



HAL
open science

L'intérêt de la glutamine dans la prise en charge de l'hyperméabilité intestinale en pratique officinale

Élisa Hugues

► **To cite this version:**

Élisa Hugues. L'intérêt de la glutamine dans la prise en charge de l'hyperméabilité intestinale en pratique officinale. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04157725

HAL Id: dumas-04157725

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04157725v1>

Submitted on 10 Jul 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 30 JUIN 2023

PAR

MME HUGUES Elisa

Née le 24 mars 1997 à Martigues

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**L'INTERET DE LA GLUTAMINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE
L'HYPERPERMEABILITE INTESTINALE EN PRATIQUE OFFICINALE**

JURY :

Président : Pr PICCERELLE Philippe

Membres : Dr WOLFF Estelle

Dr Perelli Sébastien

Dr Nouali Magda

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : M. Jean-Paul BORG

Vice-Doyens : Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD

Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Sylvie BUREAU

Chef de Cabinet : Mme Manon BONIFAY

Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

Remerciements

A mes jurys,

A Monsieur le Professeur Philippe Piccerelle, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger à ma thèse et de présider mon jury, je vous adresse mes sincères remerciements.

A Mme le Docteur Estelle Wolff, merci pour avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour votre patience, tous vos conseils, votre implication, pour tout ce temps que vous m'avez accordé, mais aussi de votre gentillesse et votre soutien qui ont énormément compté pour moi.

A Mr le Docteur Perelli Sébastien, merci d'être là pour moi en ce jour si important, sache que cela compte beaucoup pour moi, merci pour ta gentillesse et pour les moments partagés. J'espère qu'il y en aura encore bien d'autres.

A Mme le Docteur Nouali Magda, merci pour ton amitié, ta gentillesse, ton soutien infaillible, merci de m'avoir permis de finir ce travail dans les meilleures conditions, pour tes mots et tes encouragements si précieux, pour tout ce que tu as fait pour moi. Je te remercie du fond du cœur et je sais que ce n'est que le début.

A ma famille,

A mes parents chéris, merci de m'avoir soutenu durant toutes mes études, d'avoir mis toutes les chances de mon côté pour que je puisse trouver ma voie et réussir. Merci d'avoir toujours cru en moi, merci pour les conseils, les relectures (pas seulement de cette thèse), les encouragements constants, et vos innombrables et indispensables tentatives de me « déstresser », je sais que c'est un travail de longue haleine (travail qui n'est probablement pas fini, je vous rassure). Cette fois ça y est, je ne vous appellerai plus à 7H50 du matin pour que vous me rassuriez avant un examen. Tant pis, je trouverai toujours autre chose promis.

A mon grand frère, merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir toujours soutenue, merci pour tout ce que tu m'as transmis, tous les moments passés tout les deux, les longues discussions, les après-midis, toutes ces choses qui font que je suis la plus chanceuse de t'avoir comme grand frère.

A Dodo et Christian, ma tata/marraine et mon oncle préféré, merci de toujours penser à moi, de me faire tant rire, d'être là pour moi, et bien évidemment de toujours penser à me rapporter du fromage, ce n'est pas un détail, et ça a été déterminant pour mon moral ces derniers mois et donc l'écriture de cette thèse.

A Océane, ma meilleure amie, mais tellement plus que ça. Merci d'être là pour moi dans toutes les situations, sans exception, dans le bon comme dans le mauvais, de m'avoir soutenue et protégée et cela depuis des années. Je ne saurais pas comment j'aurais fait sans toi, je ne pense pas savoir faire sans toi de toute façon. Je pourrais écrire un livre entier sur notre amitié qui m'est si spéciale, tu es irremplaçable, en résumé « tant que l'on est toutes les deux, tout ira bien ».

Je vous aime de tout mon cœur.

A Niko, mon chat, qui me supporte littéralement dans tous les sens du terme tous les jours, depuis la fin de ces études et durant la longue écriture de cette thèse, mais aussi dans notre vie de tous les jours. Merci pour ton amour et ton soutien, ta gentillesse, ta patience, merci de toujours m'écouter, d'être toujours là pour moi et de me comprendre. A tous nos moments partagés et à ceux qu'ils nous restent à vivre. Je t'aime.

A mes ami(e)s,

Merci à mes amis d'avant la pharma, **Arthur, Yohan, Téo, Quentin, Marie**, qui m'ont soutenu et écouté râler pendant ces longues années, qui m'ont fait rire, avec qui j'ai partagé des moments que je n'oublierai jamais. Ce n'est pas près d'être fini.

Merci, à **Gaëlle**, qui même de loin, est toujours présente, avec sa bonne humeur et ses bêtises (pour être polie), son soutien et ses encouragements, merci pour tout, j'espère te garder toujours auprès de moi (métaphoriquement du coup, merci la Belgique).

Merci à mes amis rencontrés à la fac (et même à la prépa pour certaines), ceux avec qui j'ai partagé toutes ces années si spéciales, merci à Jérémy, Ilona ma petite binôme, Manon, Ilona S, et tous les autres avec qui j'ai partagé tant de bons moments au cours de ces années.

Merci à **Alexandra**, les révisions comme les cours sans toi ça aurait été très compliqué sur beaucoup de points, on s'est rassurées mutuellement et on en avait besoin. Merci pour ton soutien

et tes conseils sur quasiment toutes les étapes nécessaires à la préparation de cette thèse, j'aurais été très paumée sans toi. Merci d'être toi.

Merci à **Marie-Charlotte**, je peux toujours compter sur toi, on se comprend, tu es une amie fidèle et précieuse, toujours au rendez-vous, j'ai beaucoup de chance de t'avoir. Merci pour tes conseils, et pour la préparation de cet oral aussi.

Merci les filles pour tous les moments après la fac aussi, toutes les soirées entre girls, la joie, les fous rires, les vacances, les bons moments, et pour avoir été là pour moi tout du long. Ça a été des belles années et c'est grâce à vous.

Merci aussi à ma **Nadou**, qui en si peu de temps a pris une très grande place dans mon cœur, mon binôme de la pharmacie, merci vraiment pour tout.

Je vous aime tous très fort.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES FIGURES :.....	16
LISTE DES TABLEAUX :.....	17
LISTE DES ABREVIATIONS :.....	17
INTRODUCTION.....	20
CHAPITRE 1 : PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTESTIN.....	22
PARTIE 1 : ANATOMIE.....	22
1. Morphologie externe.....	22
2. Vascularisation.....	23
3. Innervation.....	25
a. Innervation du Duodénum :.....	26
b. Innervation du jéjunum et de l'iléon :.....	26
PARTIE 2 : HISTOLOGIE.....	27
1. Structure histologique commune :.....	27
2. Particularités histologiques inhérentes à l'intestin grêle.....	28
PARTIE 3 : PHYSIOLOGIE.....	33
1. Notion de barrière intestinale :.....	33
2. Composition de la barrière intestinale.....	33
3. Le système immunitaire intestinal.....	37
a. Immunité innée.....	37
b. Immunité acquise.....	38
4. Un autre acteur de la barrière intestinale : le microbiote.....	39
5. Voies d'absorption des nutriments et régulations de la perméabilité intestinale.....	42
a. La "voie de fuite" ou "leak pathway".....	43

b. Le récepteur GP-BAR1	43
c. La zonuline	43
d. Autres acteurs	44
PARTIE 4 : HYPERPERMEABILITE INTESTINALE	45
1. Définition du terme.....	45
2. Etiologie et facteurs	45
a. Impact du régime alimentaire.....	46
b. Les médicaments.....	48
c. Stress et anxiété.....	49
d. Insomnies, manque de sommeil.....	49
e. Autres facteurs.....	50
3. Mesure et estimation de la perméabilité et de l'intégrité intestinale	50
a. In vivo.....	51
b. Ex vivo	53
c. Biopsies :.....	54
PARTIE 5 : CONSEQUENCES POTENTIELLES SUR L'ORGANISME ET CORRELATIONS CLINIQUES.....	55
1. Corrélation entre hyperperméabilité et pathologies digestives, métaboliques et hépatiques	55
a. La dénutrition	55
b. Maladies inflammatoires chroniques intestinales.....	55
c. Maladie cœliaque.....	56
d. Cirrhose décompensée	56
e. Obésité.....	56

2. Corrélations potentielles entre hyperperméabilité intestinale et pathologies extra-digestives.....	56
a. Maladie de Parkinson, Alzheimer, sclérose en plaques.....	56
b. Troubles psychiatriques	57
c. Autres pathologies (voir tableau ci-dessous) :	58
3. Symptômes cliniques et suspicions	59
CHAPITRE 2 : INTERET DE LA GLUTAMINE	60
PARTIE 1 : LA GLUTAMINE.....	60
1. Synthèse, Structure, et métabolisme.....	60
a. Source et synthèse de la glutamine.....	60
b. Structure de la glutamine	61
c. Métabolisme et rôles de la glutamine.....	61
2. Epuisement des stocks de glutamine et potentielles conséquences	63
PARTIE 2 : LA GLUTAMINE ET L'INTESTIN	63
PARTIE 3 : SUPPLEMENTATIONS EN GLUTAMINE ET ETUDES DE SES POTENTIELS EFFETS SUR LA PERMEABILITE INTESTINALE	65
1. Etudes menées chez l'Homme.....	65
a. Etudes sur les effets de la glutamine seule ou associée au zinc et la vitamine A sur la croissance, la fonction de barrière intestinale chez des enfants d'un bidonville au Brésil..	65
b. Perte de poids et fonction de la barrière intestinale chez des enfants supplémentés par voie entérale avec une solution enrichie en alanyl-glutamine	67
3. Etudes menées in vitro et chez l'animal	67
a. L'alanyl-glutamine protège la barrière intestinale contre les conséquences d'une activité physique intense chez des rats entraînés.....	67
b. La supplémentation en glutamine restaure la fonction de barrière intestinale dans un modèle murin d'anorexie.....	68

c. L'alanyl-glutamine augmente l'intégrité des jonctions serrées au niveau de l'épithélium intestinal	69
4. Glutamine et inflammation dans l'intestin	70
CHAPITRE 3 : STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE ET CONSEILS AU PATIENT	71
PARTIE 1 : CIBLER LES PATIENTS	71
1. Reconnaître les potentiels signes cliniques	71
2. Faire le lien avec les traitements chroniques, questionner sur les pathologies chroniques, l'hygiène et le mode de vie	71
PARTIE 2 : ABORDER ET EXPLIQUER L'HYPERPERMEABILITE INTESTINALE	73
1. Schématiser et vulgariser pour une meilleure compréhension	73
2. Aborder le concept de l'écosystème intestinal	76
PARTIE 3 : TRAITER L'HYPERPERMEABILITE INTESTINALE	77
1. Eléments accompagnant la glutamine dans les produits disponibles en officine	77
2. Règles hygiéno-diététiques	79
PARTIE 4 : PROBIOTIQUES, PREBIOTIQUES, ET POST-BIOTIQUES	81
1. Prébiotiques	81
2. Probiotiques	82
3. Post-biotiques	84
CONCLUSION :	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	88
ANNEXES :	98

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Anatomie générale du tube digestif	22
Figure 2: Approvisionnement en sang artériel de l'intestin grêle et du côlon supérieur d'après (3)	24
Figure 3: Réseau capillaire et chylifère dans les villosités intestinales (6)	25
Figure 4: Le système nerveux entérique (7)	26
Figure 5: Innervation sympathique et parasympathique du tube digestif	26
Figure 6: Structure de la paroi digestive, Carole Fumat (6)	28
Figure 7: Vue d'ensemble de la paroi de l'intestin grêle, schéma adapté (9)	28
Figure 8: Villosités et microvillosités (5)	29
Figure 9: Structure de la paroi de l'intestin grêle. (3)	31
Figure 10: Plis circulaires et plaque de Peyer (7)	32
Figure 11: Effecteurs physiques et chimiques de la barrière intestinale (10)	37
Figure 12: Transcytose des IgA (20)	38
Figure 13: Composition et densité du microbiote intestinal, augmentant de la bouche au côlon (densité la plus forte) (21)	40
Figure 14: Les fonctions du microbiote envers l'hôte, d'après l'illustration de Carole Fumat dans « Les fondamentaux de la pathologie digestive » (27)	41
Figure 15: Absorption des nutriments et translocation des composants bactériens (12)	42
Figure 16: Les différentes voies d'activation d'EGFR par la zonuline (33)	44
Figure 17: effets de la consommation de fibres versus un apport élevé en lipides (40)	46
Figure 18: Effets des acides biliaires, émulsifiants, éthanol et sucres sur la barrière intestinale (44)	48
Figure 19: taux de zonuline (56)	53
Figure 20: Représentation schématique d'une chambre d'Ussing (63)	54
Figure 21: Structure de la L-Glutamine	61
Figure 22: Différentes utilisation de la glutamine dans les cellules de mammifères (81)	62
Figure 23: Flyer sur l'hyperperméabilité intestinale destiné aux patients	75
Figure 24: L'écosystème intestinal, schéma destiné au patient	76

Figure 25: Mécanismes d'action des symbiotiques et leurs effets, d'après l'article "Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health"(110)	84
---	----

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Les sécrétions de l'intestin grêle, tableau adapté du livre Physiologie humaine et physiopathologie (14).....	35
Tableau 2: molécules permettant d'estimer la perméabilité intestinale, adapté (34).....	52
Tableau 3:Pathologies où l'on observe une hyperperméabilité intestinale.....	58
Tableau 4: Critères de sélection des probiotiques, traduits de l'anglais à partir de l'article « Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health » (110,122,123).....	98
Tableau 5: Les probiotiques utilisés en nutrition chez l'Homme, tableau traduit de l'anglais et tiré de l'article "« Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health » (126)	99

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADAM : A Disintegrin And Metalloprotease

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AJ : Adherens Junction ATP : Adénosine Triphosphate

AMPK : 5' Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase

ATP : Adénosine triphosphate

CaMKK2 : Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase 2

CNCM : Collection Nationale de Cultures de Microorganismes

CXCL10 : C-X-C motif chemokine ligand 10

CXCR3 : C-X-C Motif Chemokine Receptor 3

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

FOS : Fructo-Oligosaccharides

FXR : Farnesoid X receptor

GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue

GLP-2 : Glucagon-Like Peptide-2

GLUT 2 : Transporteur de glucose 2

GLUT 5 : Transporteur de glucose 5

GOS : Galacto-Oligosaccharide

GP-BAR1 : G Protein Bile Acid Receptor 1, aussi connu sous le nom TGR5

HAS : Haute autorité de santé

IgA : Immunoglobuline A

JAM : Junctional Adhesion Molecule

MMPs : Matrix Metalloproteinases

PAMP : Pathogen-Associated Molecular Pattern

PAR2 : Protease Activated Receptor 2

PEG : Polyéthylène Glycol

PNNS4 : Programme National Nutrition Santé

Pro-HB-EGF : Membrane-Anchored Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor

SCFAs : Short-chain fatty acids

SGLT1 : Sodium-Glucose-Linked-Transporter 1

TJ : Tight Junction

TLR : Toll Like Receptor

VLDL : Very Low Density Lipoproteins

XOS : Xylo-Oligosaccharides

ZO : Zonula Occludens

INTRODUCTION

Depuis quelques années déjà, les études et la littérature se penchent de plus en plus sur la place que tient notre intestin au sein de notre organisme. Autrefois réduit à son rôle dans la digestion et l'absorption des nutriments, nous devons le considérer de nos jours, non pas comme un organe isolé mais comme un véritable écosystème dynamique formé par le trio intestin-microbiote-système immunitaire, aidé par le système nerveux entérique. Ces trois acteurs coopèrent en permanence via de multiples voies de communication afin de réguler et maintenir l'équilibre parfait au niveau de la barrière intestinale. Le fonctionnement de cette barrière unique en son genre est particulier : en effet elle doit être à la fois « perméable » pour permettre le passage de nutriments et de molécules, mais elle doit aussi faire efficacement barrage aux potentiels pathogènes et toxiques auxquels elle est quotidiennement exposée.

