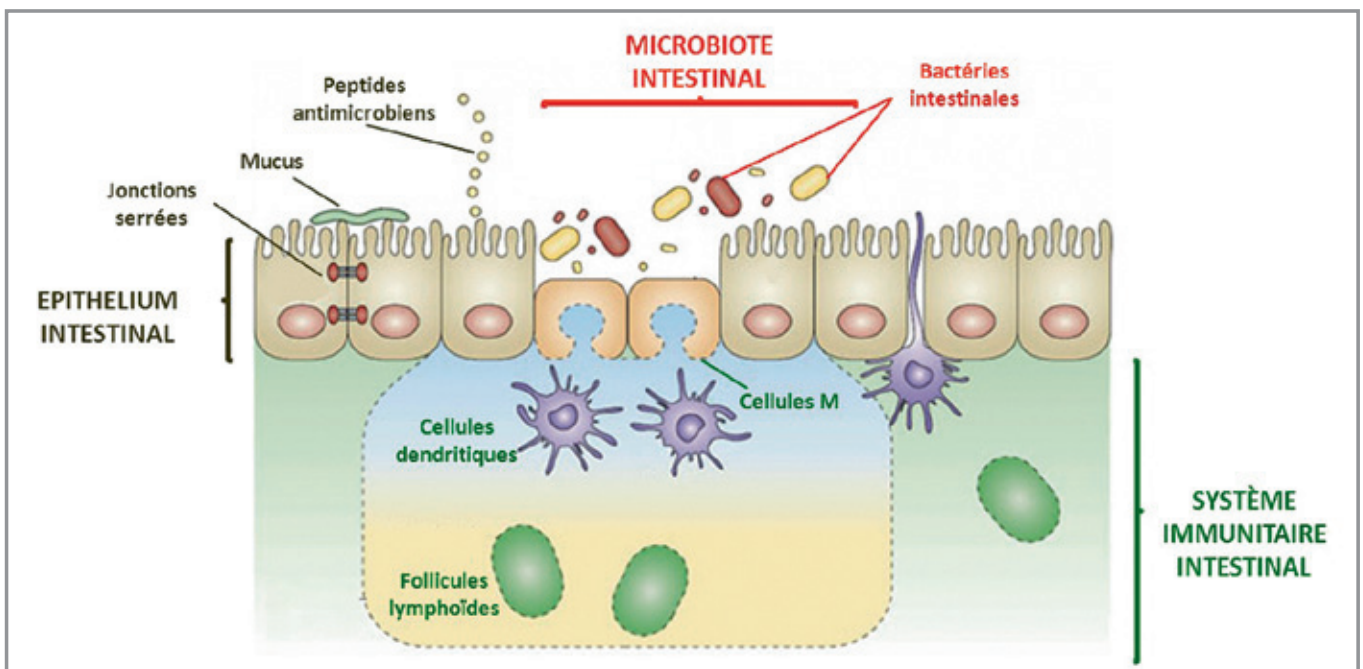
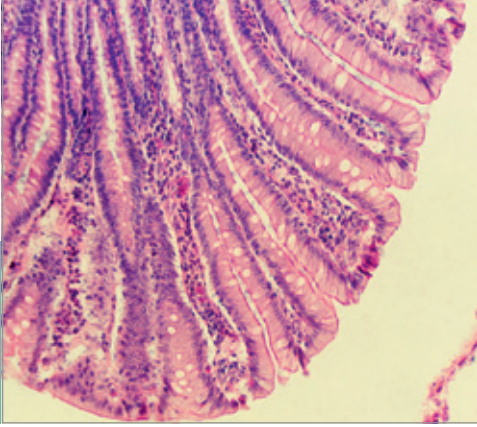


Figure 1 : Principales lignes de défense intestinale
(Figure adaptée de l'article Artis, 2008³).



Qu'est-ce que la perméabilité intestinale ?

La fonction de barrière « mécanique » de l'intestin (donc non immunitaire) vis-à-vis des substances potentiellement toxiques ou antigéniques est souvent résumée sous le terme de perméabilité intestinale qui peut donc être définie comme la facilité avec laquelle l'épithélium intestinal permet le passage passif de molécules. Les solutés peuvent emprunter deux voies pour traverser l'épithélium : le passage transcellulaire (à travers la cellule) et le passage paracellulaire (contournement de l'entérocyte) (Figure 2A).

- Le passage transcellulaire comporte deux barrières physiques : la membrane apicale et la membrane basolatérale de l'entérocyte. Les propriétés biophysiques des membranes vont dicter le passage des molécules. Ces membranes sont relativement imperméables notamment aux solutés hydrophiles de large taille ou de taille intermédiaire (>0,4 nanomètres) ainsi qu'aux ions. On considère que 85 % des solutés qui traversent l'épithélium empruntent donc le passage paracellulaire.
- Le passage des molécules de moyenne et de grande taille (jusqu'à 10kDa) se réalise par voie paracellulaire en impliquant les jonctions intercellulaires et l'espace entre les membranes latérales des entérocytes.

Les deux voies de transport ne sont cependant pas complètement indépendantes l'une de l'autre, mais en équilibre permanent contribuant ainsi au maintien de l'équilibre osmotique d'une part et d'autre de l'épithélium. Le passage paracellulaire joue aussi un rôle crucial dans le maintien du transport épithélial continu, en prévenant l'apparition d'un gradient électrochimique susceptible d'arrêter le transport transcellulaire.

Les cellules épithéliales interagissent donc fortement entre elles par l'intermédiaire de plusieurs complexes de jonctions intercellulaires, l'ensemble constituant la véritable frontière entre la lumière intestinale et le milieu intérieur. Celles-ci permettent de maintenir une cohérence mécanique et chimique, tout en favorisant la communication entre les cellules. Il existe 4 types de jonctions intercellulaires (Figures 2A et 2C) :

- Les jonctions serrées (tight junctions) assurent l'étanchéité des épithéliums entre deux compartiments tissulaires. Elles jouent un rôle fondamental dans le maintien de la fonction de filtre sélectif de l'épithélium. Au plan moléculaire, les jonctions serrées sont

composées d'une cinquantaine de protéines transmembranaires (occludine, claudine et JAM-A, Junctional Adhesion Molecule) auxquelles se fixent les protéines intracellulaires (ZO, Zonula Occludens), ces dernières assurant la liaison avec les protéines du cytosquelette (les filaments d'actine). Les jonctions serrées, de par leur localisation au niveau du pôle apical de la cellule, représentent l'étape limitante et assurent à elles seules la perméabilité de l'épithélium intestinal⁴. Les jonctions serrées interdisent donc tout échange moléculaire passif entre le versant luminal et le versant basolatéral. Cette étanchéité est nécessaire au niveau de la paroi du tube digestif au risque de voir les molécules de l'alimentation et les bactéries intestinales pénétrer directement dans l'organisme

- Les jonctions intermédiaires (adherens junctions) jouent un rôle important dans la cohésion des tissus épithéliaux.
- Les jonctions communicantes (gap junctions) permettent la communication entre le cytoplasme de deux cellules voisines et assurent un couplage électrique.
- Les desmosomes assurent la solidité mécanique et la répartition des forces dans les épithéliums.

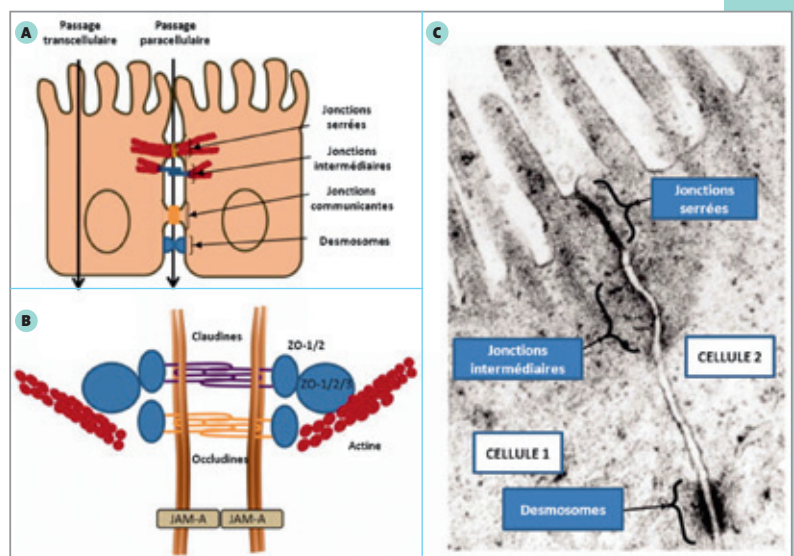


Figure 2 : Représentation des jonctions intercellulaires (A et C) et des jonctions serrées (B). (Figure adaptée de l'article de Salim et Soderholm, 2011).

Hyperperméabilité intestinale et situations physiopathologiques associées

La barrière intestinale est finement régulée en conditions physiologiques, le déséquilibre d'une de ses composantes peut affecter son étanchéité et donc sa perméabilité. L'expression et la localisation des protéines des jonctions serrées est notamment influencée par de nombreux facteurs⁵. Les cellules inflammatoires, les médiateurs de l'inflammation (IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-13)⁶ ou encore les pathogènes (*Escherichia coli*, toxines de *Clostridium difficile*...) augmentent la perméabilité intestinale paracellulaire⁷ via une action sur les protéines constituant les jonctions serrées (en modifiant la structure ou la distribution des protéines) ou sur le cytosquelette d'actine les soutenant⁸. Le stress induit également un relâchement des jonctions serrées qui assurent l'intégrité physique de la barrière épithéliale. La perméabilité paracellulaire colique est augmentée aussi bien dans des modèles de stress aigu que chronique⁹. Cet effet est la conséquence d'une activation des mastocytes sous-muqueux, capables de libérer des produits de dégranulation qui activeraient la sécrétion d'IFN- γ . Enfin, la consommation de certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine, antibiotiques, certains médicaments de chimiothérapie...) et aliments ou contaminants alimentaires (régimes hyperlipidiques, gluten, alcool, métaux lourds...) peut affecter la perméabilité intestinale.

► Les infections intestinales

Les gastroentérites infectieuses augmentent la perméabilité intestinale, cette modification pouvant perdurer plus de 24 mois après l'infection chez 35% des patients. Plusieurs pathogènes, tels que *E. coli*, *Salmonella typhimurium* ou encore les rotavirus, ont un impact sur la perméabilité intestinale via une altération de l'agencement des protéines des jonctions serrées (Figure 3)¹⁰. *In vitro*, l'infection de cellules épithéliales en culture par le rotavirus Rhésus ou par *E. coli* (souche entérohémorragique ou entéropathogène) s'accompagne d'une perturbation des jonctions serrées caractérisée par une altération de la localisation de plusieurs protéines (ZO-1, claudine-1, occludine). La toxine A de *C. difficile* est également documentée pour sa capacité à induire la translocation de ZO-1 des jonctions serrées vers le cytoplasme des cellules¹¹.

► Le syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) représente le plus fréquent des troubles fonctionnels gastro-intestinaux. Son diagnostic repose sur les critères de Rome IV qui associent des douleurs abdominales récurrentes associées à des troubles du transit¹². Chez ces patients, les troubles du transit définissent 3 sous-

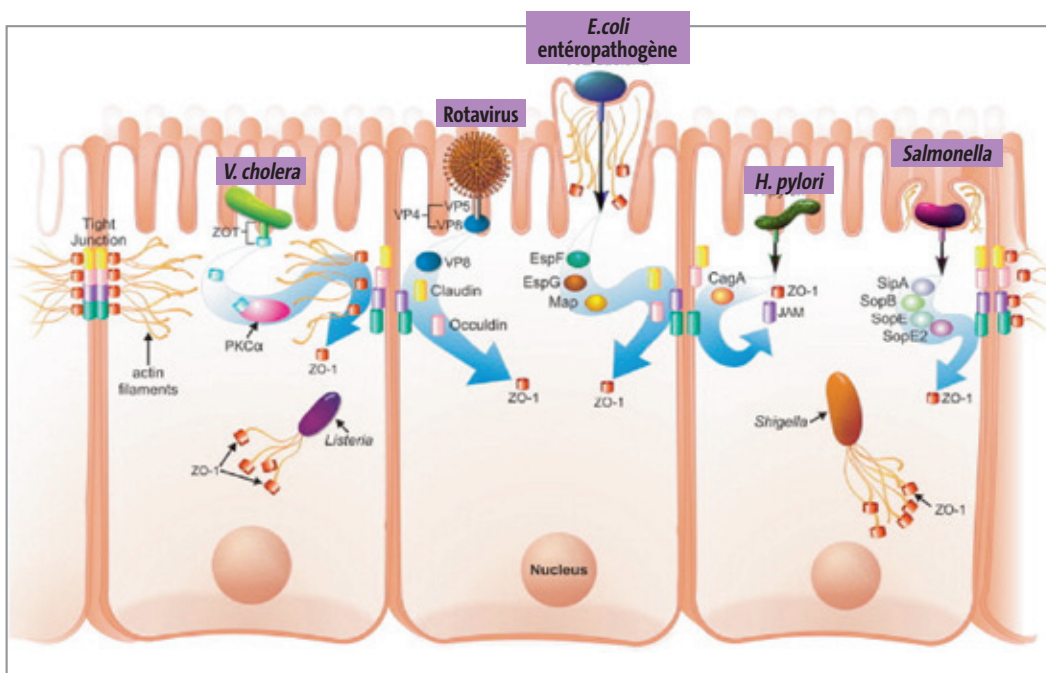


Figure 3 : Stratégies mises en place par les pathogènes bactériens et viraux pour altérer les jonctions serrées. (Figure adaptée de l'article de Guttman et Finlay, 2009¹⁰).



groupes: le SII à prédominance constipation (SII-C), à prédominance diarrhée (SII-D) et avec alternance diarrhée-constipation (SII-A). Une augmentation des perméabilités intestinale et colique a été observée au cours du SII, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, et plus particulièrement chez les patients présentant un SII post-infectieux ou un SII-D¹³. Lors d'un SII-D, la perméabilité colique et l'expression des protéines des jonctions serrées sont significativement corrélées à la fréquence des selles¹⁴; elles sont également associées à la sévérité des symptômes.

L'augmentation de la perméabilité paracellulaire s'accompagne généralement d'altérations structurales des jonctions serrées avec une phosphorylation accrue des chaînes courtes de la myosine ainsi qu'une réduction de l'expression de ZO-1 et un retard de son internalisation¹⁵. Enfin, l'expression de la claudine-1 et de l'occludine est significativement diminuée chez les patients avec un SII-D, les quantités d'occludine étant négativement corrélées avec la sévérité des douleurs abdominales (Figure 4)¹⁶.

Des médiateurs solubles libérés au niveau de la muqueuse colique pourraient être à l'origine des troubles de la perméabilité. L'application de surnageants fécaux ou de biopsies prélevés chez des patients avec un SII-D

à la surface d'une muqueuse colique de souris saine conduit notamment à une augmentation de la perméabilité paracellulaire. Cette augmentation s'accompagne d'une phosphorylation des chaînes légères de myosine et d'une redistribution de la protéine ZO-1 au niveau des cellules épithéliales coliques des souris. La nature chimique du facteur ou des facteurs présents dans ces surnageants et responsables des modifications observées au niveau des jonctions serrées reste hypothétique. Plusieurs candidats ont été identifiés tels que les sérine protéases, les acides biliaires ou encore certains acides organiques qui se trouvent augmentées au niveau fécal chez les patients avec un SII-D. Une augmentation significative du nombre de cellules mastocytaires intestinales et de leur capacité à libérer de grandes quantités de tryptase au niveau des biopsies duodénales et jéjunales chez les patients avec un SII-D comparativement à des sujets contrôles a notamment été observée^{17,18}. Enfin, des altérations du protéasome (complexes enzymatiques capables de dégrader les protéines mal repliées, dénaturées) mises en évidence au niveau de la muqueuse colique des patients avec SII pourraient également contribuer à la physiopathologie du SII en augmentant la dégradation de l'occludine¹⁹.

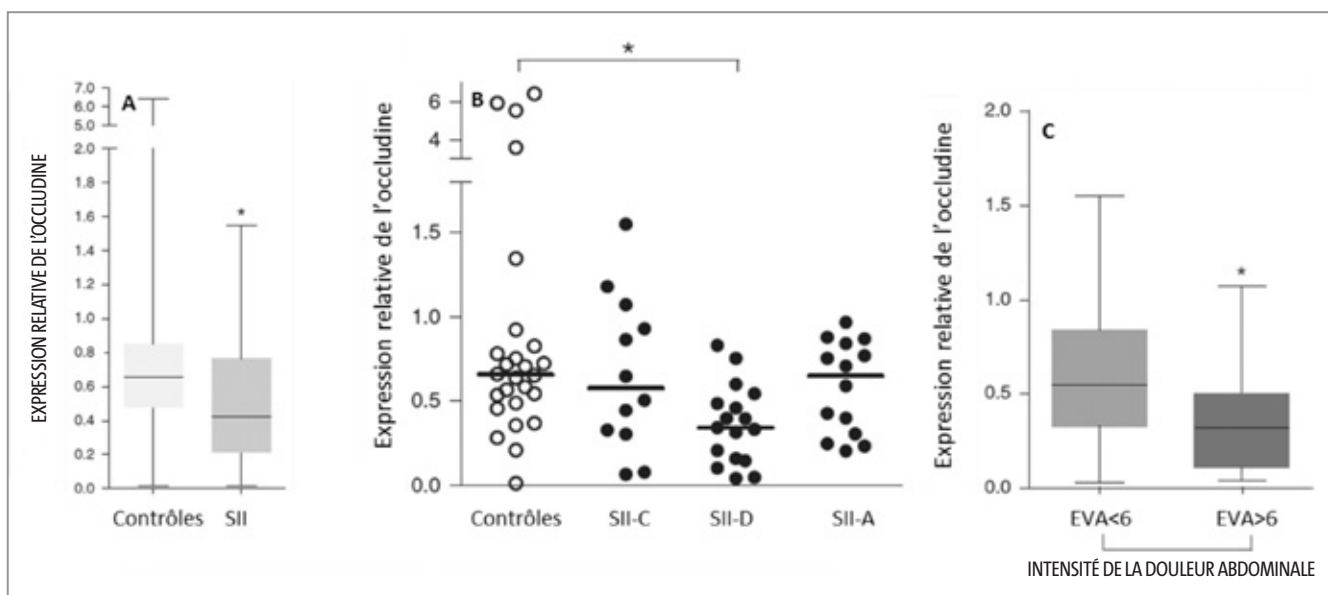


Figure 4 : Expression de l'occludine au niveau de la muqueuse colique de sujets contrôles et de patients présentant un SII (A), en fonction du sous-groupe (B) et de l'intensité de la douleur abdominale évaluée sur une échelle visuelle analogique (EVA) (C) ($p < 0,05$). (Figure adaptée de l'article de Bertiaux-Vandaele et al., 2011¹⁶).

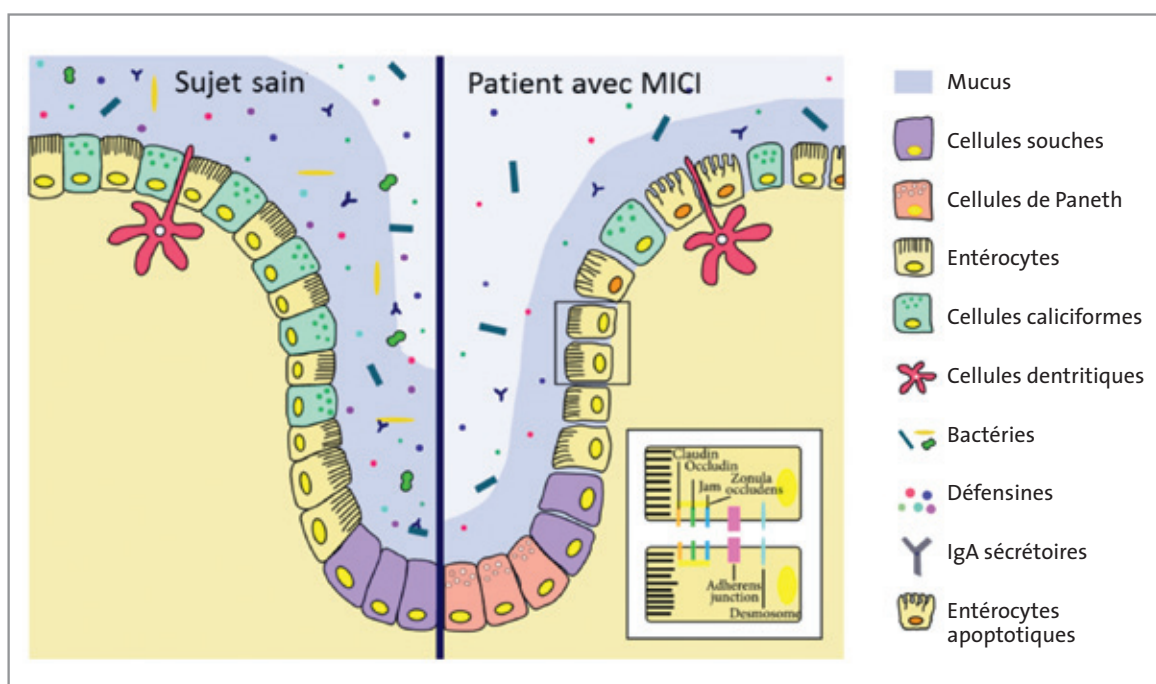
Prise en charge nutritionnelle des Hyperperméabilités intestinales

► Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Avec une prévalence estimée à plus de un sujet pour 1000 dans la population occidentale, les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) constituent un problème majeur de santé publique. Les MICI regroupent deux affections distinctes : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les MICI sont caractérisées par une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse, dirigée contre des éléments du microbiote intestinal, survenant chez des patients génétiquement déterminés²⁰. Au cours de la MC, la fonction de barrière de l'intestin est altérée (*Figure 5*) ; la présence d'anticorps sériques anti-protéines de l'alimentation, d'anticorps anti-bactéries intestinales, de complexes antigènes-anticorps circulants, et d'un nombre accru de translocations bactériennes, sont autant de marqueurs indirects de l'augmentation de la perméabilité intestinale. Plus directement, l'utilisation de différents marqueurs de la perméabilité paracellulaire a permis de décrire des anomalies chez la majorité (90 %) des adultes et des enfants atteints de la MC localisée à l'intestin grêle et pour environ la moitié des patients avec atteinte colique exclusive.