Etant, par sa taille et ses caractéristiques, la première interface avec le monde extérieur, l'intégrité de la barrière intestinale peut-être mise à mal, malgré les nombreuses lignes de défense mises en place.

Notre rythme de vie, notre alimentation, certaines pathologies et médicaments font partie d'une longue liste d'éléments pouvant mener à un état d'« hyperperméabilité intestinale ». Cette hyperperméabilité intestinale est impliquée dans de nombreux processus inflammatoires et immunologiques. Une multitude d'études tendent à dire que cet état serait impliqué dans des pathologies inflammatoires, auto-immunes, ou encore des allergies alimentaires ...

Chaque problème appelant à une solution, la glutamine a été et est toujours un sujet de recherche pour ses potentielles aptitudes à « réparer » la barrière intestinale, le but étant de retourner à un état de perméabilité fonctionnel. Ces recherches sur les bénéfices de ce micronutriment originellement non essentiel, portent sur un spectre très large de patients (grands brûlés, dénutrition, anorexie, résistance à l'insuline, pathologies touchant la sphère intestinale...).

En officine, les compléments alimentaires, et notamment la micronutrition parfois couplée à la phytothérapie, sont en plein essor. De nombreux laboratoires proposent une gamme complète destinée au bien-être intestinal. Malgré le fait que les probiotiques soient maintenant beaucoup plus connus du grand public, leur intérêt reste moindre s'ils sont consommés alors que la barrière

intestinale est dysfonctionnelle. Il nous faut donc savoir repérer les patients qui pourraient bénéficier d'un complément visant à rétablir une perméabilité intestinale fonctionnelle, mais aussi savoir leur expliquer ce syndrome, et leur exposer les bénéfices d'une cure visant à le combattre.

CHAPITRE 1 : PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTESTIN

PARTIE 1 : ANATOMIE

1. Morphologie externe

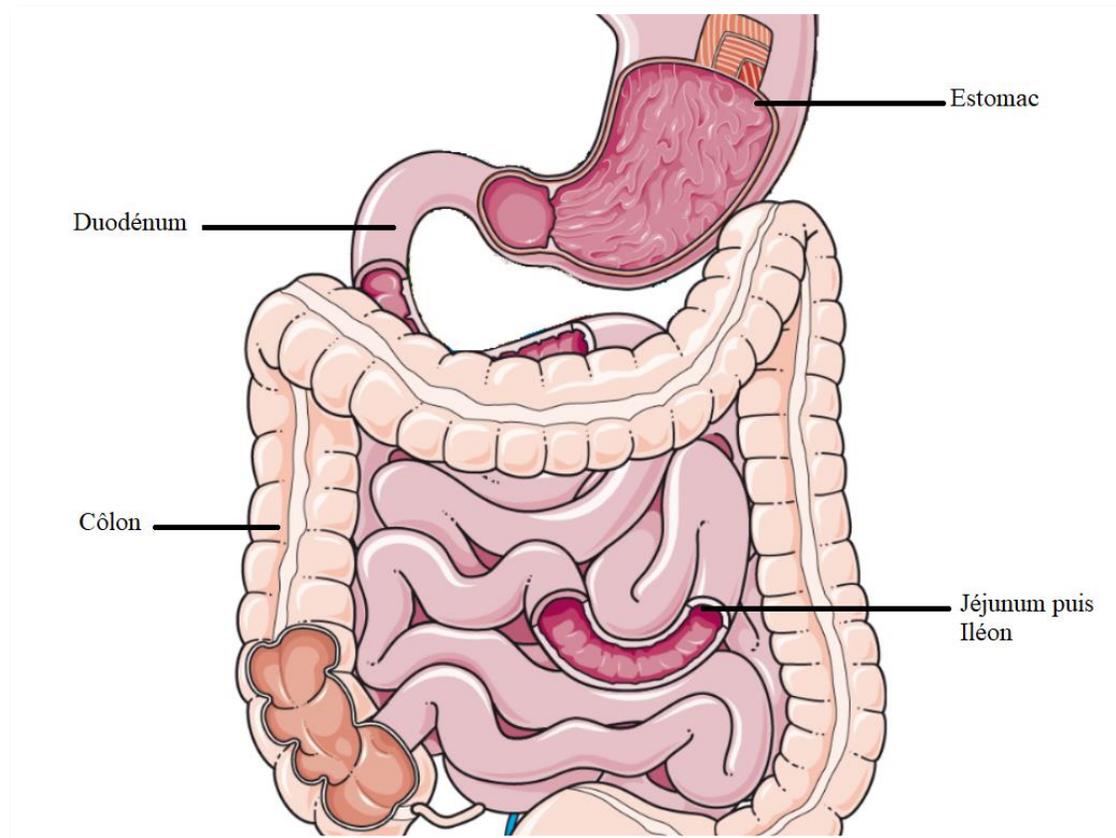


Figure 1: Anatomie générale du tube digestif, image réalisée à partir de <https://smart.servier.com/>

Principal site d'absorption et de digestion, l'intestin grêle mesure environ quatre mètres de long, et 2,5 cm de diamètre, ces mesures sont variables en fonction de l'individu, de la technique de mesure utilisée et du tissu. Il s'agit d'un tube composé de trois segments : le duodénum, le jéjunum, et l'iléon (voir Figure 1). Le côlon est aussi appelé gros intestin en comparaison avec l'intestin grêle que l'on nomme « petit intestin ».

Le duodénum mesure en moyenne entre 20 et 25 cm de long et prend la forme d'un arc où vient se loger la tête du pancréas. C'est dans cette partie de l'intestin grêle que vont se déverser le chyme produit par l'estomac, le suc pancréatique et la bile.

Le duodénum comprend quatre parties (D1, D2, D3, D4), dont la dernière se termine par l'angle duodénojéjunal qui se continue par la première anse du jéjunum.(1-3)

Le jéjunum mesure approximativement 1,5m de long et le dernier segment, l'iléon 2,5 mètres environ. La frontière anatomique entre le jéjunum et l'iléon n'est pas clairement définie. A eux deux, leur longueur peut aller de 4 à 8 mètres. Au niveau du jéjunum, nous pouvons noter la présence de nombreux replis appelés valvules conniventes.(2-4)

2. Vascularisation

L'intestin est largement irrigué en vaisseaux sanguins, par le biais de l'artère hépatique pour le duodénum et par l'artère mésentérique supérieure pour le jéjunum et l'iléon (voir Figure 2). Le débit sanguin intestinal représente 10% du débit cardiaque, hors période de digestion. Lors de la digestion, ce débit peut augmenter jusqu'à quatre fois le débit de repos.(5)

Les veines mésentériques s'occupent du drainage, avant de rejoindre la veine porte.(5)

Cette vascularisation se prolonge par un important réseau capillaire dans les villosités, accompagnée de vaisseaux lymphatiques intestinaux, appelés le chylifère (voir Figure 3).

Ensemble, ils vont drainer les nutriments préalablement absorbés par les entérocytes en direction de la veine porte et du canal thoracique.

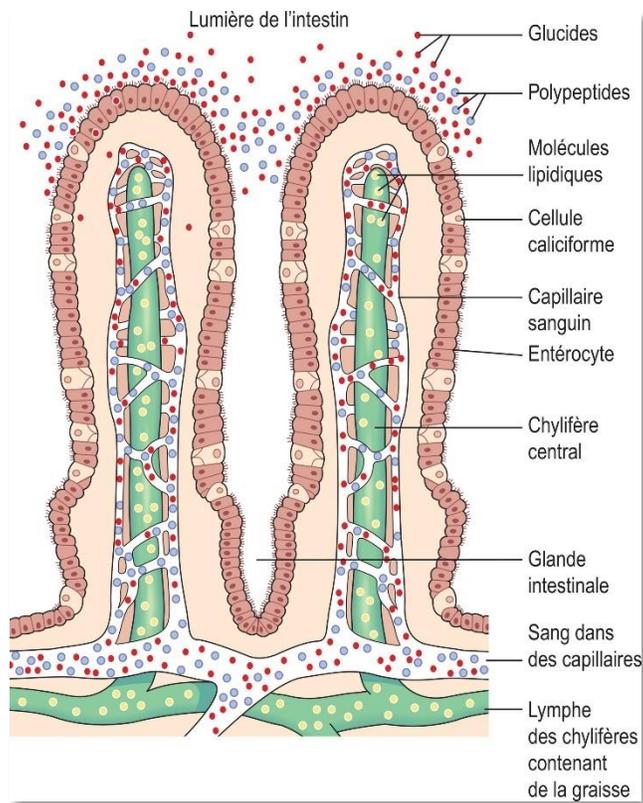


Figure 3: Réseau capillaire et chylifère dans les villosités intestinales (6)

3. Innervation

L'intestin est innervé par deux réseaux : un réseau intrinsèque appelé le système nerveux entérique (voir Figure 4), et un réseau extrinsèque assuré par le plexus cœliaque et le plexus mésentérique supérieur (voir Figure 5).

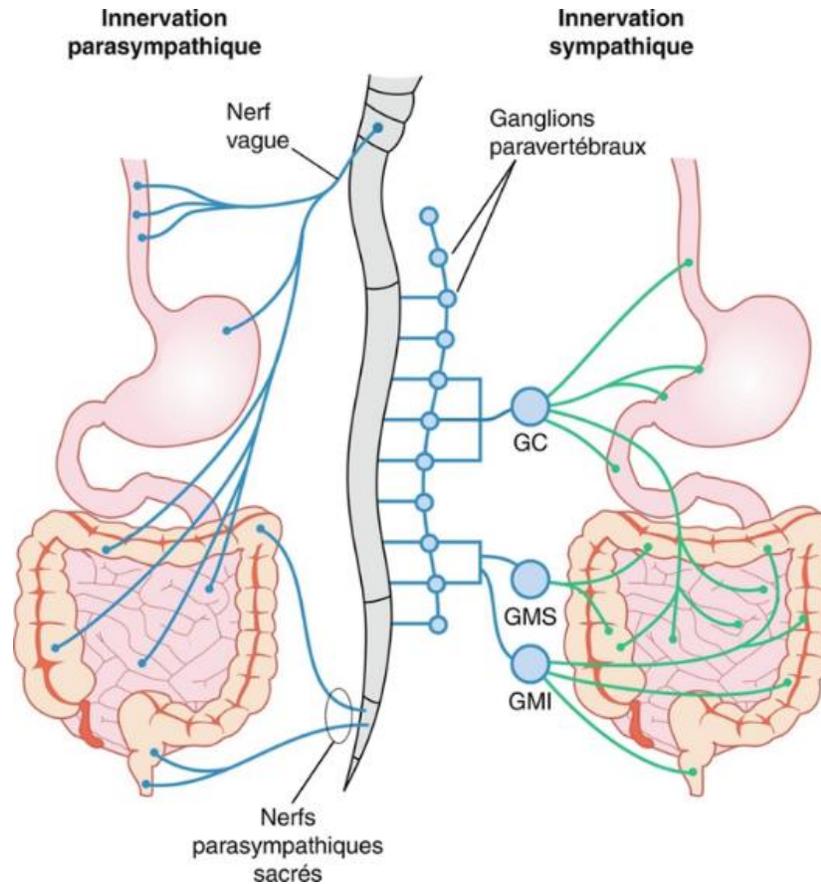


Figure 4: Innervation sympathique et parasympathique du tube digestif

*A gauche : l'innervation parasympathique provenant des sorties cervicales et sacrées.
A droite : l'innervation sympathique qui atteint l'estomac et l'intestin grêle via les fibres postganglionnaires du ganglion cœliaque (GC).(2)*

a. Innervation du Duodénum :

Le plexus cœliaque assure l'innervation dans le duodénum. Cette innervation est végétative et on distingue les afférences parasympathiques sécrétoires et les afférences sympathiques nociceptives.
(1)

b. Innervation du jéjunum et de l'iléon :

L'innervation intrinsèque (entérique) comprend le plexus sous muqueux de Meissner et le plexus myentérique d'Auerbach, qui assure la régulation du fonctionnement du tractus digestif (voir

Figure 4). Le plexus de Meissner régule la sécrétion des glandes gastriques, tandis que le plexus d'Auerbach régule la motilité.

S'ajoute à cela l'innervation extrinsèque (sympathique avec le nerf vague et parasympathique avec le ganglion cœliaque), qui contrôle l'innervation intrinsèque (voir Figure 5). (4,5)

L'innervation sympathique diminue les contractions, tandis que le parasympathique les augmente. Par exemple, si l'innervation sympathique est fortement stimulée, la motilité de l'intestin peut être complètement inhibée. (2)

L'innervation intrinsèque comprend la régulation des activités du tractus digestif par un système autonome de neurones moteurs et sensitifs (le système nerveux entérique). (4)

PARTIE 2 : HISTOLOGIE

1. Structure histologique commune :

Le tube digestif, de l'œsophage à l'anus, a une structure histologique commune avec quatre couches distinctes. Cependant, il existe des différences importantes dans le calibre et la structure de la muqueuse selon le segment du tube digestif (voir Figure 6). (6)

Les quatre couches, en partant de la lumière du tube digestif, sont :

- **La muqueuse** qui comprend l'épithélium, le chorion (ou *lamina propria*) et la musculaire muqueuse (ou *muscularis mucosae*, propre au tube digestif). L'épithélium est un épithélium de revêtement composé de cellules qui se juxtaposent et se connectent. Il existe une membrane basale à la jonction de l'épithélium et du chorion, le chorion correspondant à un tissu conjonctif lâche. La muqueuse musculaire est composée de cellules musculaires lisses.
- **La sous-muqueuse** qui est le tissu conjonctif qui contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques. C'est dans cette sous-muqueuse que l'on trouve le plexus de Meissner.
- **La musculuse** qui est composée de différentes couches de cellules musculaires lisses. Dans la plupart des cas, il existe deux couches épaisses avec des orientations différentes des cellules musculaires lisses (couche circulaire interne et couche longitudinale externe). Entre les deux

couches musculaires se trouvent le plexus myentérique d'Auerbach et des cellules de Cajal (cellules qui contrôlent le rythme du péristaltisme).

- **L'adventice** qui est constitué de tissu conjonctif d'ordinaire riche en adipocytes. (6)

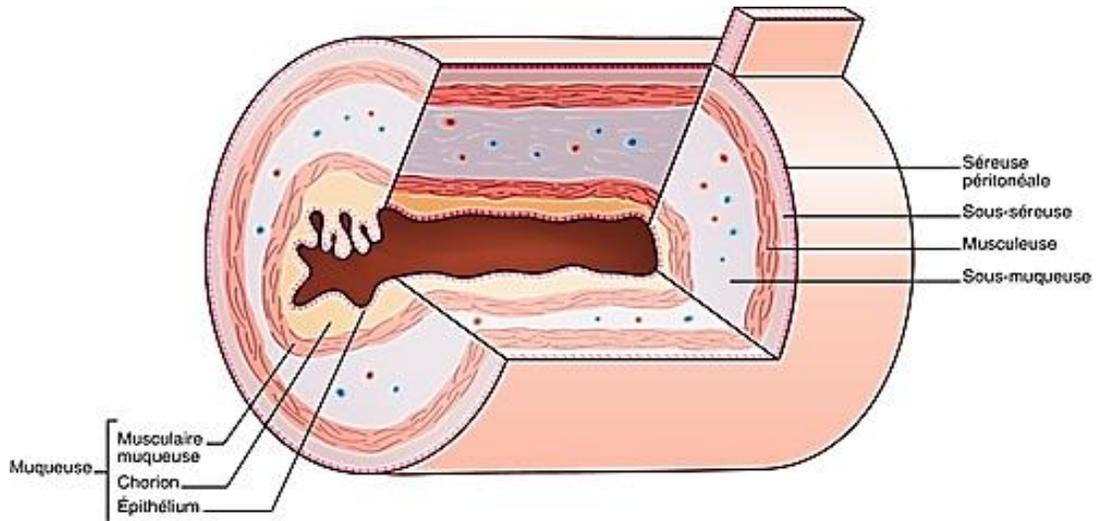


Figure 6: Structure de la paroi digestive, Carole Fumat (6)

2. Particularités histologiques inhérentes à l'intestin grêle

Malgré une structure histologique générale commune, il existe des singularités entre les différentes parties du tube digestif (voir Figure 7).

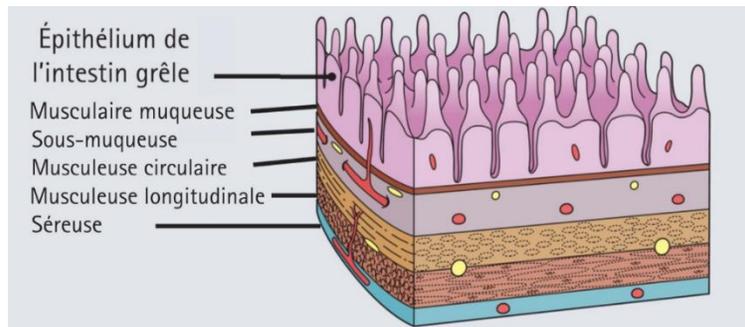


Figure 7: Vue d'ensemble de la paroi de l'intestin grêle, schéma adapté (9)

L'intestin grêle, par la structure de sa paroi et son étendue, possède une très grande surface d'absorption, que l'on estime entre 35 et 70 mètres carrés (équivalent à un terrain de badminton).(7)

Des plis circulaires couvrent la muqueuse et la sous-muqueuse du jéjunum, permettant le ralentissement du passage du chyme, afin d'obtenir des conditions de digestion puis d'absorption idéales (voir Figure 10).

Les valvules conniventes (soulèvement du chorion de la muqueuse), les villosités (prolongements en forme de doigts), les cryptes (glandes de Lieberkühn) et les microvillosités (constituant la bordure en brosse) forment de multiples dépressions qui permettent d'accroître considérablement cette surface et d'en faire un lieu parfaitement approprié à l'absorption.

La longueur des villosités varie de taille et de forme en fonction de leur localisation (entre 0,5 mm et 1,5 mm, larges au niveau du duodénum, minces et en forme de feuille dans le jéjunum, et plus courtes dans l'iléon).

Dans chaque villosité (voir Figure 8), on retrouve un chylifère connecté à la circulation lymphatique, des vaisseaux sanguins (artérioles et veinules).

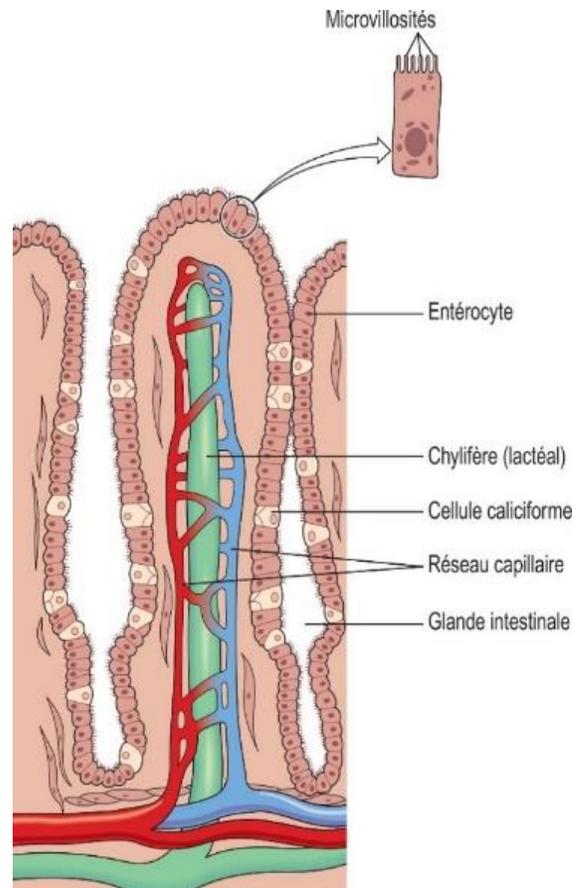


Figure 8: Villosités et microvillosités (5)

Elles sont formées d'entérocytes, des cellules épithéliales absorbantes, liés par leur pôle apical par des jonctions serrées. Leur surface muqueuse dispose d'une bordure en brosse, formée de microvillosités (1,0 μm de long et 0,1 μm de diamètre). Ces cellules épithéliales ont un turn-over très rapide de 5 à 6 jours. (2,3,5)

Dans la sous-muqueuse du duodénum, on peut trouver les glandes de Brünner. Elle joue un rôle de protection de la muqueuse, en produisant du mucus alcalin épais, qui va contrecarrer l'acidité du chyme. Ces glandes ne sont pas présentes dans le reste de l'intestin grêle (voir Figure 9 (d)). (3)

On trouve dans l'intestin grêle, en particulier dans le duodénum et le jéjunum, les cryptes de Lieberkühn. Ce sont des glandes tubulaires formées par l'épithélium de revêtement qui va venir s'étendre dans le chorion, formant une dépression d'une profondeur de 0,3 à 0,5 mm (voir Figure 9 (a)). (3)

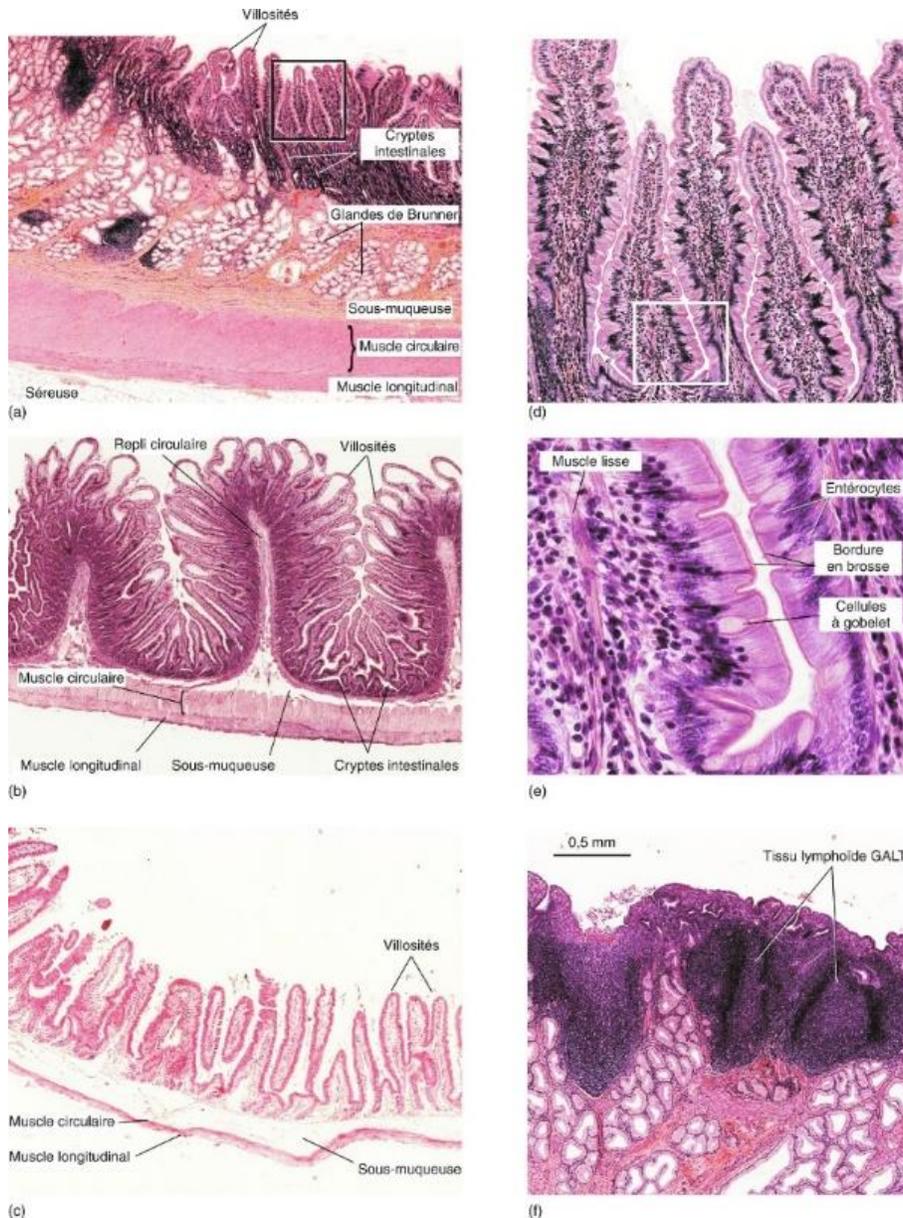


Figure 9: Structure de la paroi de l'intestin grêle. (a) Vue de faible puissance de la paroi duodénale ; la zone en surbrillance est montrée avec un grossissement supérieur en (d). Noter la présence des glandes de Brunner. (b) Vue de faible puissance de la paroi du jéjunum (avec plis circulaires caractéristiques permanente de la paroi jéjunale). Noter les vaisseaux de lait distendus des villosités (c) Vue de faible puissance de la paroi de l'iléon. (d) Vue plus puissante de la zone mise en surbrillance dans le panneau (a) pour montrer les détails des villosités duodénales. (e) Zone en surbrillance du panneau (d) à fort grossissement pour montrer la bordure en brosse et les cellules en gobelet (ou caliciformes). Des bandes de muscle lisse peuvent être vues longitudinalement au centre des villosités à gauche. (e) Vue de faible puissance d'une zone de la paroi duodénale occupée par du tissu lymphoïde (Noter l'absence de villosités). (3)

On retrouve différents types de cellules dans ces cryptes :

- Les cellules de Paneth qui sécrètent le lysozyme, et où l'on retrouve de nombreux lymphocytes T. (5)
- Des cellules souches non différenciées (multipotentes), qui viendront succéder aux entérocytes disparus. Ces cellules peuvent aussi se différencier en cellules entéro-endocrines, en cellules caliciformes, ou en cellules de Paneth (voir Figure 10). (5)

On note aussi la présence d'importants amas de nodules lymphatiques, réunis pour former les plaques de Peyer. Elles sont présentes au niveau de la paroi de l'iléon. On les désigne sous le nom de tissu lymphoïde associé à l'intestin ("gut-associated lymphoid tissue" ou GALT). (3,5)

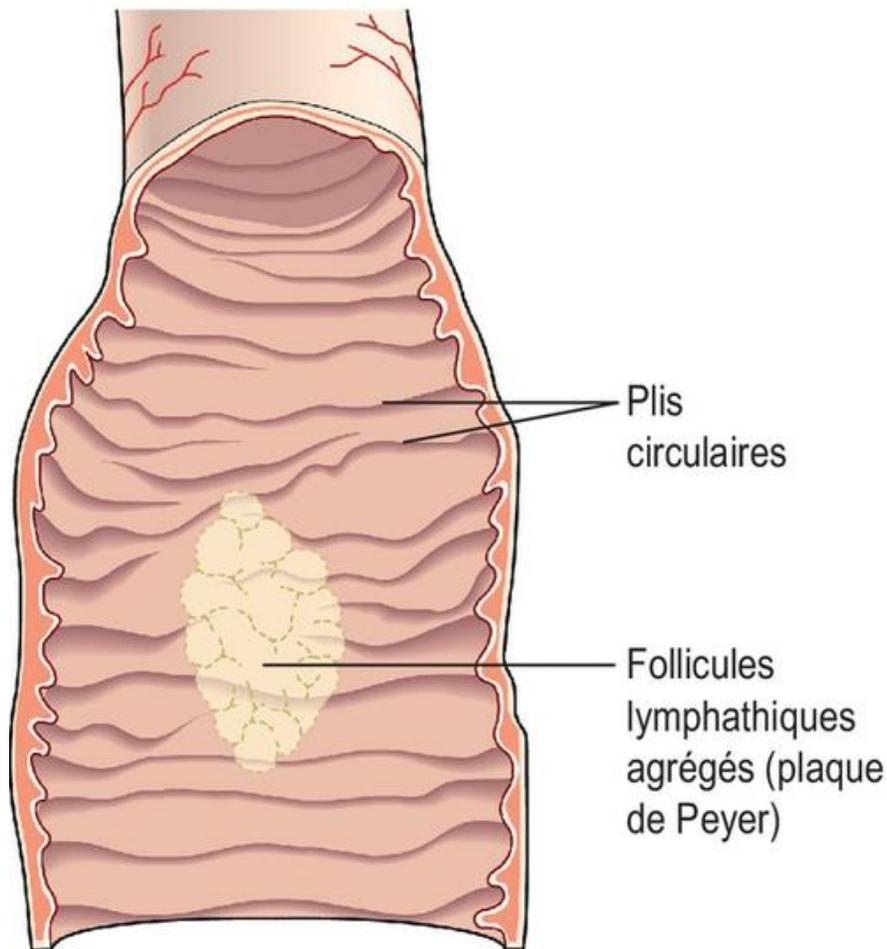


Figure 10: Plis circulaires et plaque de Peyer (7)

PARTIE 3 : PHYSIOLOGIE

1. Notion de barrière intestinale :

Avec une étendue de 400 mètres carrés environs, la barrière intestinale joue un rôle clef dans les échanges entre notre corps et notre environnement. Elle remplit plusieurs fonctions :

- Eviter la perte d'eau et d'électrolytes : lieu d'échanges permanents d'eau et d'électrolytes, par voie intercellulaire ou transcellulaire. Ces échanges sont bidirectionnels. (8)
- Eviter l'entrée d'antigènes et de micro-organismes, d'agents pathogènes.
- Permettre l'absorption de nutriments et de certaines molécules : environs 90% des nutriments. (9,10)
- Permettre une cohabitation avec le microbiote intestinal : afin d'éviter toute réaction inflammatoire sur le long terme (symbiose).