Classiquement la perméabilité intestinale est plus fréquemment altérée au cours de la maladie active et augmente en fonction du degré de sévérité de la maladie²¹. L'augmentation de la perméabilité intestinale semble également être un marqueur intéressant de diagnostic et de suivi. En effet, son élévation chez des patients souffrant d'une MC inactive est un facteur de rechute. Les données dans le domaine de la RCH restent moins documentées. Une étude récente a cependant mis en évidence chez des patients avec une RCH en rémission clinique que la perméabilité était significativement élevée au niveau intestinal mais pas colique²². La perméabilité intestinale était élevée chez 42,9 % des patients avec une pancolite, 23,3 % des patients avec une colite localisée du côté gauche et 10,5 % des patients avec une proctite.

Cette augmentation de la perméabilité au cours des MICI est associée à une diminution de l'expression des protéines des jonctions serrées, principalement de l'occludine²³, et des protéines des jonctions intermédiaires. Le rôle de la E-cadhérine est notamment bien documenté. Des souris transgéniques sans E-cadhérine développent spontanément des lésions inflammatoires intestinales similaires à celles observées dans les MICI. D'autres auteurs décrivent une corréla-





tion entre la diminution de l'expression de la E-cadhé-
rine et la progression des MICI. Dans les lésions intes-
tinales, un taux élevé de TNF- α et d'IL-1 est observé.
Ces molécules augmentent d'une part la perméabilité
intestinale et d'autre part la production de molécules
chimiotactiques comme l'IL-8 qui stimule la migration
des cellules inflammatoires.

► Les maladies métaboliques

Des modifications du microbiote intestinal associées à
une augmentation de la perméabilité intestinale ont été
observées dans différents modèles animaux génétiques
ou nutritionnels (induits par des régimes riches en lipide
et/ou fructose notamment) d'obésité, de diabète de
type 2, ou encore de stéatose hépatique non alcoolique
(NASH). Dans ces modèles, l'expression des protéines des
jonctions serrées est altérée. Ainsi, dans l'étude récente
de Lam et al., les souris soumises à un régime gras, com-
parativement à un régime contrôle, présentaient une
augmentation de la perméabilité paracellulaire au ni-
veau du côlon proximal d'environ 38 %, une diminution
de l'expression des ARNm de ZO-1 de 40 %, et enfin une
élévation des taux d'ARNm codant pour la cytokine pro-
inflammatoire TNF- α d'un facteur 6,6²⁵.

Chez l'Homme, les données sur les modifications de

perméabilité intestinale dans les pathologies métabo-
liques sont rares et discordantes²⁶. Une augmentation
de la perméabilité intestinale paracellulaire évaluée
par l'excrétion urinaire de Cr⁵¹-EDTA et des concentra-
tions sériques en zonuline ont cependant été observées
chez des patients diabétiques comparativement à des
sujets contrôles^{27,29}. La perméabilité et les concentra-
tions en zonuline étaient de plus corrélées à différents
marqueurs inflammatoires systémiques tels que la
CRP, l'IL-6 et le TNF- α . Une augmentation significative
de l'excrétion de lactulose suggérant une perméabi-
lité paracellulaire accrue au niveau de l'intestin grêle
a été mise en évidence chez 20 patientes obèses (IMC
de 31) comparativement à 20 femmes contrôles (IMC
de 21)³⁰. La perméabilité était positivement corrélée
aux mesures anthropométriques (tour de taille et circonfé-
rence abdominale) et aux variables métaboliques (insu-
linémie et index HOMA). Chez des sujets sains, une cor-
rélation positive a été observée entre la perméabilité au
niveau du côlon et la quantité de graisse viscérale, sans
qu'il y ait de relation avec l'IMC³¹. Enfin, des données ont
également été publiées dans le domaine de la NASH³² et
du syndrome métabolique³⁴ avec une augmentation de
la perméabilité intestinale évaluée respectivement avec
les tests au Cr⁵¹-EDTA et au lactulose/mannitol.

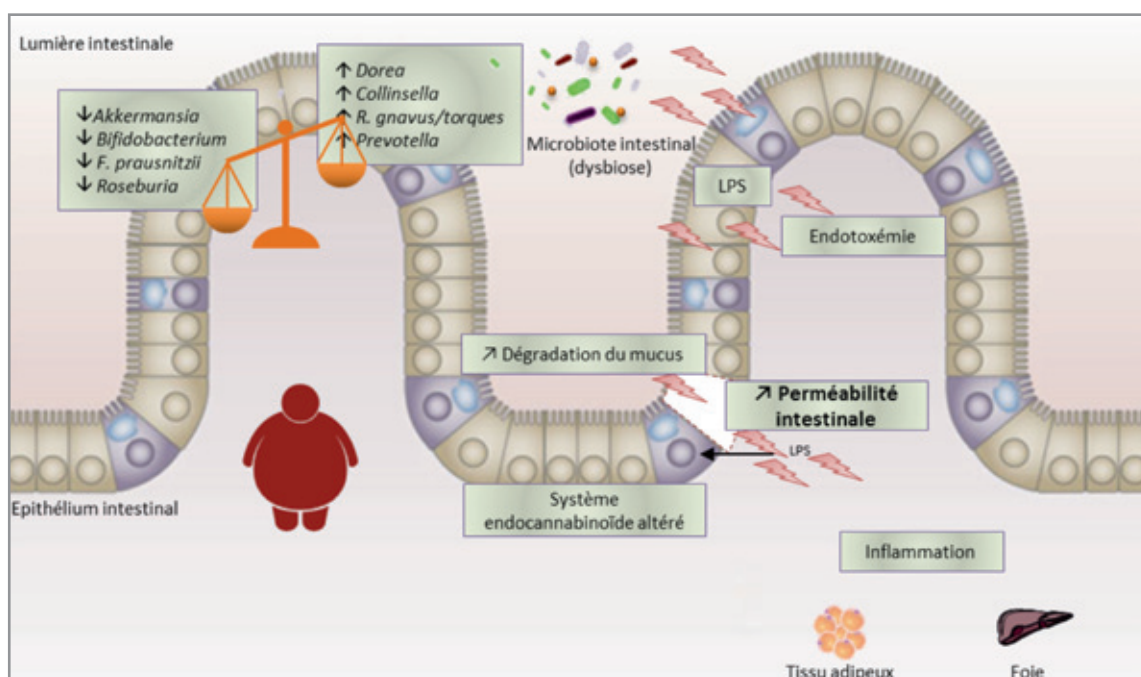


Figure 6 : Implication du microbiote et de la perméabilité intestinale dans la physiopathologie de l'obésité et du diabète de type 2.
(Figure adaptée de l'article de Petschow et al., 2013³⁶).

Prise en charge nutritionnelle des *Hyperperméabilités intestinales*

Des études expérimentales, corroborées par un nombre limité d'études exploratoires chez l'Homme, suggèrent donc que la fonction barrière de l'intestin serait compromise en cas d'obésité et de pathologies inflammatoires associées telles que le diabète de type 2 et la NASH³⁴. Des éléments d'origine microbienne pourraient alors pénétrer dans la circulation sanguine, et participer à l'inflammation modérée associée à l'obésité (Figure 6). Les travaux de l'équipe de Patrice Cani ont notamment mis en évidence que le contrôle de la perméabilité intestinale par le microbiote intestinal implique un mécanisme dépendant du système endocannabinoïde et de ses peptides bioactifs³⁵.

► Les allergies

La perméabilité intestinale, évaluée par le rapport lactulose/mannitol, apparaît significativement élevée dans différentes situations allergiques telles que les allergies alimentaires³⁷, l'eczéma^{38,39} et l'asthme^{39,40}. Elle est de plus corrélée à la sévérité des symptômes chez l'enfant présentant une dermatite atopique³⁸ et chez l'adulte souffrant d'allergies alimentaires³⁷ (Figure 7).

► Les maladies auto-immunes

Une augmentation de la perméabilité intestinale a été rapportée dans différentes maladies auto-immunes dont la maladie cœliaque, le diabète de type I, la spondylarthrite ankylosante et plus récemment la sclérose en plaques.

Chez les patients atteints de maladie cœliaque non traitée, l'excrétion urinaire des disaccharides est augmentée, témoignant d'une perméabilité paracellulaire accrue⁴¹. Une diminution significative de l'expression de la protéine de jonction serrée 1 (TJP1) et une diminution des concentrations protéiques en ZO-1 associée à une redistribution des filaments d'actine ont été observées⁴². Après la mise en place d'un régime d'éviction sans gluten, la perméabilité intestinale aux disaccharides se normalise dans un délai de 3 à 5 mois. La perméabilité intestinale au Cr⁵¹-EDTA diminue également, tout en demeurant significativement plus élevée que celle d'une population témoin chez environ 75 % des sujets traités.

Une augmentation de la perméabilité intestinale et une perte de l'intégrité des jonctions serrées ont également été mises en évidence dans des modèles animaux de diabète de type I⁴³. Ces données réalisées

chez le rongeur ont été confirmées chez l'Homme, plus particulièrement chez l'enfant. Selon certaines études l'augmentation de la perméabilité pourrait par ailleurs précéder l'apparition de la maladie.