On distingue la notion de « barrière intestinale » de la notion de « perméabilité intestinale ».

La barrière intestinale est définie comme « une notion large incluant différents paramètres tels que la motricité, la couche de mucus, l'épithélium, l'immunité et le microbiote intestinal ». (10) Elle est composée « d'une barrière « physique », et d'une barrière dite « fonctionnelle » immunologique et/ou chimique. » (10)

La perméabilité intestinale est définie comme « la résultante de tous ces facteurs et correspond au passage sélectif d'eau, d'ions, de micro-organismes (notamment vivants), peptides bactériens ou de différentes molécules à travers la muqueuse intestinale. » (10)

On constate donc qu'il s'agit d'un système complexe, dépendant de nombreux facteurs, qui peut être exposé à de nombreux éléments potentiellement néfastes via sa superficie très importante.

2. Composition de la barrière intestinale

L'épithélium est composé par une monocouche de cellules épithéliales, reliées entre elles par des jonctions intercellulaires. Ces jonctions intercellulaires sont les jonctions serrées, les jonctions adhérentes et les desmosomes (voir Figure 11).

Les jonctions serrées contrôlent le flux d'eau, d'ions, et d'électrolytes dans l'espace paracellulaire. Ce sont des complexes protéiques présents au pôle apical des membranes des cellules. Parmi les protéines composant ces complexes, on retrouve les claudines, les occludines, les tricellulines, les molécules d'adhésion jonctionnelle (JAM) et les zonula occludens (ZO). Les claudines s'assurent du contrôle de la charge et de la taille des petites molécules (<10 Å) traversant l'espace paracellulaire. Comme les occludines, ce sont des protéines transmembranaires qui se rejoignent dans l'espace paracellulaire. L'endocytose des occludines peut permettre le passage des molécules de plus grande taille. Ces diffusions ne demandent pas d'énergie contrairement au transport via ZO. Les ZO se situent dans le cytoplasme et font le lien entre le cytosquelette d'actine et les protéines transmembranaires (claudines, occludines). Ce lien permet une régulation par le cytosquelette d'actine qui, par sa contraction transitoire, peut aussi permettre le passage de molécules plus imposantes, et sans tenir compte la charge de ces molécules. Cette voie est appelée le « leak pathway » ou ce qui se traduirait littéralement par « voie de fuite ». (11,12).

Les jonctions adhérentes, composées de cadhérines, jouent un rôle majeur dans la signalisation cellule-cellule.

Les desmosomes ancrent et stabilisent la cellule. (10,11)

La monocouche de cellules épithéliales est composée majoritairement d'entérocytes (>80%) dont le rôle majeur est l'absorption de nutriments (11). Le reste de la population cellulaire est représenté par d'autres cellules aux rôles variés mais tout aussi importants :

- Les cellules caliciformes qui vont sécréter des mucines au pôle luminal. Ces mucines vont s'organiser en une structure particulière en forme de filet que l'on appelle le mucus. Cette sécrétion peut être induite par le microbiote.
- Les cellules de Paneth se situent au fond des cryptes, et synthétisent et sécrètent des peptides bactéricides de façon spécifique (α -défensines, lysozyme). Ces substances peuvent provoquer

spécifiquement la lyse des bactéries. L' α -défensine par exemple, va former des pores dans la membrane des bactéries, conduisant à leur mort. (12,13)

- Les cellules entéro-endocrines, au niveau des villosités, qui sécrètent de nombreuses enzymes (voir Tableau 1).
- Les cellules souches multipotentes.

On rappelle que les glandes de Brünner, présentes uniquement dans le duodénum, sécrètent aussi un mucus enrichi en bicarbonates. Cette sécrétion est notamment stimulée par certaines enzymes produites par les cellules entéro-endocrines et par le nerf vague. (5,14)

Tableau 1: Les sécrétions de l'intestin grêle, tableau adapté du livre Physiologie humaine et physiopathologie (14)

Hormones de l'intestin grêle	
Hormones	Cellules d'origine
Cholécystokinine (CCK)	Cellules I des villosités
Motiline	Cellules M des villosités
Neurotensine	Cellules N des cryptes
Sécrétine	Cellules S des villosités
Sérotonine (5-HT)	Cellules entérochromaffines
Somatostatine	Cellules D des villosités
Produits de sécrétion de l'intestin grêle	
Produit de sécrétion	Source
Lysozyme	Cellules de Paneth des cryptes
Mucus (composé de mucines)	Cellules caliciformes des villosités
Liquide isotonique (1,5 L/jour)	Cryptes
Mucus alcalin	Glande de Brünner (exclusivement duodénum)

Au-dessus des cellules épithéliales se trouve d'abord une couche appelée « unstirred water layer » ou couche d'eau non agitée, puis une couche de mucus fin et adhérent exempt de micro-organismes, suivi d'une couche de mucus plus épais au contact du microbiote intestinal, comme développé dans la partie « Un autre acteur de la barrière intestinale : le microbiote », et enfin la lumière intestinale. (15,16)

Au pôle basal, dans le chorion ou lamina propria, se trouve le système immunitaire (voir Figure 11). 60 à 70% des cellules immunitaires de l'organisme sont localisées au niveau du tractus gastro-intestinal, ce qui en fait le premier organe lymphoïde. (13) On y retrouve :

- Le tissu lymphoïde associé au tube digestif, qui est, entre autres, le lieu de différenciation des lymphocytes B.
- Des lymphocytes B, qui une fois activés prolifèrent et sécrètent des IgA. Ces IgA empêchent la translocation des bactéries (passage de bactéries entières) et de leurs toxines dans le reste du corps. (12,13)
- Des plasmocytes,
- Des macrophages et des cellules dendritiques, qui vont servir de lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. (17)
- Des lymphocytes T régulateurs (dont Th17). Le microbiote favorise leur différenciation (11,16).
- Les lymphocytes intraépithéliaux ou IEL (intra-épithélial lymphocytes), qui sont cytotoxiques et produisent des cytokines pro-inflammatoires.

La composition de la barrière intestinale est résumée dans la figure 11 ci-dessous :

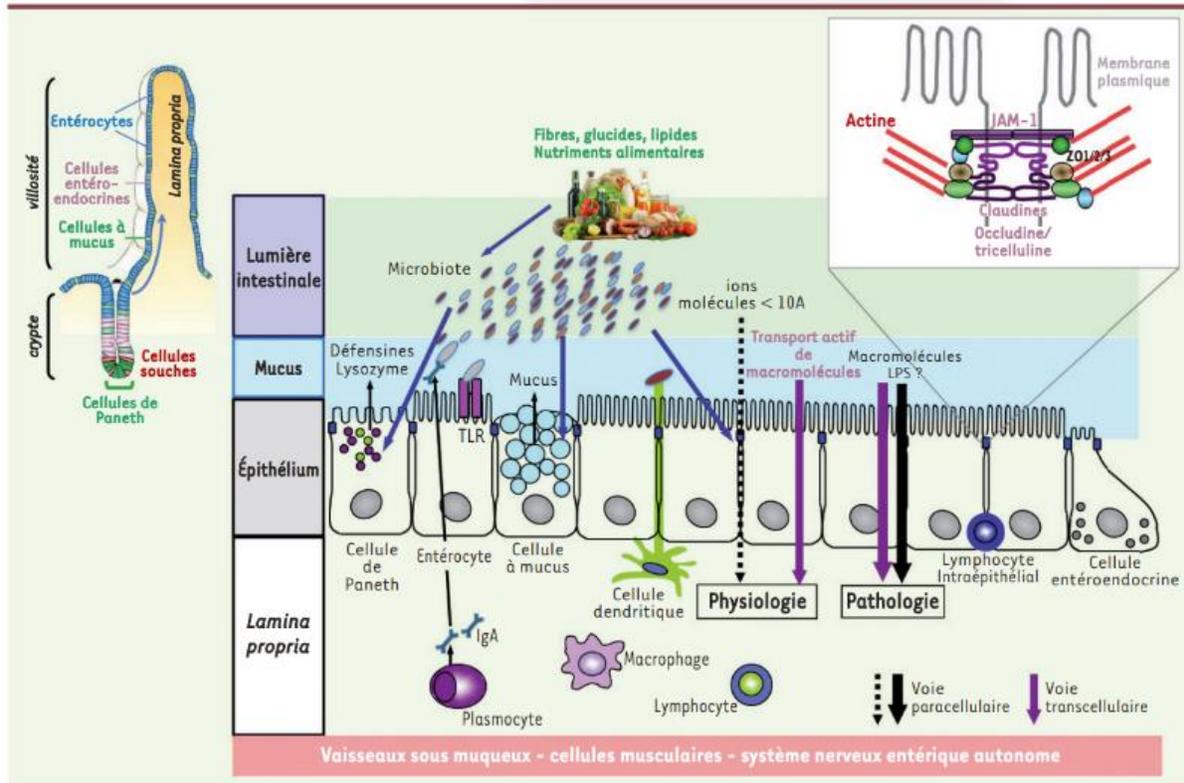


Figure 11: Effecteurs physiques et chimiques de la barrière intestinale (10)

3. Le système immunitaire intestinal

a. Immunité innée

On retrouve au pôle apical dans la membrane d'un certain nombre de cellules de l'épithélium des Toll like receptor ou TLR (voir Figure 11). Parmi les cellules qui l'expriment, on retrouve les entérocytes, les cellules M, les cellules entéro-endocrines ou encore les cellules dendritiques. (18) Il s'agit d'un récepteur de l'immunité innée, dont le rôle est de reconnaître des motifs moléculaires propres à une classe microbienne. Leur activation va engendrer une cascade de signalisation ce qui aboutira à une réaction de la part du système immunitaire (fabrication de peptides anti-microbiens, sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, recrutement de polynucléaires neutrophiles et de macrophages). (17)

b. Immunité acquise

L'immunité acquise intestinale commence par la capture des antigènes. Ces antigènes se situent dans la lumière intestinale où ils sont captés par les plaques de Peyer (site inducteur majeur), par les prolongements des cellules dendritiques ou par les cellules épithéliales (présentation directe aux lymphocytes via le complexe majeur d'histocompatibilité II).

Les plaques de Peyer, dotées d'un épithélium très spécifique, captent l'antigène et, à la suite d'un transfert transépithélial, le relâche dans un micro-environnement immunocompétent, au contact de cellules naïves B et T. Ces cellules vont se multiplier pour former les centres germinatifs des plaques de Peyer (19). Ces centres sont définis comme un « lieu d'activation et de multiplication des lymphocytes bêta et sont séparés les uns des autres par des zones inter-folliculaires spécialisées dans la sensibilisation des lymphocytes T. » (20)

Les cellules dendritiques, armées de leurs prolongements, récupèrent les antigènes, puis vont rejoindre les ganglions mésentériques aux alentours (voir Figure 15). Les lymphocytes B activés vont ensuite rejoindre le chorion où ils vont se différencier en plasmocytes. Ils vont commencer à sécréter des immunoglobulines A (IgA). Ces IgA sont spécifiques de l'antigène capté et se combinent à un récepteur d'Ig polymérique qui est lui-même produit par les cellules épithéliales. Cet assemblage est permis par la transcytose décrit dans la Figure 12 (21) :

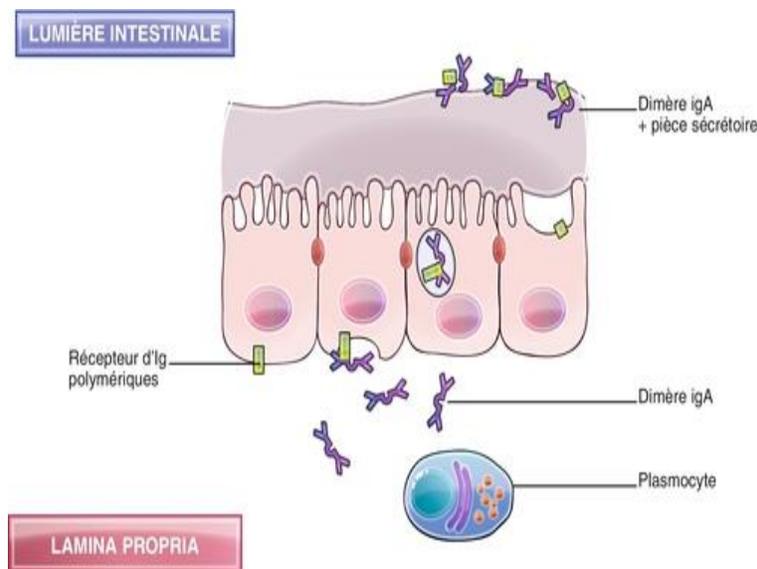


Figure 12: Transcytose des IgA (20)

4. Un autre acteur de la barrière intestinale : le microbiote

Composé de bactéries commensales, il repose sur la couche de mucus dans la lumière intestinale et partage un lien symbiotique avec son hôte. Il comprend différents micro-organismes tels que des bactéries (en grande partie), des champignons, des virus, des archés et des protozoaires. Ils sont présents en très grand nombre (environ 10^4) (voir Figure 11). En comparaison, nos cellules nucléées seraient dix fois moins nombreuses. Ceci correspond à des centaines d'espèces bactériennes différentes, ce qui implique une quantité de gènes très importantes (100 à 150 fois plus que celui du génome humain) (10,22,23). Trois phylums sont fortement représentés parmi cette flore : *Firmicutes*, *Actinobacteria* et *Bacteroidetes*. Cela dit, la composition de ce microbiote change au fil du tractus digestif, car les conditions (pH, vitesse du transit, site d'adhésion ...) ne sont pas les mêmes (voir Figure 13).(24) La composition du microbiote est aussi sujet-dépendante, c'est-à-dire que même si certaines espèces sont majoritairement toujours présentes, cela varie suffisamment d'un humain à un autre pour que l'on puisse le différencier et le reconnaître (grâce à des marqueurs moléculaires spécifiques). Malgré tout, les différents rôles de ces bactéries, avec qui nous entretenons une relation mutuellement bénéfique, semblent en grande partie maintenus d'un individu à l'autre. (23,24)

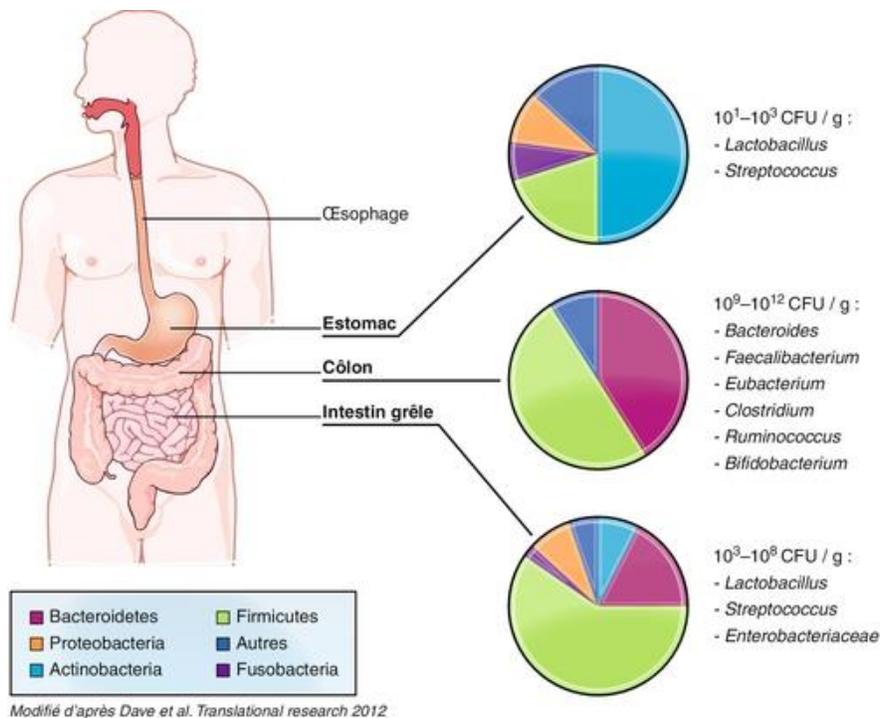


Figure 13: Composition et densité du microbiote intestinal, augmentant de la bouche au côlon (densité la plus forte) (21)

La composition du microbiote se construit au cours des premières années de vie, et à la naissance, le tube digestif est stérile. Il va être colonisé assez rapidement sous l'influence de nombreux éléments liés à son environnement :

- Les éléments entourant le moment de la naissance et étroitement liés à la mère de l'enfant, comme le type d'accouchement, la prise d'antibiotiques, ou encore si l'enfant est allaité ou s'il est nourri avec des préparations infantiles. Un accouchement par voie basse expose l'enfant à des bactéries fécales et vaginales maternelles alors qu'un accouchement par césarienne expose l'enfant à des bactéries présentes surtout dans l'environnement (équipement, air, le personnel hospitalier ...) et retarderait la stabilisation du microbiote.

L'allaitement va nourrir le microbiote, et permettre le développement d'une flore bifidogène caractéristique, notamment grâce au lait de transition puis définitif qui sont très riches en oligosaccharides (HMO). Ces HMO sont les substrats préférentiels des bifidobactéries. Un allaitement mixte ou un allaitement artificiel vont chacun favoriser des bactéries différentes. (25)

- L'environnement, et même la région du monde où est né et élevé l'enfant influent sur la composition du microbiote.
- L'alimentation, avec plus tard l'étape de diversification alimentaire.
- La prise potentielle d'antibiotiques, un élément perturbateur considérable pour le microbiote. (22,24,26–28)

À la suite de cette colonisation dépendant des facteurs précédemment évoqués la composition du microbiote se stabilise entre l'âge de 2 et 4 ans.

Ce microbiote a donc différentes fonctions (résumées dans la Figure 14) et interagit énormément avec les autres acteurs de la barrière intestinale :

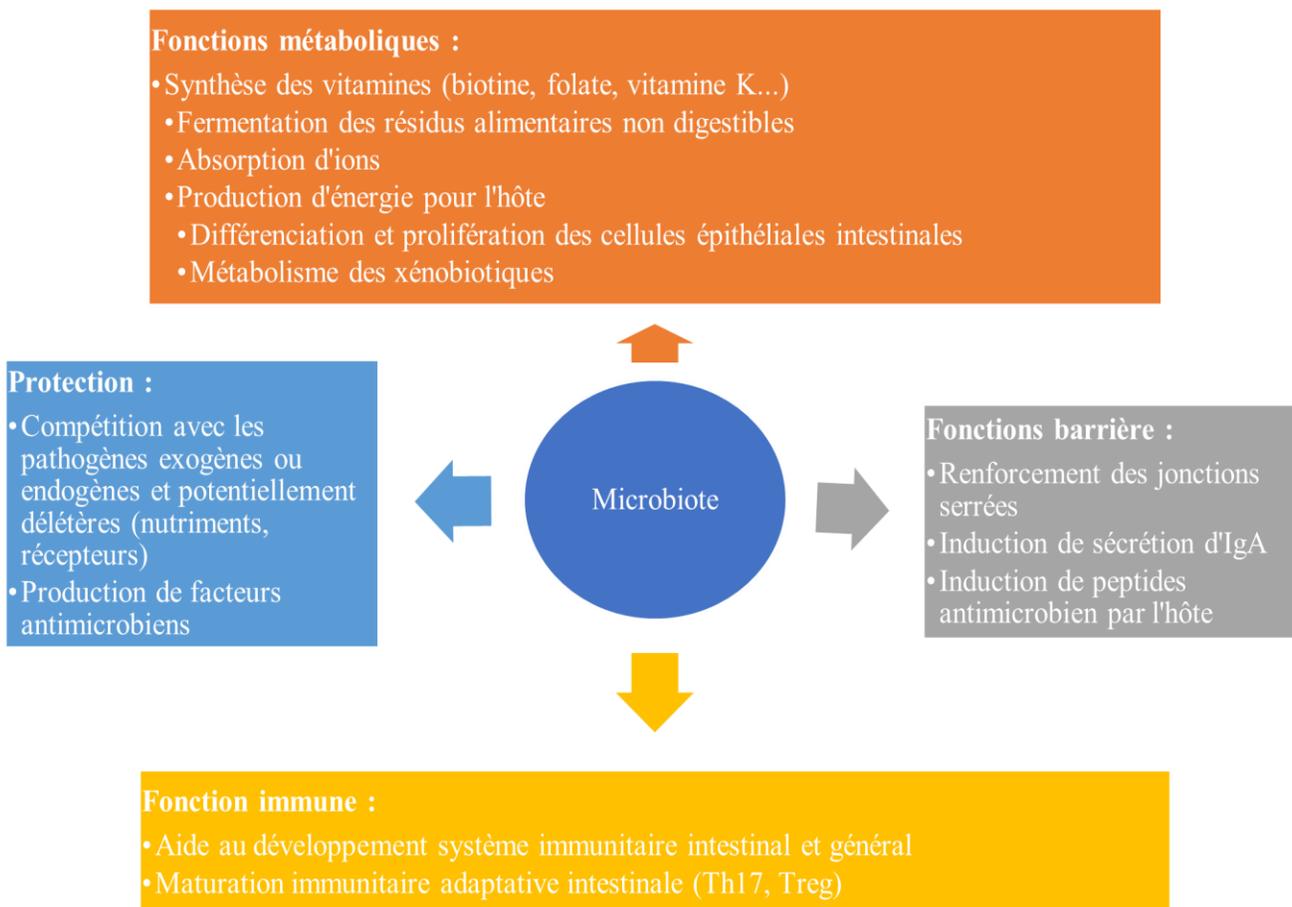


Figure 14 : Les fonctions du microbiote envers l'hôte, figure adaptée de l'illustration de Carole Fumat dans « Les fondamentaux de la pathologie digestive » (27)

5. Voies d'absorption des nutriments et régulations de la perméabilité intestinale.

L'absorption des nutriments et de l'eau au niveau de l'intestin se fait par la voie transcellulaire ou la voie paracellulaire (grâce aux complexes de jonctions au niveau apical des cellules épithéliales) comme on peut le voir dans la partie gauche de la Figure 15. (12)

La voie transcellulaire comprend :

- La diffusion des molécules hydrophobes,
- Le passage des monosaccharides grâce à des transporteurs spécifiques majoritairement dépendants de la pompe Na^+/K^+ -ATPase,
- Le passage des acides aminés via minimum cinq types de transports soumis au gradient de Na^+ , et deux correspondant à une diffusion facilitée,
- La diffusion passive des lipides, intégrés par la suite dans des VLDL (very low density lipoproteins ou lipoprotéine de très basse densité) ou des chylomicrons selon leur destination. (5,12).

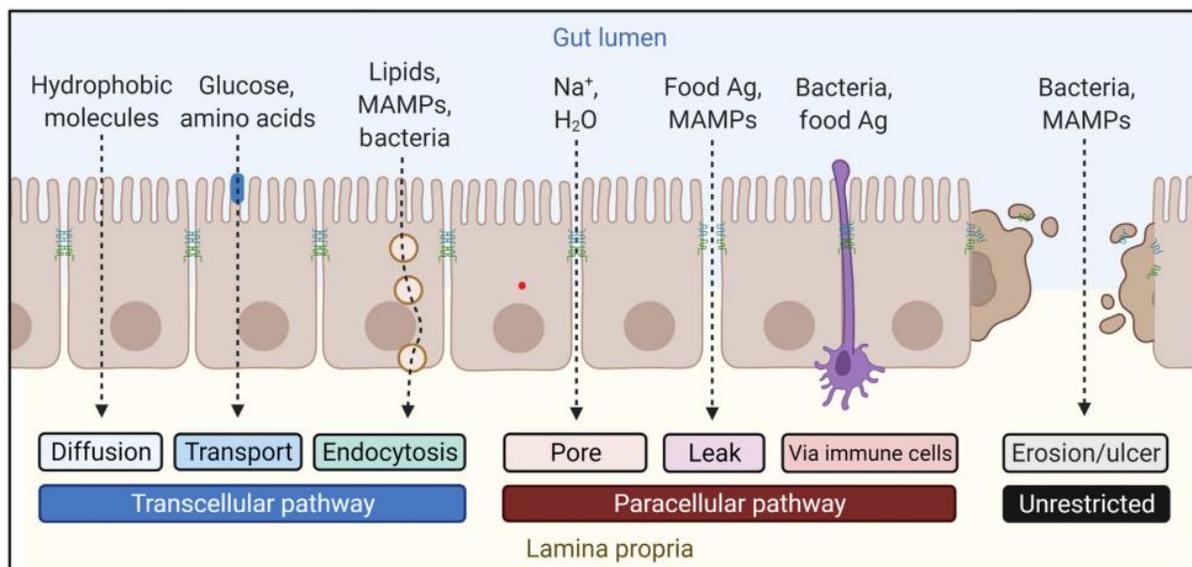


Figure 15: Absorption des nutriments et translocation des composants bactériens (12)

Afin de faire face aux différentes situations physiologiques et/ou potentiellement pathologiques, la barrière intestinale doit pouvoir réagir uniformément et rapidement.

a. La “voie de fuite” ou “leak pathway”

On assiste à des phénomènes de régulations temporaires, comme celui impliquant le co-transporteur glucose- Na⁺ (SGLT1). À la suite d'une prise alimentaire, SGLT1 est activé par la présence de glucose et va favoriser le « leak pathway », amplifiant l'absorption des nutriments (en particulier du glucose) et de l'eau. Cette voie peut aussi potentiellement permettre l'absorption des antigènes apportés par les aliments absorbés et les PAMP (Pathogen associated molecular pattern). C'est via cet effet que l'on peut, en partie, expliquer l'efficacité des solutés de réhydratation (29,30)

b. Le récepteur GP-BAR1

Une étude réalisée chez la souris a montré que GP-BAR1, un récepteur présent à la surface des cellules intestinales et activé par les acides biliaires, participerait aussi à cette régulation. En effet, son absence dans les modèles murins entraînerait une augmentation de la perméabilité intestinale. Ils ont pu assister à une désorganisation des jonctions serrées, avec un taux et une répartition de zonuline inhabituelle. (31)

c. La zonuline

La zonuline est une protéine relâchée par les cellules épithéliales de l'intestin à la suite d'un stimulus. Elle va ensuite activer un récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et cela va avoir pour effet le relâchement des jonctions serrées et va faciliter l'ouverture de la voie paracellulaire. Cette activation se ferait de deux façons (Figure 16) :

- Directement lorsqu'elle n'est pas encore clivée,
- Par la transactivation de PAR₂, la zonuline semble être structuralement similaire au peptide qui active ce récepteur. À la suite de cette transactivation, s'en suit soit la libération de MMPs et/ou ADAMS qui iront activer Pro-HB-EGF, qui ira lui-même activer le récepteur EGFR, soit l'activation de la kinase Src qui activera directement EGFR. (32)

Les stimulus les plus puissants pour activer la libération de zonuline seraient l'exposition aux bactéries (au niveau de l'intestin) et la gliadine. La gliadine, présente dans les molécules de gluten,

se fixerait sur un récepteur précis CXCR3 (exprimé de façon anormalement élevée dans les patients atteints de la maladie de Crohn), ce qui engendrerait la formation de vésicules contenant de la zonuline dans les cellules épithéliales. Ces vésicules se rapprocheraient ensuite petit à petit de la membrane cellulaire puis seraient relâchées. Ce phénomène se met en place en quelques minutes.

Elle peut aussi être clivée par une enzyme intestinale, ce qui changera la conformation de la protéine et lui conférera des propriétés de marqueur inflammatoire (Figure 16).

Elle joue donc elle aussi un rôle dans la régulation des jonctions serrées (en les désorganisant), mais on lui suspecte d'autres rôles comme la défense contre la colonisation bactérienne.