Dans une étude pilote récente, Buscarinu et al. ont observé une perméabilité intestinale élevée (évaluée par le test au lactulose/mannitol) plus fréquente chez les patients présentant une sclérose en plaques récidivante comparativement à des sujets contrôles (73 % versus 28%)⁴⁴. Chez l'animal (modèle d'encéphalomyélite allergique expérimentale), une augmentation de la perméabilité intestinale a également été observée préalablement à l'apparition des symptômes⁴⁵.

Enfin, des données relativement anciennes sur la spondylarthrite ankylosante indiquent que l'augmentation de la perméabilité intestinale serait indépendante de la consommation d'AINS⁴⁶.

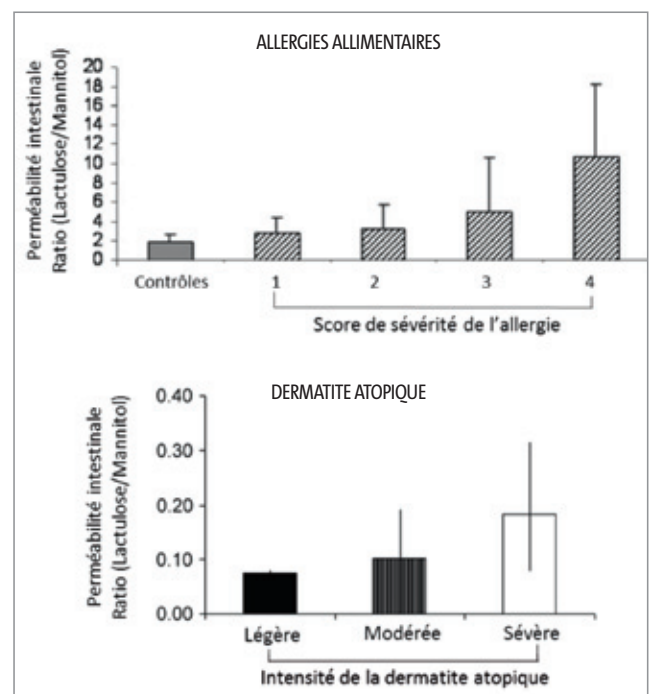


Figure 7: Corrélation entre la perméabilité intestinale et la sévérité des symptômes chez des sujets allergiques. (Figures adaptées des articles de Rosenfeldt et al., 2004 et Ventura et al., 2006^{37,38}).



► Ischémie ou l'hypoxie intestinale

L'ischémie combine une diminution de l'apport d'O₂ et de substrats aux cellules qui aboutit rapidement à un déficit énergétique caractérisé par une déplétion en ATP. L'hypoxie cellulaire est une situation moins complexe puisqu'elle résulte de la seule diminution d'apport d'O₂ au niveau des tissus, l'apport des substrats énergétiques étant préservé par le maintien du débit circulatoire.

Dans les 2 cas, l'ischémie et l'hypoxie entraînent à la fois des modifications de l'architecture des cellules épithéliales par désorganisation du cytosquelette et des modifications fonctionnelles en modulant l'expression et la synthèse de gènes, de facteurs de croissance et de médiateurs intracellulaires.

L'ischémie mésentérique et l'hypoxie intestinale s'accompagnent plus particulièrement d'une augmentation de la perméabilité intestinale lors d'une activité physique intense. Après 30 minutes d'effort effectué à 40 %, 60 % ou 80 % de VO₂ max, la perméabilité intestinale (évaluée par le ratio lactulose/rhamnose) augmente de manière proportionnelle à l'intensité de l'effort avec des résultats significatifs pour 80 % de VO₂ max⁴⁷. Les données recueillies suite à un marathon indiquent également une augmentation de la perméabilité intestinale⁴⁸ (évaluée par le test au Cr51-EDTA) et une endotoxémie⁴⁹ (limite fixée à 0,1 ng/ml) chez respectivement 100 % et 81 % des coureurs.

► Les pathologies psychiatriques et neurodégénératives

Deux études ont notamment observé une perméabilité intestinale anormale plus fréquente chez les patients autistes comparativement à des sujets contrôles : 43 % *versus* 0 % dans la première étude⁵⁰ et 36,7 % *versus* 4,8 % dans la seconde étude⁵¹. Les valeurs de perméabilité intestinale étaient réduites chez les patients sous régimes sans gluten et caséine⁵¹. Une perte de l'intégrité de l'épithélium intestinal, sans modifications significatives des perméabilités paracellulaires et transcellulaires, a également été rapportée dans la maladie de Parkinson. À partir de biopsies prélevées au niveau du côlon, Clairembault et al. ont notamment mis en évidence des modifications dans l'expression

et la localisation cellulaire de l'occludine⁵¹. Les données disponibles sur la dépression restent encore limitées aux modèles rongeurs de séparation maternelle post-natale. Cette séparation précoce laisse une empreinte durable sur le cerveau, les animaux manifestant à l'âge adulte un comportement de type anxieux ou dépressif; elle est caractérisée par une perméabilité intestinale augmentée⁵³.

Modulation nutritionnelle de la perméabilité intestinale

Une augmentation de la perméabilité paracellulaire, permettant le passage à travers l'épithélium de macromolécules (antigènes alimentaires, fragments bactériens), est donc impliquée dans plusieurs pathologies intestinales (diarrhées infectieuses, SII, MICI ...) et potentiellement extra-intestinales (allergies, obésité ...). Un contrôle des facteurs régulant la perméabilité intestinale paracellulaire mais également l'inflammation pouvant être associée constitue donc une stratégie préventive et thérapeutique intéressante.

► Glutamine

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant de l'organisme, la première navette azotée entre les organes, ainsi que le principal carburant des cellules à multiplication rapide telles que les entérocytes. La glutamine est en effet la première source d'énergie des entérocytes. Chez le rat à jeun, son oxydation en CO₂ couvrirait 35 % des besoins énergétiques de l'intestin grêle ; cette contribution s'accroîtrait à plus de 60 % en phase prandiale, lorsque la glutamine est captée aux 2 pôles, luminal et sanguin, de l'épithélium. La glutamine est également un facteur essentiel à la synthèse protéique et notamment d'ARN au sein de l'entérocyte. In vitro, l'absence de glutamine induit une altération des activités enzymatiques des cellules épithéliales (activité disaccharidase, glucoamylase et ATPase notamment)⁵⁴.

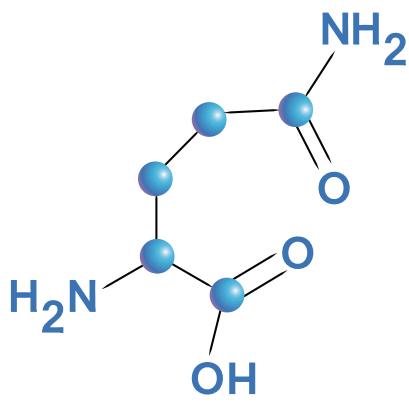
La glutamine améliore la trophicité de la muqueuse de l'intestin grêle dans plusieurs modèles animaux. Par exemple, l'infection et le « repos digestif » par mise sous nutrition parentérale totale (NPT) entraînent une atrophie de la muqueuse rapide chez le rat. Cet effet est atténué par l'addition de glutamine à la NPT. De même, la glutamine réduit les effets délétères induits par la chimiothérapie au méthotrexate chez le rat et l'alcool chez la souris. Une complémentation en glutamine s'accompagne en effet d'une diminution de la translocation bactérienne et d'une restauration de l'expression des protéines des jonctions serrées^{53,57}. Un déficit en glutamine a notamment été évoqué pour

expliquer l'augmentation anormale de la perméabilité intestinale aux bactéries lors de l'agression chirurgicale ou de la radiothérapie : l'apport de glutamine réduit la fréquence de contamination bactérienne des ganglions lymphatiques mésentériques et le passage sanguin des bactéries intestinales chez le rat irradié ou en nutrition parentérale.

Enfin, plusieurs études ont mis en évidence que des déficits en glutamine pouvaient conduire à une augmentation de la perméabilité intestinale. Ainsi, *in vitro*, la privation de glutamine dans le milieu de culture des cellules Caco-2, *via* l'inhibition de la glutamine synthétase, s'accompagne d'une diminution de l'expression des claudines, de ZO-1 et de l'occludine⁵⁸. Sur des cellules épithéliales lésées, la complémentation du milieu de culture en glutamine permet à l'inverse de prévenir toute augmentation de la perméabilité intestinale et de diminuer la translocation bactérienne. Enfin, chez des patients avec une MC en phase de rémission et présentant une perméabilité intestinale anormale, l'administration orale de glutamine permet d'améliorer significativement la perméabilité paracellulaire et l'architecture de la muqueuse intestinale⁵⁹.

► Zinc

Le zinc est l'élément trace le plus abondant après le fer. L'absorption du zinc s'effectue essentiellement au niveau des régions distale du duodénum et proximale du jéjunum et est inversement liée aux apports⁶⁰. Elle est fonction de l'état de l'entérocyte et de l'état physiologique du sujet. Le zinc pénétrerait sous forme d'un complexe de faible poids moléculaire au niveau de la bordure en brosse. Une partie est utilisée par la cellule intestinale et se fixe sur les métallo-enzymes ou sur des protéines membranaires. La partie non utilisée est, soit excrétée au niveau de la membrane basolatérale, soit fixée sur des protéines de petit poids moléculaire : les métallothionéines. Le zinc intervient dans l'activité de près de 200 enzymes (rôle au niveau structural, régulateur et catalytique) impliquées notamment dans le métabolisme des acides nucléiques, des protéines, des glucides, des lipides ou encore dans la détoxification des radicaux libres. À ce titre, le zinc est indispensable à un certain nombre de fonctions physiologiques impliquées dans les processus de réparation et de cicatrisation.



trisation tissulaires ainsi que dans la modération des réactions inflammatoires⁶¹.

Le zinc joue un rôle dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale. *In vitro*, la privation en zinc d'une lignée de cellules Caco-2 en croissance s'accompagne d'une diminution de la résistance électrique transépithéliale et d'une altération des jonctions serrées et adhérentes, avec une délocalisation de ZO-1, de l'occludine, de la β -cathénine et de la E-cadherine⁶². Chez le rat, la déficience en zinc se caractérise par des lésions ultrastructurales de la muqueuse intestinale et des modifications dans le transport de l'eau et des électrolytes. Dans certains états inflammatoires, une supplémentation en zinc, sur des périodes variables de 2 semaines à 2 mois, permet de réduire la perméabilité intestinale chez des cochons d'Inde présentant une malnutrition expérimentale, chez des enfants bangladais atteints de shigellose et de diarrhées aiguës ou persistantes, et également chez des patients atteints d'une MC en rémission⁶³. Le mécanisme par lequel le zinc stabilise et régule la physiologie des jonctions serrées reste encore hypothétique. *In vivo*, l'administration orale de zinc prévient la diminution du nombre de fibrilles dans les jonctions serrées chez le cochon d'Inde malnutri et l'ouverture des jonctions serrées chez la souris présentant une colite expérimentale induite par le DNBS^{64,65}. Le zinc pourrait agir en se liant à certaines protéines constitutives du cytosquelette telles que l'actine ou la tubuline ou en régulant l'expression de ces protéines au niveau transcriptionnel.

Le zinc joue également un rôle dans la modération des réactions inflammatoires en agissant sur la libération d'histamine. *In vitro*, le zinc inhibe la libération d'histamine à partir de mastocytes péritonéaux de rat⁶⁶ et de basophiles humains stimulés⁶⁷. Enfin, plus récemment, Guerrier et al. ont rapporté l'effet d'inhibition du zinc *in vitro* sur la dégranulation des basophiles d'enfants souffrant de rhume des foins et d'asthme mis au contact de l'allergène (mélange de pollen de graminées)⁶⁸. Le mécanisme par lequel le zinc agit est mal connu. Il pourrait s'agir d'une action «stabilisatrice» de la membrane comme l'ont suggéré Kazimierczak et Chvapil et/ou d'un phénomène d'interaction avec le calcium au niveau des sites membranaires. Le zinc joue enfin un rôle dans la protection contre les effets

des radicaux libres dérivés du métabolisme de l'oxygène et libérés au cours du processus inflammatoire⁶⁹. Il possède une activité antioxydante mise en évidence dans de nombreux modèles cellulaires et animaux. Le zinc joue notamment un rôle important dans la structure de nombreuses enzymes telles que la superoxyde dismutase à zinc et à cuivre.

► Thé vert

Le thé est la deuxième boisson la plus consommée au monde après l'eau. Il est fabriqué à partir des feuilles de *Camellia sinensis* (famille *Theaceae*) et est disponible sous trois variétés représentées par le thé noir, oolong et vert. Principalement consommé dans les pays d'Asie orientale, le thé vert est préparé en traitant rapidement les feuilles fraîches afin d'empêcher la fermentation ou macération. De nombreuses propriétés intéressantes et bien documentées lui sont attribuées : effet antioxydant, hypocholestérolémiant, anti-cancérogène ou encore anti-inflammatoire⁷⁰. Le thé est très riche en polyphénols divers (200 - 235 mg par tasse de thé). Les principaux polyphénols appartiennent à la famille des flavanols (30 à 40 % de la matière sèche) dont les flavan-3-ols (catéchines), avec principalement l'épicatéchine (EC), l'épicatéchine 3-O-gallate (ECG), l'épigallocatechine (EGC) et l'épigallocatechine 3-O-gallate (EGCG). Le thé contient également des flavonols (5 à 10 % de la matière sèche) tels que la quercétine, la kaempférol, la myricitine et leurs glycosides respectifs. Leur action bénéfique sur la perméabilité intestinale est bien documentée *in vitro*⁷¹. L'ajout d'EGCG à une lignée de cellules T84 permet notamment de limiter l'augmentation des flux paracellulaire et transcellulaire induit par l'IFN- γ en prévenant l'activation de STAT-1⁷⁰. La quercétine permet également d'augmenter la résistance transépithéliale et de diminuer les flux paracellulaires à travers une monocouche de cellules Caco-2 de manière dose dépendante⁷³. Elle régule notamment l'expression de la claudine-4 ainsi que sa localisation via l'inhibition de l'activité PKC δ .

La consommation de thé est également associée chez l'animal à une activité anti-inflammatoire. Dans un modèle de MICI chez le rat, l'administration orale de thé vert (35 mg/kg) pendant 2 semaines s'accompagne d'une diminution des scores inflammatoires morphologiques et histopathologiques ainsi que des

Prise en charge nutritionnelle des Hyperperméabilités intestinales

concentrations plasmatiques en TNF- α ⁷⁴. Les propriétés anti-inflammatoires des polyphénols du thé et plus particulièrement de l'EGCG se traduisent par le blocage du relargage de différentes substances pro-inflammatoires notamment le TNF- α et l'IFN- γ *via* l'inhibition de l'activité transcriptionnelle de NF- κ B, facteur de transcription sensible au stress oxydatif^{75,76}. Les flavonoïdes du thé vert exercent également leurs propriétés anti-inflammatoires *via* un effet protecteur contre la libération d'histamine⁷⁷. *In vitro*, l'EGCG et l'EGC inhibent de façon concentration-dépendante, et avec une valeur seuil de saturation, la libération d'histamine à partir de mastocytes péritonéaux de rat stimulés⁷⁸. L'administration orale d'EGCG (10 à 100 mg/kg) inhibe la réaction allergique de type I chez le rat sensibilisé à l'ovalbumine⁷⁹. La quercétine, utilisée à faible concentration (1 μ M à 50 μ M), inhibe également la libération d'histamine à partir des mastocytes péritonéaux de rats, de souris et de hamsters, à partir des mastocytes des muqueuses épithéliales de rats et de basophiles humains stimulés par divers agents. Principalement, deux mécanismes d'action ont été proposés : inhibition de l'activation de la protéine kinase C, enzyme importante dans l'activation du processus sécrétoire, en bloquant le site de fixation de l'ATP dans la portion catalytique de l'enzyme, et inhibition de l'influx d'ions Ca²⁺⁽⁸⁰⁾.

Enfin, les flavonoïdes du thé vert sont reconnus pour leurs propriétés anti-inflammatoires *via* leur action sur le métabolisme de l'acide arachidonique et donc des prostaglandines et leucotriènes⁸¹. Chez la souris, les polyphénols du thé diminuent l'inflammation (érythème, œdème) induite par des esters de phorbol et limitent l'activation de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase⁸². De même, à une concentration de 30 μ g/ml, l'EGCG, l'EGC et l'ECG inhibent les activités cyclooxygénase- et lipooxygénase-dépendantes de 30 à 75 % avec une diminution de la formation de thromboxane et de leucotriène dans la muqueuse colique⁸³. La quercétine est également un inhibiteur très efficace de la phospholipase A₂ à partir de leucocytes polymorphonucléaires isolés chez l'homme et le lapin.

► Les prébiotiques

Les prébiotiques sont définis comme des «*ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité*

d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte»⁸⁴. Pour être reconnu comme prébiotique, un aliment, un ingrédient, ou un complément alimentaire doit répondre à 4 critères⁸⁵ :

- 1) n'être ni hydrolysé, ni absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal,
- 2) être sélectivement fermenté par une ou un nombre limité de bactéries potentiellement bénéfiques dans le côlon,
- 3) altérer positivement la composition du microbiote,
- 4) induire des effets bénéfiques pour la santé chez l'Homme.

Les prébiotiques les plus utilisées chez l'adulte sont les dextrines (de blé et de maïs) ainsi que les fructanes parmi lesquels on distingue principalement l'inuline de chicorée (degré de polymérisation (DP) = 2 à 65 avec un DP moyen égal à 35) et les fructo-oligosaccharides (FOS) ou oligofructoses (OFS).

La fermentation colique des prébiotiques par certaines souches bactériennes se déroule principalement et schématiquement en 2 étapes : le sucre est hydrolysé en monomères sous l'influence des enzymes bactériennes puis les monomères ainsi libérés sont dégradés par glycolyse anaérobie, ce qui conduit à la production de gaz (CO₂, H₂ et CH₄), d'acides organiques (lactate notamment) et les acides gras volatils à courte chaîne (AGCC) tels que l'acétate, le propionate, et le butyrate⁸⁶. Les proportions en AGCC varient en fonction des prébiotiques consommés. Ainsi, la fermentation de l'inuline s'accompagne d'une augmentation de 47 % des AGCC avec une production préférentielle de propionate et de butyrate⁸⁴. Cet effet est maintenu si la consommation est régulière et disparaît au bout de quelques jours, après l'arrêt de la prise.

Le butyrate est un AGCC utilisé majoritairement par les colonocytes comme substrat énergétique (une fois absorbé, les colonocytes oxydent rapidement 95 % du butyrate en corps cétoniques pour la synthèse d'ATP). Le butyrate joue également un rôle actif dans la santé intestinale de par ses propriétés anti-inflammatoires (*via* l'inhibition de NF- κ B) et sa capacité à diminuer la perméabilité paracellulaire *via* la modulation des protéines de jonctions serrées. *In vivo* et *in vitro*, dans différents modèles animaux et cellulaires, l'utilisation de butyrate a permis de diminuer la perméabilité intes-



tinale ainsi que la translocation bactérienne vis-à-vis de certains pathogènes tels que *Campylobacter jejuni* et *E. coli* de façon dose-dépendante^{87,88}. Le butyrate renforcerait la fonction de la barrière épithéliale intestinale via une augmentation de la transcription de la claudine 1 (en favorisant l'association entre le facteur de transcription SP1 et le promoteur de la claudine-1)⁸⁸ et en facilitant l'assemblage des protéines des jonctions serrées (via l'activation de la protéine kinase dépendante de l'AMP)⁸⁹.

Outre leurs effets sur le microbiote intestinal et la production de butyrate, certains prébiotiques présentent des bénéfices potentiels sur la santé chez l'Homme notamment dans les situations caractérisées par une inflammation intestinale. Ainsi, chez l'animal, dans des modèles de MICI, une alimentation enrichie en inuline s'accompagne d'une modification du microbiote cœcal et colique avec augmentation des bifidobactéries et lactobacilles, d'une augmentation des quantités de lymphocytes T régulateurs et de cytokines anti-inflammatoires, d'une diminution des signes cliniques de colite, ainsi que des scores globaux et histologiques⁹⁰. L'utilisation d'un régime alimentaire contenant 4% de dextrines prébiotiques permet également chez le porc

avec une colite induite au TNBS de réduire les symptômes liés à la colite (poids, selles sanglantes), d'améliorer les scores endoscopiques et histologiques et également de stimuler la production d'IL-10⁹¹. Chez l'Homme, les études sont encore peu nombreuses. L'administration de 24 g/jour d'inuline chez des sujets atteints de pouchite diminue significativement le score histologique de pouchite, le pH fécal ainsi que le nombre de *Bacteroides fragilis*⁹².

Dans l'étude de Lindsay et al., 15 g de fructane/jour ont permis d'améliorer l'activité de la maladie de Crohn, d'augmenter le nombre de bifidobactéries ainsi que le nombre de certaines cellules impliquées dans la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10)⁹³. Enfin, l'étude réalisée par Casellas et al. a montré que l'ingestion de 12 g/jour de fructanes (concomitant à un traitement à la mésalazine dans les deux groupes et un régime pauvre en fibres) chez des sujets présentant une colite ulcéreuse permet de diminuer d'un facteur 4 la concentration de calprotectine fécale, marqueur de l'inflammation intestinale et ce dès 7 jours de traitement⁹⁴.