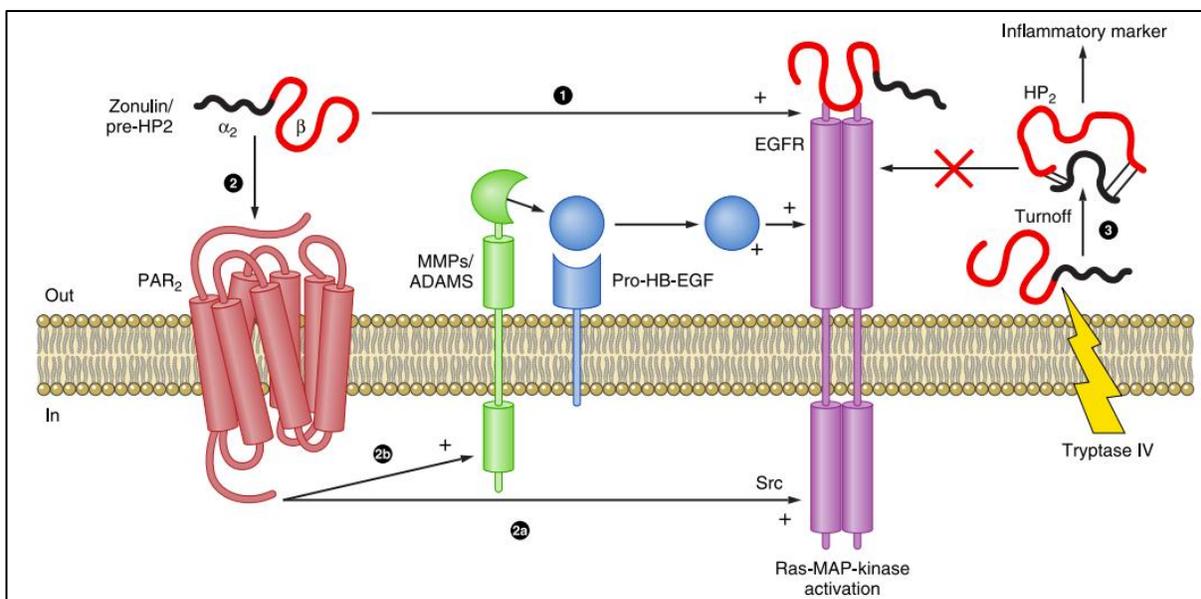


Figure 16: Les différentes voies d'activation d'EGFR par la zonuline (33)

d. Autres acteurs

Les muscles lisses, le système nerveux entérique et les artères, veines et capillaires régulent aussi à leur façon la barrière intestinale, et participent à sa défense. (13)

Dans une étude menée sur un modèle murin infecté avec *T. muris* (utilisé pour modéliser une affection intestinale au ver rond *Trichuris trichiura* chez l'homme), l'interleukine 13, une cytokine pro-inflammatoire, ainsi que la Chémokines CXCL10, vont contrôler et accélérer le processus de renouvellement des cellules épithéliales, dans le but de repousser les parasites intestinaux. (34)

PARTIE 4 : HYPERPERMEABILITE INTESTINALE

1. Définition du terme

L'hyperperméabilité intestinale connue également sous le nom anglais « leaky gut syndrome » (littéralement « syndrome de l'intestin qui fuit ») est une conséquence de l'atteinte fonctionnelle et/ou structurelle de la barrière intestinale. (35)

Elle se traduit par le passage de grosses molécules à travers l'épithélium intestinal par les voies paracellulaires et transcellulaires, d'où son implication dans un très grand nombre de pathologies intestinales et probablement extra-intestinales. C'est pour cela qu'elle suscite un intérêt croissant dans divers domaines de recherche. Ces études sont parfois controversées, le niveau de preuves étant trop faible. (36)

Cela dit, une atteinte de la barrière intestinale ne mène pas nécessairement à une pathologie, mais certainement au dépassement des défenses immunitaires, à une inflammation à bas bruit, et à d'autres désordres.

2. Etiologie et facteurs

Les facteurs participants à l'installation de ce syndrome sont nombreux. Le mode de vie, l'alimentation, les pathologies déjà installées et certains traitements allant de pair avec elles, le stress, le tabagisme, le manque de sommeil ... Ce sont des éléments qui peuvent être aisément retrouvés dans la vie quotidienne de chacun, mais aussi se cumuler.

a. Impact du régime alimentaire

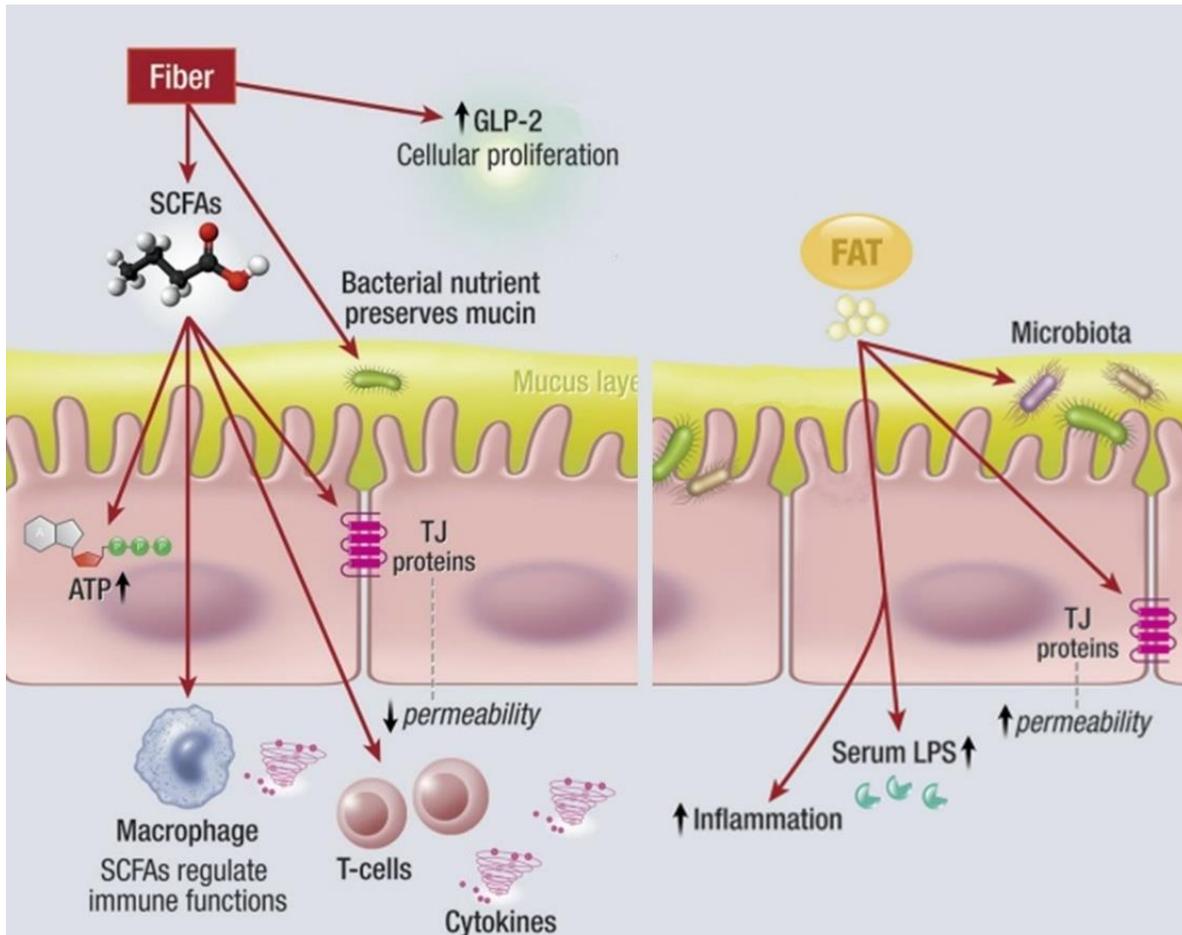


Figure 17: effets de la consommation de fibres versus un apport élevé en lipides, réalisée à partir des figures de l'article (40)

Les fibres représentent pour certaines bactéries du microbiote une source d'énergie essentielle. Une grande partie de la population française n'en consomme pas assez (moins de 20 g par jour, selon l'étude INCA 3, alors que 30g par jour de fibres sont recommandées dans le PNNS4), ce qui pousse ces bactéries à disparaître ou à consommer les glycanes qui composent le mucus (protégeant les cellules épithéliales de l'intestin). La couche de mucus s'affine et cela implique une défense moins efficace. (37,38)

Les acides gras à chaîne courte sont le fruit de la fermentation des glucides par le microbiote, en particulier de glucides non digestibles tels que les fibres, et comprennent entre autres l'acide acétique et l'acide butyrique. On a pu remarquer qu'*in vitro*, et en présence d'acides gras à chaîne courte (notamment le butyrate) à des concentrations classiques, la barrière intestinale jouait mieux son rôle. Ce phénomène serait lié au fait que le butyrate activerait l'AMPK ce qui faciliterait l'assemblage des jonctions serrées. Cependant, à des concentrations plus élevées, ils augmenteraient la perméabilité selon des études *in vitro* et *ex vivo*. (39–41)

Les émulsifiants peuvent aussi poser problèmes par leur structure amphiphile. Ils ont plusieurs origines : dans notre alimentation particulièrement si l'on consomme des produits industriels (où ils sont très largement utilisés), mais aussi directement dans notre corps car la bile en contient. Son rôle est de faciliter l'absorption des lipides, et si les aliments consommés sont riches en graisse, la quantité de bile sécrétée sera plus importante. Le microbiote va transformer les acides biliaires initiaux en acide désoxycholique et en acide lithocholique qui pourraient avoir une action cytotoxique et accentuer la perméabilité intestinale. De plus, chez la souris, une alimentation riche en graisse tend à diminuer d'autres acides biliaires probablement cytoprotecteurs, au profit des acides désoxycholique et acide lithocholique. (12,42) Toujours chez la souris, les émulsifiants entraîneraient des répercussions négatives sur le microbiote également (voir Figure 18). Plus récemment, leurs effets ont été également observés dans une étude menée chez l'Homme. (43)

La consommation excessive et chronique d'alcool a aussi un effet délétère à la fois sur la barrière intestinale (augmentation de la perméabilité) et sur le microbiote (dysbiose, translocation bactérienne), comme résumé dans la Figure 18.

De façon générale, le régime alimentaire occidental a tendance à augmenter la perméabilité intestinale et à provoquer un état d'inflammation et/ou une dysbiose, comme c'est le cas du fructose, du sel et des édulcorants (études réalisées chez l'animal). (12)

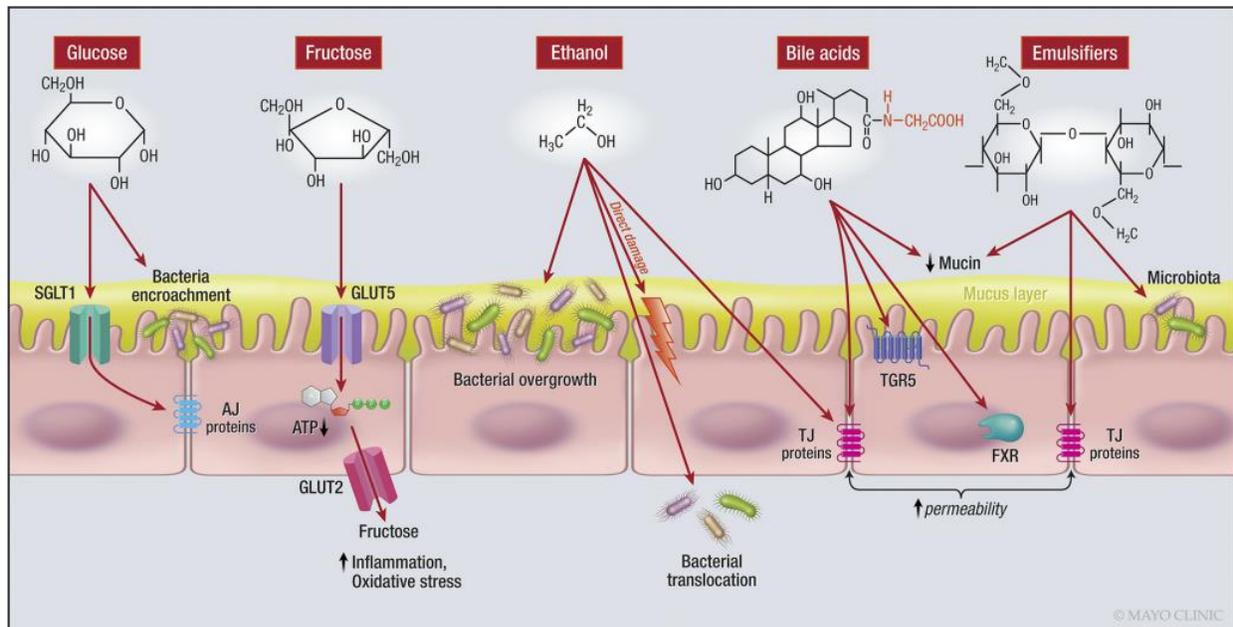


Figure 18: Effets des acides biliaires, émulsifiants, éthanol et sucres sur la barrière intestinale (44)

b. Les médicaments

Les antibiotiques sont des médicaments importants largement utilisés et à tout âge. Même si ces dernières années, leur utilisation se veut plus raisonnée et moins systématique grâce à des campagnes de prévention par exemple, ils restent, par leurs mécanismes, délétères pour le système digestif. Leur utilisation entraînerait des répercussions parfois irréversibles sur le microbiote, qui est étroitement lié à l'intégrité de la barrière intestinale. Bien que le microbiote présente une certaine résilience, il n'en demeure pas moins affecté qualitativement et quantitativement dès qu'il y a prise d'antibiotiques. Il faut un certain temps au microbiote pour se remettre du passage de ces molécules, et le rétablissement n'est généralement pas maximal. (12)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont aussi une classe de médicaments régulièrement consommés, et parfois de façon chronique pour lutter contre la douleur, la fièvre ou encore l'inflammation. Cependant, ils augmentent les sécrétions gastriques acides, et réduisent la production de mucus, mais aussi augmentent la perméabilité intestinale. (45)(44).

Les inhibiteurs de la pompe à proton, souvent utilisés sur le long terme, ont fait l'objet d'une étude rapportant que leur action visant à diminuer l'acidité gastrique favoriserait la translocation de

certaines bactéries chez la souris (comme *Enterococcus* (46)). Chez l'homme atteint de cirrhose mais aussi chez les sujets sains, ils changeraient la composition du microbiote intestinal, ce qui pourrait entraîner des répercussions sur l'écosystème intestinal et plus largement sur l'organisme. (47)

c. Stress et anxiété

Des études ont été réalisées pour connaître les conséquences du stress sur la barrière intestinale et sa perméabilité.