Les prébiotiques, plus particulièrement les fructanes, ont également été évalués dans différents modèles mu-

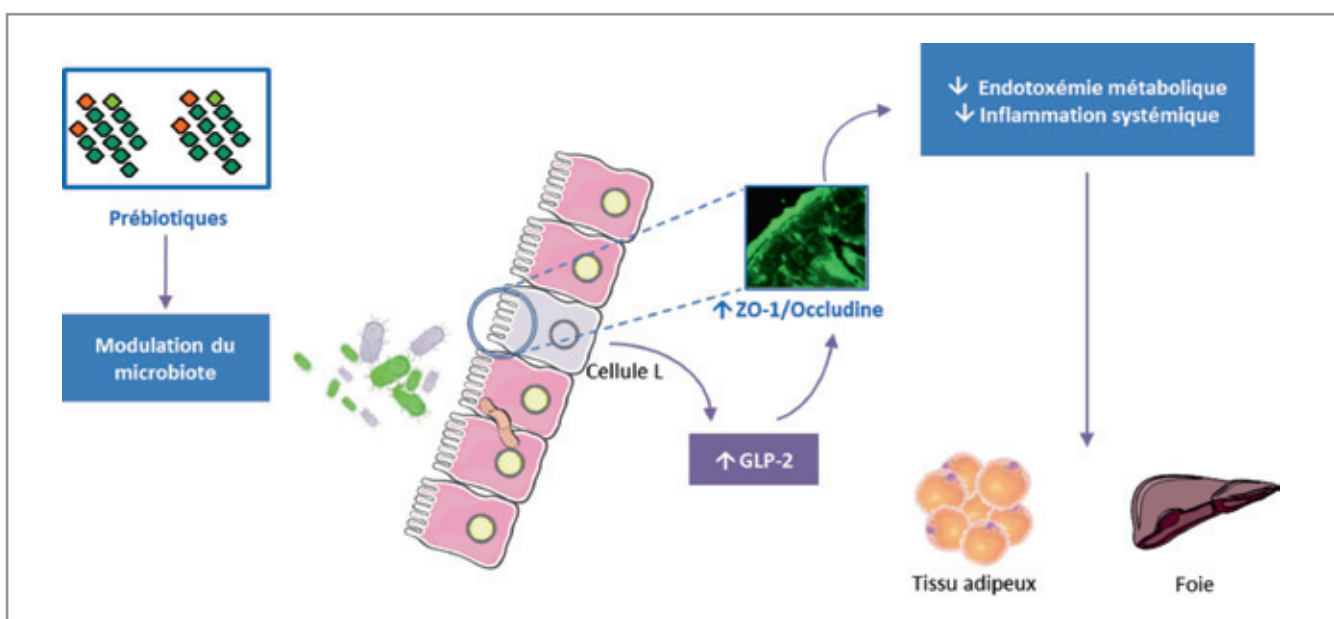


Figure 8 : Mécanismes d'action des prébiotiques sur la fonction barrière de l'intestin altérée au cours de l'obésité. (Figure adaptée de l'article de Cani, 2010⁹⁶).

Prise en charge nutritionnelle des Hyperperméabilités intestinales

rins d'obésité. Les études expérimentales révèlent que leur administration permet de contrôler l'adiposité, la stéatose et la glycémie, et améliore l'endotoxémie métabolique⁹⁵. Les prébiotiques, en modifiant sélectivement le microbiote intestinal, modulent la fonction endocrine gastro-intestinale, plus particulièrement la différenciation des cellules L endocrines productrices de glucagon-like peptide (GLP) 1 et 2 (Figure 8). Le GLP-2, induit par les prébiotiques, exerce un rôle crucial dans le maintien de la fonction barrière de l'intestin. De nombreux travaux ont démontré que l'administration de GLP-2 permet de restaurer une fonction intestinale optimale dans différentes situations pathologiques telles qu'une résection intestinale, l'atrophie de la muqueuse induite par une nutrition parentérale, les maladies inflammatoires de l'intestin (colite, cœliaque...) et l'obésité⁹⁴.

Peu d'études d'intervention chez l'homme (prébiotiques versus placebo) ont été menées à ce jour mais il est possible d'observer, confirmant les données expérimentales animales, que l'administration de fructanes et de dextrans est capable de diminuer la masse grasse⁹⁵, cet effet pouvant s'accompagner d'une stimulation de la production d'hormones satiétogènes et régulatrices de la glycémie (GLP-1, PYY) voire d'une diminution de l'endotoxémie.

► Les probiotiques

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates confèrent un bénéfice sur la santé de l'hôte⁸⁴. Il s'agit le plus souvent de bactéries présentes dans des aliments, notamment les produits laitiers fermentés, ou dans des compléments alimentaires sous forme lyophilisée. Plusieurs études ont mis en évidence, dans différents modèles animaux caractérisés par une hyperperméabilité intestinale, que certaines souches probiotiques étaient capables de moduler la perméabilité intestinale aux protéines, aux macromolécules, aux antigènes et aux bactéries². Très récemment l'efficacité du mélange de 5 souches probiotiques Mix 5sp (*Bifidobacterium lactis* LA 303, *Bifidobacterium lactis* LA 304, *Lactobacillus acidophilus* LA 201, *Lactobacillus plantarum* LA 301 et *Lactobacillus salivarius* LA 302) a été mise en évidence dans 3 modèles animaux d'hyperperméabilité intestinale: deux modèles d'inflammation intestinale (le modèle d'évitement passif à l'eau ainsi que le modèle de perfusion colique de surnageants fécaux issus de patients avec un SII)⁹⁷ et un modèle d'inflammation métabolique⁹⁸.

Les deux modèles d'inflammation intestinale utilisés se caractérisent par une hypersensibilité viscérale en réponse à la distension colorectale, une augmentation

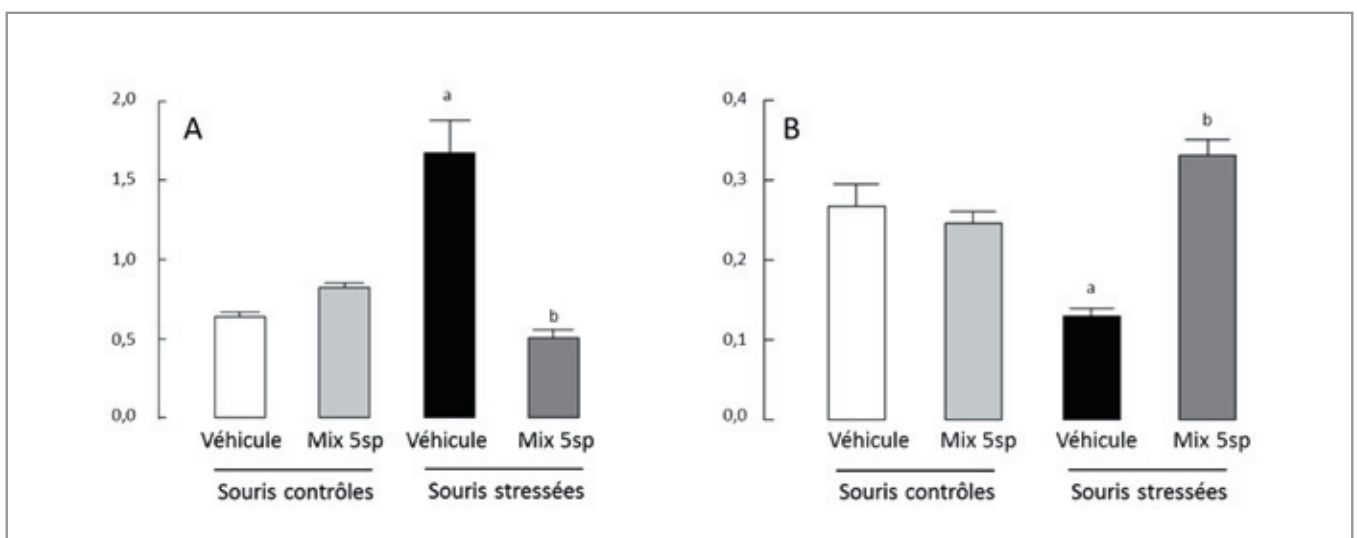


Figure 9 : Efficacité du mélange Mix 5sp dans un modèle d'évitement passif à l'eau, sur la perméabilité intestinale mesurée au 51Cr-EDTA (A) et sur l'expression de l'occludine au niveau du côlon (B). ap<0,05 versus le groupe véhicule (souris contrôles); bp<0,05 versus le groupe véhicule (souris stressées). (Figure adaptée de l'article de Nebot-Vivinus et al., 2014⁹⁶)



des perméabilités intestinale et colique et une diminution de 30% et 40% de l'expression de l'occludine au niveau iléal et colique respectivement. L'administration du mélange Mix 5sp a permis, dans ces 2 modèles animaux, non seulement de prévenir l'hypersensibilité viscérale et l'hyperperméabilité intestinale induites mais également de restaurer l'expression de l'occludine iléale et colique (Figure 9). *In vitro*, en conditions inflammatoires, l'application de ce même mélange à des cellules épithéliales en culture permet également d'augmenter les résistances transépithéliales, de diminuer le passage du fluorochrome en Tanswell ainsi que la production de TNF- α induite par le LPS. Cet effet est observé aussi bien avec les corps bactériens que les surnageants de culture et ce de manière dose-dépendante avec une augmentation significative de l'expression de l'occludine, de ZO-1, et de l'E-cadherine.

Dans le modèle d'inflammation métabolique (obésité nutritionnelle)⁹⁸, l'administration du mélange Mix 5sp a permis de réduire la prise de poids consécutive à la consommation du régime hyperlipidique (HL) (Figure 10) : augmentation de $41,9 \pm 3,14\%$ dans le groupe HL versus $28,3 \pm 4,38\%$ dans le groupe HL+Mix 5sp, par rapport au groupe contrôle au terme des 14 semaines d'étude. La différence entre les deux groupes était signifi-

ficative dès la dixième semaine. Une diminution du pourcentage de masse grasse ($36,05 \pm 1,49\%$ versus $30,65 \pm 3,23\%$) et du poids des tissus adipeux périgonadique (de 22,1%) et sous-cutané (de 21,2%) a également été observée dans le groupe HL+Mix 5sp par rapport au groupe HL. Les concentrations plasmatiques en glucose et en insuline étaient significativement plus faibles (de 17 et 47%, respectivement) dans le groupe HL+Mix 5sp comparé au groupe HL. L'HOMA-IR, indice représentatif de la résistance à l'insuline, dans le groupe HL+Mix 5sp était inférieur (de 47%) à celui observé dans le groupe HL (Figure 10).