Une étude a été réalisée chez le rat avec un « water avoidance stress model » qui se traduit littéralement par « un modèle de stress d'évitement de l'eau ». C'est un modèle chez l'animal utilisé pour mimer le stress psychologique chronique que l'Homme expérimente au cours de la vie. Plusieurs paramètres ont été mesurés pour apprécier les effets du stress sur la barrière intestinale et plus précisément le mucus (notamment le profil de O-glycosylation des mucines). Il a été observé une modification de la glycosylation des mucines, entraînant un mucus plus perméable et moins efficace, ainsi que des anomalies au niveau de la couche de cellules épithéliales, menant à une baisse d'efficacité de la barrière intestinale. Ces conséquences peuvent même amplifier les symptômes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. (48)

Une autre étude a montré également une augmentation de la perméabilité intestinale face à un état de stress chez les rats nouveau-nés provoqué par la séparation avec leur mère. (49)

Dans le même registre, une étude a démontré qu'une stimulation du nerf vague contribuerait à rétablir l'intégrité de la barrière intestinale, qui aurait été préalablement endommagée chez des souris brûlées avec de la vapeur. Cette amélioration serait liée à une augmentation de l'expression des protéines des jonctions serrées. (50)

d. Insomnies, manque de sommeil

Une étude a cherché à mettre en évidence un lien entre intégrité de la barrière intestinale et manque de sommeil chez des souris sur une courte période. Ils ont observé des changements dans la

population de bactéries composants le microbiote (moins de bactéries bénéfiques pour l'hôte au profit des bactéries potentiellement nocives), mais aussi moins de cellules caliciformes et une régulation négative des protéines des jonctions serrées. Tout cela peut rapidement mener à une rupture de la barrière intestinale. (51)

e. Autres facteurs

Une multitude d'autres facteurs peuvent potentiellement agir à différents niveaux sur la barrière intestinale, que ce soit au niveau du mucus, en facilitant la translocation bactérienne, en créant une dysbiose ...

Parmi ces facteurs, on retrouve d'autres médicaments à certaines doses (corticothérapie (52), chimiothérapie comme le Cyclophosphamide (53)...), le sport intense comme le running (54), le tabac (55), les brûlures étendues chez les "grands brûlés" (56), la nutrition parentérale est également suspectée de causer une atrophie au niveau des cellules de l'intestin et d'augmenter la perméabilité (57), certains sucres tels que le glucose et le fructose (44) (voir Figure 18)...

3. Mesure et estimation de la perméabilité et de l'intégrité intestinale

L'estimation de la perméabilité intestinale peut se faire grâce à plusieurs méthodes in vivo ou ex vivo chez l'homme ou l'animal. Elle est parfois prescrite en cas d'état inflammatoire de l'intestin, mais elle n'est pas forcément recommandée par les spécialistes, car certains estiment qu'elles n'ont pas réellement d'intérêt au vue des prix appliqués par les laboratoires d'analyses et de la fiabilité des analyses, qui ne sont d'ailleurs pas remboursées par la sécurité sociale. Par ailleurs, il n'existe pas de consensus sur un traitement efficace. La majorité de ces méthodes sont donc utilisées dans le cadre de recherches scientifiques, et aucune n'est réellement validées cliniquement.

a. In vivo

L'évaluation in vivo peut reposer sur l'estimation de biomarqueurs comme :

- Les molécules d'adhérence solubles (marqueur d'intégrité intestinale),
- La citrullinémie plasmatique (marqueur métabolique),
- Des marqueurs témoignant d'une réponse immunitaire ou inflammatoire comme la calprotectine fécale.

Elle peut se faire également par la prise orale de molécules non métabolisées par l'organisme qui seront excrétées dans les urines (sans être réabsorbées par les reins) après avoir emprunté la voie paracellulaire (pour les grosses molécules) ou intracellulaire (pour les petites molécules) pour passer la barrière intestinale.

Les « marqueurs » les plus utilisés sont les saccharides (comme le mannitol, le lactulose, le L-rhamnose, le sucralose). Il faut tout de même prendre des précautions avec le mannitol et le sucralose, car ils peuvent être consommés par inadvertance et fausser le test. Les autres marqueurs sont le polyéthylène glycol (PEG), et le $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (un marqueur radioactif). Selon le marqueur utilisé, le temps d'excrétion est différent et nous permet d'identifier quel segment de l'intestin grêle est impliqué (0 à 2h pour l'intestin grêle et plutôt 8 à 24h pour le colon). (35,44) Après récupération des urines (sur 2 ou 24 heures), ce qui est souvent une opération compliquée quelle que soit l'analyse, on réalise les dosages en chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV ou à un spectromètre de masse pour les marqueurs radioactifs.

Chacune de ces molécules ont des propriétés et des particularités qui permettent d'explorer la perméabilité des différents segments du tube digestif (voir tableau 2) :

Tableau 2: molécules permettant d'estimer la perméabilité intestinale, adapté (34)

Molécules utilisées	Segment évalué	Type de prélèvements	Inconvénients
Lactulose/ Mannitol	Intestin grêle	Urine	Contraignant pour le patient (à jeun depuis 8h avant collecte, pas d'effort, pas de traitements ...), Temps de recueil des urines
Sucralose (utilisé en association avec le lactulose/mannitol)	Colon	Urine	Contraignant pour le patient (à jeun depuis 8h avant collecte, pas d'effort, pas de traitements ...), Temps de recueil des urines
PEG 4000/PEG 400	Intestin grêle (côlon compris)	Urine	Contraignant pour le patient (à jeun depuis 8h avant collecte, pas d'effort, pas de traitements ...), Temps de recueil des urines
⁵¹Cr-EDTA	Intestin grêle (côlon compris)	Urine	Contraignant pour le patient (à jeun depuis 8h avant collecte, pas d'effort, pas de traitements ...), Temps de recueil des urines, Radioactif

Il est également possible d'estimer cette perméabilité lors d'une endoscopie. Cela peut être réalisé de deux façons :

- Par une endomicroscopie confocale réalisée après administration de fluorescéine par voie intraveineuse, dans le but de constater s'il y a des « fuites ».
- Par la mesure de l'impédance grâce à un cathéter appliqué à la surface de la muqueuse du duodénum. (58)

Le taux de zonuline dans le sang peut refléter l'état de la barrière intestinale d'un individu. Ce test est approuvé pour les tests d'échantillons de sang séché.

Le taux est interprété en fonction d'un biomètre (figure 17) qui nous donnerait l'état d'inflammation de l'individu.(59) Un taux élevé de zonuline a été associé à des taux élevés de marqueurs inflammatoires. (60) Cependant, ce test n'est pas applicable à tous les patients (atteint du syndrome de l'intestin irritable par exemple). (61)

Une étude réalisée en 2019 a conclu que la zonuline pouvait être utilisée comme un outil diagnostique en tant que biomarqueur, s'il est associé à des données cliniques et démographiques. (62)

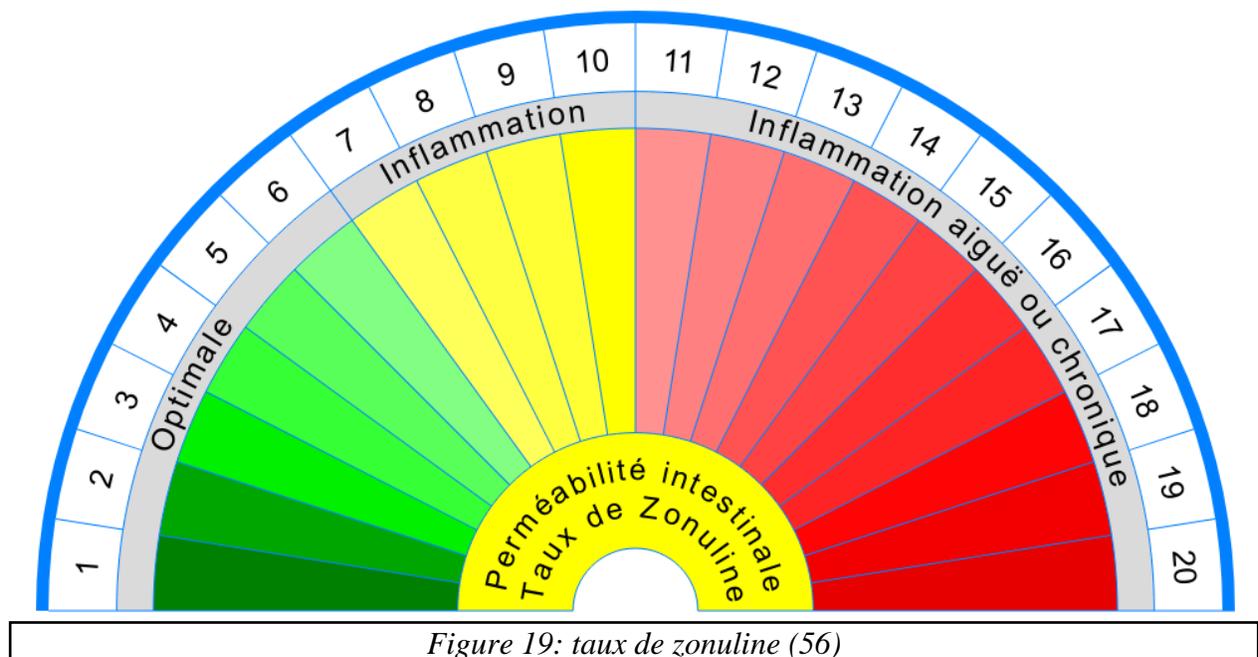


Figure 19: taux de zonuline (56)

b. Ex vivo

La chambre d'Ussing est une technique utilisée à la fois chez l'Homme et chez l'animal pour étudier les transports ioniques. Deux demi-chambres sont installées et montées ensemble, incluant des prélèvements effectués par biopsie ou chirurgicalement, on retrouve des deux côtés une même quantité de liquide dans des tubes en verre (voir Figure 20). La mesure du flux se fait à l'aide de molécules marquées ou en mesurant l'intensité du courant de court-circuit. (63,64)

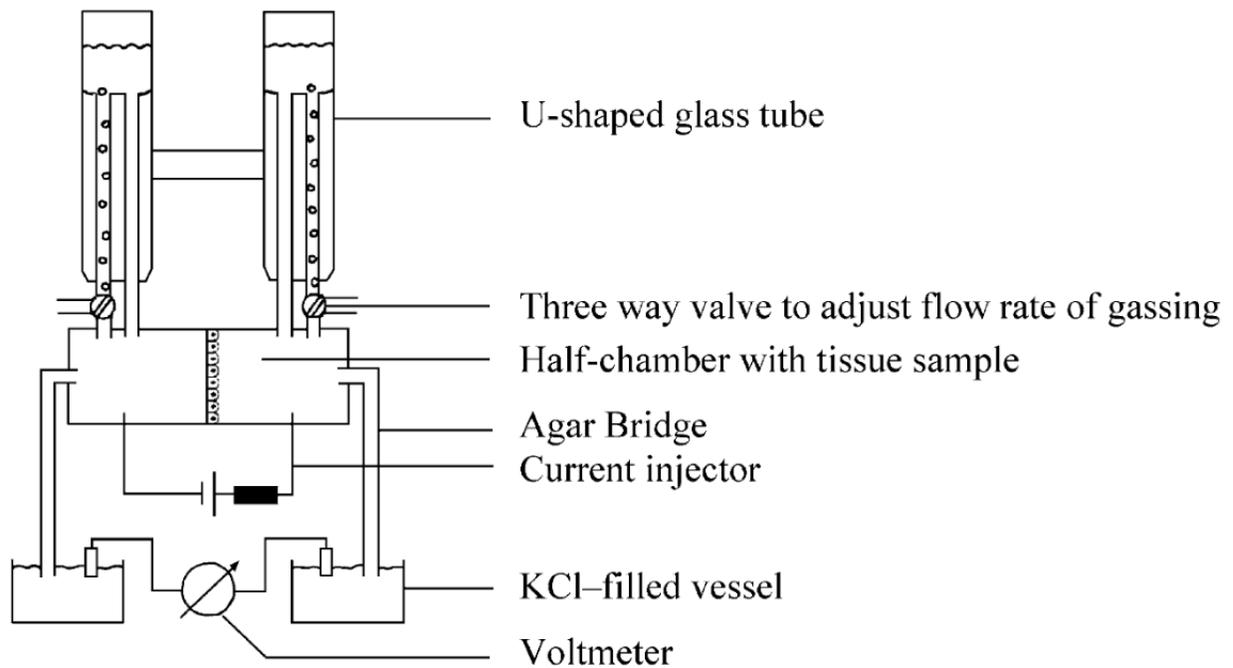


Figure 20: Représentation schématique d'une chambre d'Ussing (63)

c. Biopsies :

Plusieurs techniques sont disponibles pour apprécier la perméabilité à partir de biopsie parmi lesquelles :

- La chambre d'Ussing,
- L'immunohistochimie (pour révéler où sont exprimées les protéines des jonctions serrées),
- La PCR quantitative. (44)

PARTIE 5 : CONSEQUENCES POTENTIELLES SUR L'ORGANISME ET CORRELATIONS

CLINIQUES

Au cours des années, de nombreuses études axées sur l'hyperperméabilité intestinale et son lien avec différentes pathologies ont été réalisées, cet intérêt peut découler de l'espoir de mieux comprendre ces pathologies afin d'ouvrir une nouvelle voie pour de nouvelles thérapies.

La majorité des études constate un état d'hyperperméabilité dans différentes pathologies, mais le lien de **causalité** n'est pas démontré. Les études in vivo sont parfois divergentes dans leur conclusion, et parmi les différents biais qu'elles contiennent (modèle animal/humain, critères d'inclusions/exclusions, durée de l'étude...), on remarque qu'elles n'étudient pas forcément la perméabilité au niveau du même segment de l'intestin.

Cependant, une **corrélation** aurait été établie entre l'hyperperméabilité intestinale et beaucoup de pathologies touchant la sphère digestive (ulcères, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ...), et d'autres états pathologiques comme les allergies, la dénutrition, certaines pathologies auto-immunes (61) ou encore neuropsychologiques (maladie de Parkinson (65)).