Les mécanismes d'action des probiotiques sont multiples. Les probiotiques peuvent agir directement sur l'intégrité de la barrière épithéliale colique et plus particulièrement sur l'expression des protéines du cytosquelette des colonocytes (telles que ZO-1, actine, occludine) et donc sur l'ouverture des jonctions serrées. Par des actions directes sur l'épithélium intestinal, les probiotiques sont également capables d'induire des modifications biochimiques du mucus permettant d'inhiber l'adhésion des antigènes aux cellules intestinales. Les probiotiques protégeraient ainsi l'épithélium *via* la compétition vis à vis des récepteurs (exclusion compétitive); en inhibant l'adhésion du pathogène à l'épithélium intestinal, les probiotiques limiteraient toute augmentation de la perméabilité intestinale. Enfin, les probiotiques modulent l'activité de notre

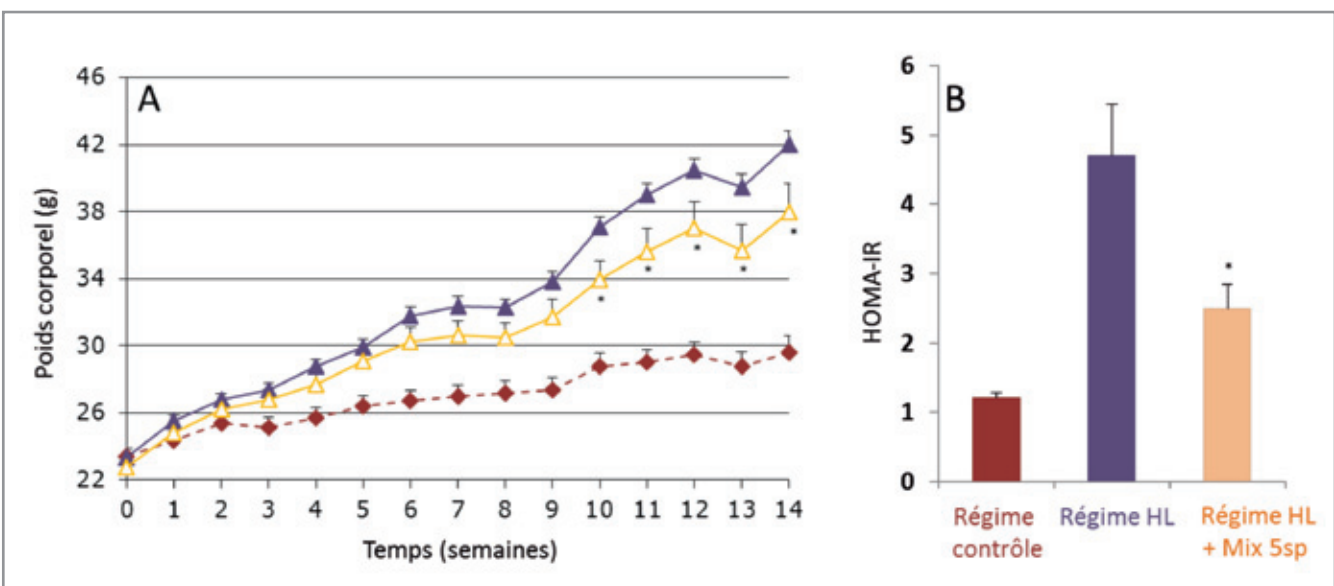


Figure 10 : Efficacité du mélange Mix 5sp dans un modèle obésité, sur la prise de poids (A) et sur l'indice de résistance à l'insuline (B). * $p < 0,05$ versus le groupe HL. (Figure adaptée de l'article de Holowacz et al., 2015⁹⁸).

Prise en charge nutritionnelle des *Hyperperméabilités intestinales*

système immunitaire intestinal. Ils renforcent l'immunité lorsqu'elle est faible mais, *a contrario*, ils peuvent également diminuer la suractivation du système immunitaire en cas d'allergies ou de maladies inflammatoires de l'intestin par exemple.

► La vitamine A

La vitamine A, directement ou par l'intermédiaire de ses métabolites actifs, est un agent essentiel de la différenciation cellulaire et de l'organogenèse. Elle intervient à ce titre dans de nombreuses fonctions de l'organisme notamment le renouvellement tissulaire et la fonctionnalité du système immunitaire. Plusieurs études ont mis en évidence l'importance de la biodisponibilité de l'acide rétinoïque (dépendant du statut nutritionnel en vitamine A), sur l'intégrité des cellules épithéliales et sur la perméabilité intestinale (voie paracellulaire)^{99,100}. L'acide rétinoïque joue notamment un rôle important dans la formation des jonctions serrées et régule l'expression des protéines constitutives des jonctions serrées (occludine et claudine)¹⁰¹. *In vitro*, à partir de cellules Caco-2 en culture, infectées ou non par la toxine A de *C. difficile*, le rétinol protège l'épithélium en diminuant la perméabilité paracellulaire¹⁰².

CONCLUSION

La perméabilité intestinale est une fonction importante de l'épithélium intestinal qui assure la défense de l'hôte contre les agressions par des antigènes luminaux. L'intégrité de la barrière épithéliale intestinale est principalement maintenue par les complexes multiprotéiques des jonctions serrées. Toute augmentation de la perméabilité peut d'une manière générale favoriser l'exposition et le passage d'antigènes du microbiote ou d'origine alimentaire. Ces antigènes sont alors capables de stimuler le système immunitaire et de maintenir une (micro-)inflammation digestive et extra-digestive à l'origine de diverses pathologies telles que le SII, les MICI, les allergies ou encore l'obésité. Dans ce contexte, plusieurs études pertinentes et récentes ont mises en évidence l'intérêt de certains ingrédients bien spécifiques sur la trophicité de la muqueuse intestinale, la structure des jonctions serrées ainsi que sur certains paramètres inflammatoires.



Références bibliographiques

1. Salim SY, Soderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17(1) :362-381.
2. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr* 2011 ; 141(5) :769-776.
3. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8(6) :411-420.
4. Anderson JM. Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport. *News Physiol Sci* 2001 ; 16 :126.
5. Nusrat A, Turner JR, Madara JL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli : nutrients, cytokines, and immune cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000 ; 279(5) :G851-G857.
6. Walsh SV, Hopkins AM, Nusrat A. Modulation of tight junction structure and function by cytokines. *Adv Drug Deliv Rev* 2000 ; 41(3) :303-313.
7. Yuhan R, Koutsouris A, Savkovic SD, Hecht G. Enteropathogenic *Escherichia coli*-induced myosin light chain phosphorylation alters intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology* 1997 ; 113(6) :1873-1882.
8. Sears CL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions V. assault of the tight junction by enteric pathogens. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000 ; 279(6) :G1129-G1134.
9. Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Van Meerveld BG, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012 ; 24(6) :503-512.
10. Guttman JA, Finlay BB. Tight junctions as targets of infectious agents. *Biochim Biophys Acta* 2009 ; 1788(4) :832-841.
11. Chen ML, Pothoulakis C, Lamont JT. Protein kinase C signaling regulates ZO-1 translocation and increased paracellular flux of T84 colonocytes exposed to *Clostridium difficile* toxin A. *J Biol Chem* 2002 ; 277(6) :4247-4254.
12. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders : History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016.
13. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable Bowel Syndrome : Methods, Mechanisms, and Pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012 ; 303(7) :G775-G785.
14. Gecse K, Roka R, Sera T et al. Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion* 2012 ; 85(1) :40-46.
15. Gecse K, Roka R, Ferrier L et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients : a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008 ; 57(5) :591-599.
16. Bertiaux-Vandaele N, Youmba SB, Belmonte L et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106(12) :2165-2173.
17. Martinez C, Vicario M, Ramos L et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107(5) :736-746.
18. Foley S, Garsed K, Singh G et al. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology* 2011 ; 140(5) :1434-1443.
19. Coeffier M, Gloro R, Boukhattala N et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105(5) :1181-1188.
20. Desreumaux P, Colombel JF. Flore intestinale et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25(Spec No 2) :C89-C93.
21. Miki K, Moore DJ, Butler RN, Southcott E, Couper RT, Davidson GP. The sugar permeability test reflects disease activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1998 ; 133(6) :750-754.
22. Buning C, Geissler N, Prager M et al. Increased small intestinal permeability in ulcerative colitis : rather genetic than environmental and a risk factor for extensive disease ? *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18(10) :1932-1939.
23. Matricon J, Barnich N, Ardid D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonself* 2010 ; 1(4) :299-309.
24. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease : Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm* 2015 ; 2015 :628157.
25. Lam YY, Ha CW, Campbell CR et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2012 ; 7(3) :e34233.
26. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche E et al. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32(5) :461-469.
27. Horton F, Wright J, Smith L, Hinton PJ, Robertson MD. Increased intestinal permeability to oral chromium (51Cr)-EDTA in human Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2014 ; 31(5) :559-563.
28. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of

Références bibliographiques

- proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem* 2014 ; 388(1-2) :203-210.
29. Zhang D, Zhang L, Zheng Y, Yue F, Russell RD, Zeng Y. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 106(2) :312-318.
30. Teixeira TF, Collado MC, Ferreira CL, Bressan J, Peluzio MC. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutr Res* 2012 ; 32(9) :637-647.
31. Gummesson A, Carlsson LM, Storlien LH et al. Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women. *Obesity (Silver Spring)* 2011 ; 19(11) :2280-2282.
32. Miele L, Valenza V, La TG et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009 ; 49(6) :1877-1887.
33. Leber B, Tripolt NJ, Blattl D et al. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome : an open label, randomized pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2012 ; 66(10) :1110-1115.
34. Delzenne N, Neyrinck AM, Cani PD. Implication du microbiote intestinal dans l'obésité et les pathologies associées : quelles perspectives thérapeutiques et nutritionnelles ? *Obésité* 2012 ; 7 :234-239.
35. Cani PD, Plovier H, Van HM et al. Endocannabinoids—at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2016 ; 12(3) :133-143.
36. Petschow B, Dore J, Hibberd P et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome : the science of translation. *Ann N Y Acad Sci* 2013 ; 1306 :1-17.
37. Ventura MT, Polimeno L, Amoroso AC et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis* 2006 ; 38(10) :732-736.
38. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004 ; 145(5) :612-616.
39. Pike MG, Heddle RJ, Boulton P, Turner MW, Atherton DJ. Increased intestinal permeability in atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1986 ; 86(2) :101-104.
40. Walker J, Dieleman L, Mah D, Park K, Meddings J, Vethanayagam D. High prevalence of abnormal gastrointestinal permeability in moderate-severe asthma. *Clin Invest Med* 2014 ; 37(2) :E53-E57.
41. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions : celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011 ; 9 :23.
42. Vorobjova T, Uibo O, Ojakivi I et al. Lower expression of tight junction protein 1 gene and increased FOXP3 expression in the small bowel mucosa in coeliac disease and associated type 1 diabetes mellitus. *Int Arch Allergy Immunol* 2011 ; 156(4) :451-461.
43. Gulden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol* 2015 ; 159(2) :143-153.
44. Buscarinu MC, Cerasoli B, Annibali V et al. Altered intestinal permeability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : A pilot study. *Mult Scler* 2016.
45. Nouri M, Bredberg A, Westrom B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of autoreactive T cells. *PLoS One* 2014 ; 9(9) :e106335.
46. Vaile JH, Meddings JB, Yacyshyn BR, Russell AS, Maksymowych WP. Bowel permeability and CD45RO expression on circulating CD20+ B cells in patients with ankylosing spondylitis and their relatives. *J Rheumatol* 1999 ; 26(1) :128-135.
47. Pals KL, Chang RT, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol* (1985) 1997 ; 82(2) :571-576.
48. Oktedalen O, Lunde OC, Opstad PK, Aabakken L, Kvernebo K. Changes in the gastrointestinal mucosa after long-distance running. *Scand J Gastroenterol* 1992 ; 27(4) :270-274.
49. Brock-Utne JG, Gaffin SL, Wells MT et al. Endotoxaemia in exhausted runners after a long-distance race. *S Afr Med J* 1988 ; 73(9) :533-536.
50. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr* 1996 ; 85(9) :1076-1079.
51. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 51(4) :418-424.
52. Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E et al. Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2015 ; 3 :12.
53. Varghese AK, Verdu EF, Bercik P et al. Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression. *Gastroenterology* 2006 ; 130(6) :1743-1753.
54. Panigrahi P, Gewolb IH, Bamford P, Horvath K. Role of glutamine in bacterial transcytosis and epithelial cell injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1997 ; 21(2) :75-80.
55. Foitzik T, Kruschewski M, Kroesen AJ, Hotz HG, Eibl G, Buhr HJ. Does glutamine reduce bacterial translocation ? A study in two animal models with impaired gut barrier. *Int J Colorectal Dis* 1999 ; 14(3) :143-149.



56. Beutheu S, Ouelaa W, Guerin C et al. Glutamine supplementation, but not combined glutamine and arginine supplementation, improves gut barrier function during chemotherapy-induced intestinal mucositis in rats. *Clin Nutr* 2014 ; 33(4) :694-701.
57. Chaudhry KK, Shukla PK, Mir H et al. Glutamine supplementation attenuates ethanol-induced disruption of apical junctional complexes in colonic epithelium and ameliorates gut barrier dysfunction and fatty liver in mice. *J Nutr Biochem* 2016 ; 27 :16-26.
58. Li N, Lewis P, Samuelson D, Liboni K, Neu J. Glutamine regulates Caco-2 cell tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004 ; 287(3) :G726-G733.
59. Benjamin J, Makharia G, Ahuja V et al. Glutamine and whey protein improve intestinal permeability and morphology in patients with Crohn's disease : a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57(4) :1000-1012.
60. Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000 ; 130(5S Suppl) :1374S-1377S.
61. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000 ; 130(5S Suppl) :1500S-1508S.
62. Finamore A, Massimi M, Conti DL, Mengheri E. Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells. *J Nutr* 2008 ; 138(9) :1664-1670.
63. Rodriguez P, Darmon N, Chappuis P et al. Intestinal paracellular permeability during malnutrition in guinea pigs : effect of high dietary zinc. *Gut* 1996 ; 39(3) :416-422.
64. Sturniolo GC, Di Leo V, Ferronato A, D'Odorico A, D'Inca R. Zinc supplementation tightens «leaky gut» in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001 ; 7(2) :94-98.
65. Sturniolo GC, Fries W, Mazzon E, Di Leo V, Barollo M, D'Inca R. Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. *J Lab Clin Med* 2002 ; 139(5) :311-315.
66. Kazimierczak W, Maslinski C. The mechanism of the inhibitory action of zinc on histamine release from mast cells by compound 48-80. *Agents Actions* 1974 ; 4(3) :203-204.
67. Marone G, Findlay SR, Lichtenstein LM. Modulation of histamine release from human basophils in vitro by physiological concentrations of zinc. *J Pharmacol Exp Ther* 1981 ; 217(2) :292-298.
68. Guerrier G, Veysseyre C, Nourian A, Graveriau D, Carron R. Inhibition in vitro par le gluconate de zinc de la dégranulation des basophiles humains sensibilisés au pollen des graminées. *Rev Fr Allergol* 1987 ; 27(1) :1-5.
69. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000 ; 130(5S Suppl) :1447S-1454S.
70. Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens L, Malvy D. Chimie des flavonoïdes du thé. *Cah Nutr Diét* 2000 ; 35(Suppl. 1) :13-21.
71. Suzuki T, Hara H. Role of flavonoids in intestinal tight junction regulation. *J Nutr Biochem* 2011 ; 22(5) :401-408.
72. Watson JL, Ansari S, Cameron H, Wang A, Akhtar M, McKay DM. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate blocks epithelial barrier dysfunction provoked by IFN-gamma but not by IL-4. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004 ; 287(5) :G954-G961.
73. Suzuki T, Hara H. Quercetin enhances intestinal barrier function through the assembly of zonula [corrected] occludens-2, occludin, and claudin-1 and the expression of claudin-4 in Caco-2 cells. *J Nutr* 2009 ; 139(5) :965-974.
74. Byrav DS, Medhi B, Vaiphei K, Chakrabarti A, Khanduja KL. Comparative evaluation of different doses of green tea extract alone and in combination with sulfasalazine in experimentally induced inflammatory bowel disease in rats. *Dig Dis Sci* 2011 ; 56(5) :1369-1378.
75. Yang F, de Villiers WJ, McClain CJ, Varilek GW. Green tea polyphenols block endotoxin-induced tumor necrosis factor-production and lethality in a murine model. *J Nutr* 1998 ; 128(12) :2334-2340.
76. Lin YL, Lin JK. (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks the induction of nitric oxide synthase by down-regulating lipopolysaccharide-induced activity of transcription factor nuclear factor-kappaB. *Mol Pharmacol* 1997 ; 52(3) :465-472.
77. Toyoda M, Tanaka K, Hoshino K, Akiyama H, Tanimura A, Saito Y. Profiles of potentially antiallergic flavonoids in 27 kinds of health tea and green tea infusions. *J Agric Food Chem* 1997 ; 45(7) :2561-2564.
78. Matsuo N, Yamada K, Yamashita K, Shoji K, Mori M, Sugano M. Inhibitory effect of tea polyphenols on histamine and leukotriene B4 release from rat peritoneal exudate cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1996 ; 32(6) :340-344.
79. Sano M, Suzuki M, Miyase T, Yoshino K, Maeda-Yamamoto M. Novel antiallergic catechin derivatives isolated from oolong tea. *J Agric Food Chem* 1999 ; 47(5) :1906-1910.
80. Middleton E, Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol* 1998 ; 439 :175-182.
81. Middleton E, Jr., Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells : implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000 ; 52(4) :673-751.
82. Katiyar SK, Agarwal R, Wood GS, Mukhtar H. Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-caused tumor promotion in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated SENCAR mouse skin by a polyphenolic fraction isolated from green tea. *Cancer Res* 1992 ; 52(24) :6890-6897.

Références bibliographiques

83. Hong J, Smith TJ, Ho CT, August DA, Yang CS. Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. *Biochem Pharmacol* 2001 ; 62(9) :1175-1183.
84. AFSSA. Effets des prébiotiques et probiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. 2005.
85. Roberfroid M. Aliments fonctionnels. Tec & Doc ; 2002.
86. van de Wiele T., Boon N, Possemiers S, Jacobs H, Verstraete W. Inulin-type fructans of longer degree of polymerization exert more pronounced in vitro prebiotic effects. *J Appl Microbiol* 2007 ; 102(2) :452-460.
87. Ferreira TM, Leonel AJ, Melo MA et al. Oral supplementation of butyrate reduces mucositis and intestinal permeability associated with 5-Fluorouracil administration. *Lipids* 2012 ; 47(7) :669-678.
88. Wang HB, Wang PY, Wang X, Wan YL, Liu YC. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57(12) :3126-3135.
89. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 2009 ; 139(9) :1619-1625.
90. Bassaganya-Riera J, DiGuardo M, Viladomiu M et al. Soluble fibers and resistant starch ameliorate disease activity in interleukin-10-deficient mice with inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2011 ; 141(7) :1318-1325.
91. Pouillart PR, Depeint F, Abdelnour A et al. Nutriose, a prebiotic low-digestible carbohydrate, stimulates gut mucosal immunity and prevents TNBS-induced colitis in piglets. *Inflamm Bowel Dis* 2010 ; 16(5) :783-794.
92. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45(5) :621-627.
93. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006 ; 55(3) :348-355.
94. Casellas F, Borrueal N, Torrejon A et al. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25(9) :1061-1067.
95. Delzenne N. La modulation du microbiote par les prébiotiques est-elle possible ? *Pratiques en nutrition* 2015 ; 43 :17-18.
96. Cani PD. Microbiote intestinal et obésité : la boîte de Pandore ? *Méd Clin* 2010 ; 45 :37-41.
97. Nebot-Vivinus M, Harkat C, Bziouche H et al. Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20(22) :6832-6843.
98. Holowacz S, Guigné C, Chêne G et al. Probiotic supplementation reduced obesity, insulin resistance and gene expression modulating inflammation in gut and adipose tissues of mice fed a high-fat diet. *Pharmanutrition* 2015 ; 3 :101-107.
99. Quadro L, Gamble MV, Vogel S et al. Retinol and retinol-binding protein : gut integrity and circulating immunoglobulins. *J Infect Dis* 2000 ; 182 Suppl 1 :S97-S102.
100. Thurnham DI, Northrop-Clewes CA, McCullough FS, Das BS, Lunn PG. Innate immunity, gut integrity, and vitamin A in Gambian and Indian infants. *J Infect Dis* 2000 ; 182 Suppl 1 :S23-S28.
101. Osanai M, Nishikiori N, Murata M, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Cellular retinoic acid bioavailability determines epithelial integrity : Role of retinoic acid receptor alpha agonists in colitis. *Mol Pharmacol* 2007 ; 71(1) :250-258.
102. Maciel AA, Oria RB, Braga-Neto MB et al. Role of retinol in protecting epithelial cell damage induced by *Clostridium difficile* toxin A. *Toxicol* 2007 ; 50(8) :1027-1040.