1. Corrélations entre hyperperméabilité et pathologies digestives, métaboliques et hépatiques

a. La dénutrition

Dans des circonstances de dénutrition aiguës, il est possible de retrouver une altération de la barrière intestinale qui se manifeste par une hypotrophie des muqueuses et une diminution des entérocytes, qui peut être accompagné d'une dysbiose. (66)

b. Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Dans ce type de pathologies, on assiste à une dégradation de la barrière intestinale à plusieurs niveaux : on remarque une atteinte de la muqueuse, une modification du comportement du système immunitaire, une augmentation de l'expression des claudines des jonctions serrées qui participe à

leur désorganisation. Cette atteinte de la barrière intestinale favorise la translocation bactérienne, et encore plus dans ces pathologies. (67)

c. Maladie cœliaque

Dans cette maladie causée par une intolérance au gluten qui se manifeste par une réaction d'hypersensibilité de type IV, on constate également une atteinte de la barrière intestinale. Elle se traduit par une atteinte des villosités intestinales (hypotrophie), une réaction inflammatoire et immunitaire, et une augmentation de la zonuline plasmatique. (67)

d. Cirrhose décompensée

Ici, la dégradation de la barrière intestinale est causée par de nombreux facteurs comme la potentielle consommation chronique d'alcool, l'augmentation de la tension dans la veine porte, la dénutrition qui accompagne très souvent cette pathologie, l'apparition d'une dysbiose ... (68)

e. Obésité

Dans différents modèles lors d'études, on retrouve également une altération de la barrière intestinale. On constate une baisse de l'expression des protéines des jonctions serrées, un état inflammatoire de bas grade, une hausse de la concentration de zonuline plasmatique, et une dysbiose. On s'attend à retrouver les mêmes résultats chez l'Homme, surtout dans le cas d'un régime très riche en lipides.

2. Corrélations potentielles entre hyperperméabilité intestinale et pathologies extra-digestives

a. Maladie de Parkinson, Alzheimer, sclérose en plaques

Ce sont des pathologies dans lesquelles on retrouve fréquemment des troubles de la sphère digestive avec hyperperméabilité intestinale et une hausse de la quantité de zonuline plasmatique. (69)

b. Troubles psychiatriques

Chez les personnes souffrant de troubles dépressifs sévères, on constate encore une fois une augmentation des taux circulants de zonuline d'autres marqueurs indiquant une atteinte des entérocytes. L'écosystème intestinal a un impact sur la réaction au stress et aux émotions par sa sécrétion de cytokines et de peptides pouvant influencer sur le système nerveux central. (69)

c. Autres pathologies (voir tableau ci-dessous) :

Pathologies	Commentaires
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique	Des études ont suggéré qu'une augmentation de la perméabilité intestinale précéderait une rechute dans la maladie de Crohn (65)
Maladie cœliaque	Hyperperméabilité intestinale constatée chez les patients (66,67)
Asthme	Hyperperméabilité intestinale constatée chez les patients (68)
Autisme	La composition du microbiote serait différente et impacterait la barrière intestinale en la rendant plus perméable, les symptômes autistiques seraient donc impactés par la dysbiose et l'hyperperméabilité engendrée (69,70) On constate une hausse des taux circulants de zonuline, et une modification des jonctions serrées.(64)
Obésité	Des études dans le cadre de l'obésité chez les rongeurs évoquent un lien entre régime alimentaire, dysbiose et hyperperméabilité intestinale. Très peu d'études concluantes chez l'Homme.(11)
Maladie de Parkinson	Baisse des occludines au niveau du colon (71), corrélation entre hyperperméabilité et le marqueur principal de la maladie : l'alpha synucléine (72), dysbiose (73)
Dépression et anxiété	Biomarqueurs (zonuline, LPS) plus élevés que la normale (74), cytokines inflammatoires augmentées (75)
Psoriasis	Hyperperméabilité intestinale constatée chez les patients (76)
Diabète de type 1	Des études ont montré que l'hyperperméabilité intestinale joue un rôle dans la progression de la pathologie (77)

Tableau 3: Pathologies où l'on observe une hyperperméabilité intestinale

On note cependant que ces patients sont très souvent poly-médiqués, et il est pour l'instant difficile d'affirmer que ces altérations de l'écosystème intestinal soient exclusivement des conséquences de ces pathologies, ou des traitements pris, ou les deux. Comme abordé dans la partie 4-b « Etiologie et facteurs », de nombreux éléments participent à cet état d'hyperperméabilité, un lien de causalité direct est donc difficile à prouver.

3. Symptômes cliniques et suspicions

L'hyperperméabilité intestinale causerait différents symptômes dont les principaux sont les suivants :

- Diarrhées aiguës ou chroniques,
- Constipation
- Ballonnements
- Fatigue
- Maux de tête
- Crampes (58)

Elle est aussi suspectée de jouer un rôle important dans l'installation de certaines affections :

- Allergies alimentaires (58)
- Inflammation chronique à bas bruit (intestinale et systémique), due entre autres aux conséquences du passage d'antigènes bactériens (LPS) ou issus de l'alimentation (avec CRP élevée). Les cellules du système immunitaire s'immiscent dans la muqueuse et sont accompagnés de la sécrétion de cytokines.
- Syndrome de réponse inflammatoire systémique, infections dues à la translocation bactérienne.
- Insulinorésistance
- Catabolisme augmenté par le stress immunitaire
- Malnutrition (66)

CHAPITRE 2 : INTERET DE LA GLUTAMINE

PARTIE 1 : LA GLUTAMINE

La glutamine, et plus précisément la L-glutamine est un acide aminé neutre à priori non-essentiel, car c'est l'acide aminé le plus abondant dans la circulation sanguine. Elle est considérée comme non essentielle du fait qu'on la retrouve aisément dans l'alimentation et que nos cellules en synthétisent facilement. On en trouve en grande quantité dans les muscles squelettiques, les poumons, le foie où elle est synthétisée mais aussi dans l'intestin.

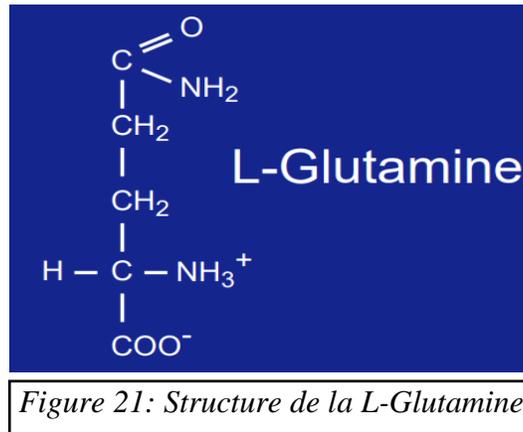
Cependant, un certain nombre d'études mettent en lumière le fait que les stocks et la production de glutamine ne soient pas suffisants dans certaines situations (stress catabolique, pathologies...). On tend donc à qualifier de nos jours cet acide aminé de **conditionnellement indispensable**. (70)

1. Synthèse, Structure, et métabolisme

a. Source et synthèse de la glutamine

En plus d'être présente dans l'alimentation, la glutamine peut être synthétisée par conversion de l'alpha-cétoglutarate ou transamination d'autres acides aminés. Dans une période de jeûne, la glutamine provient soit de la protéolyse (surtout dans le muscle), soit d'une synthèse de novo (qui est augmentée en cas de traumatisme). Lorsque l'organisme est en situation de stress ou d'agression, la glutamine libre contenue dans les muscles constituerait une réserve rapidement mobilisable. Des scientifiques ont pu observer chez des jeunes adultes en bonne santé soumis à un jeûne de dix jours, un effondrement des stocks musculaires de glutamine. (71,72)

b. Structure de la glutamine



Comme on peut le voir ci-dessus au niveau de la figure 21, la glutamine est un acide aminé à cinq carbones contenant deux groupements amines, et représente 30 à 35% du pool plasmatique d'acides aminés azotés.

c. Métabolisme et rôles de la glutamine

Les tissus les plus consommateurs de glutamine sont l'intestin, le foie, la rate, le système immunitaire, et les reins, et même certains neurones du système nerveux central. Malgré le fait que les stocks de glutamine soient conséquents, elle est impliquée dans de nombreux métabolismes et est donc consommée très rapidement. Elle remplirait de nombreuses fonctions dans l'organisme résumées dans la figure 22.

Cela dit, ses quatre rôles principaux sont :

- Le transport d'azote : elle sert de navette aux atomes d'azote dans les divers tissus où on la retrouve (elle peut accepter ou relâcher selon le besoin des atomes d'azote). (73)
- Servir d'intermédiaire dans les processus métaboliques : la glutamine peut être aisément transportée dans les cellules qui en ont besoin pour produire du glutamate et du NH₃. Par exemple, elle participe à la production de glutamate, qui peut être transaminé en alpha-cétoglutarate, on peut considérer la glutamine comme un substrat anaplérotique du cycle de

Krebs, notamment dans les cellules qui prolifèrent rapidement et qui ont donc des besoins augmentés. (72–75)

- Elle participe au maintien de l'équilibre redox des cellules : en étant directement impliquée dans la synthèse du glutathion en tant que précurseur et indirectement en échangeant le glutamate dans la cellule contre de la cystéine extracellulaire. Le glutathion est un composé qui a un important pouvoir anti-oxydant. Il est composé de trois peptides : le glutamate, la cystéine, et la glycine. (73,74,76)

Elle sert de source d'énergie : son oxydation produit de l'ATP, qui est la principale source d'énergie cellulaire. Cela fait d'elle le premier carburant des entérocytes et des lymphocytes, et son oxydation dans des cultures cellulaires peut représenter jusqu'à un tiers de la production d'ATP. (73)

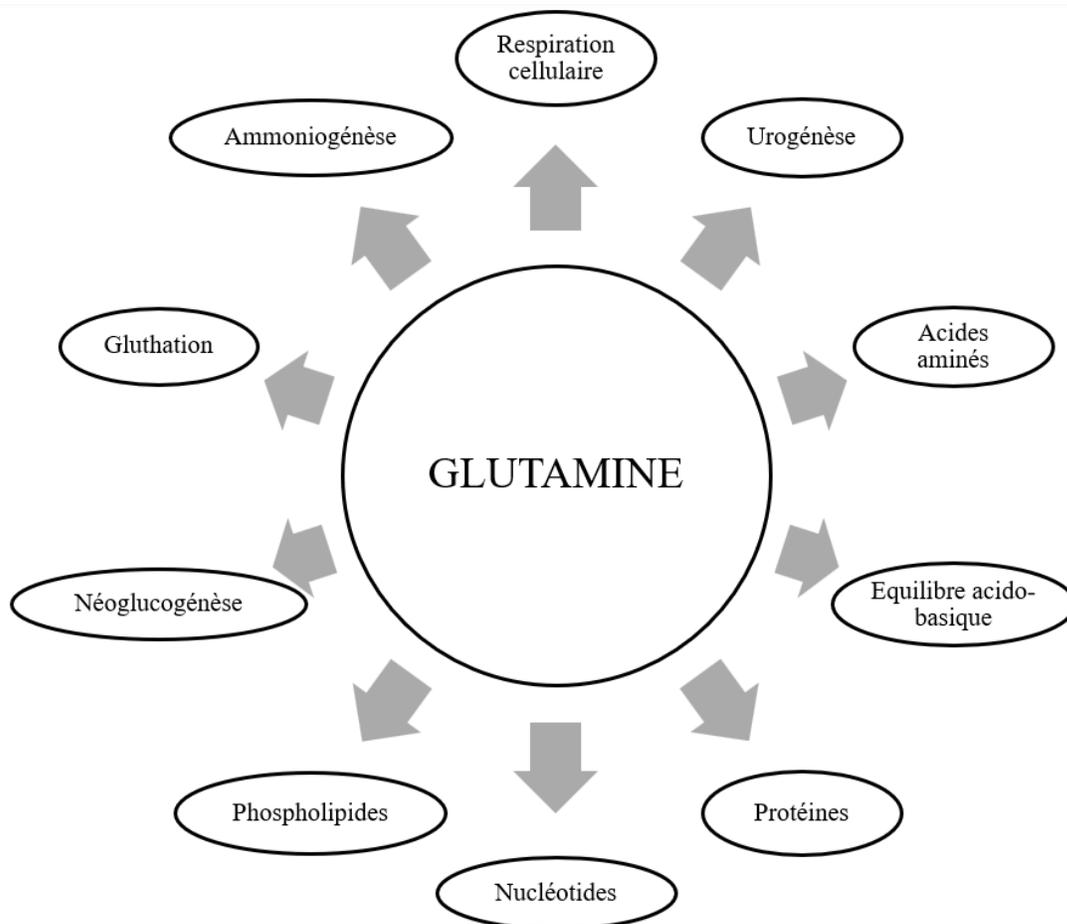


Figure 22: Différentes utilisations de la glutamine dans les cellules de mammifères (81)

2. Epuisement des stocks de glutamine et potentielles conséquences

Lors de situations de traumatismes, stress et certaines pathologies chroniques, les stocks de glutamine sont rapidement mobilisés et transportés dans la région où elle devient la plus nécessaire. Cela dit, à la vue des nombreux rôles qu'elle remplirait, notamment en tant que source d'énergie, la question de la prise d'un complément se pose, pour éviter tout effet délétère au niveau des différents tissus et organes, dont l'approvisionnement en glutamine se retrouve forcément réduit. (73)

De nombreuses études ont été menées pour déterminer si une complémentation en glutamine était bénéfique (en termes de qualité de vie, de morbidité, et/ou de mortalité) chez des patients atteints de pathologies très différentes, hospitalisés en soins intensifs, atteints de dénutrition, chez des athlètes... Les conclusions de ces études sur les effets d'une complémentation en glutamine peuvent être très contradictoires. Cela s'explique par des différences méthodologiques : la voie d'administration de la glutamine, si la glutamine est administrée seule ou avec d'autres éléments, si nous utilisons un modèle humain ou animal, en fonction de la pathologie étudiée, du temps d'administration ... Il est donc difficile encore aujourd'hui d'établir avec certitude l'efficacité d'une complémentation en glutamine, dans la prise en charge de chaque pathologie.

PARTIE 2 : LA GLUTAMINE ET L'INTESTIN

Comme expliqué précédemment, la glutamine est la principale source d'énergie des entérocytes.

Elle peut transiter via différents transporteurs non spécifiques, généralement sodium et ATP dépendant.

Cela dit, on retrouve au niveau des membranes des entérocytes des transporteurs qui leur sont spécifiques (B° et $b^{\circ} +s$) permettant le passage rapide de cette molécule. (77)

À la suite de cela, elle subit l'action de différentes enzymes, notamment de glutaminases mitochondriales entérocytaires, ce qui finalement, aboutira à la production d'énergie utilisable par l'entérocyte : l'ATP.

La glutamine étant entre autres un précurseur d'acides nucléiques et de polyamines, elle joue également un rôle important dans la division cellulaire et donc dans le renouvellement des cellules de l'intestin, phénomène qui a lieu tous les 4 à 5 jours. (78)

Le renouvellement et le fonctionnement de ces cellules sont donc dépendants de la quantité disponible de cet acide aminé, mais plus particulièrement de la quantité apportée de façon exogène (par l'alimentation) (79). Cela peut donc rapidement poser un problème dans certaines situations où l'alimentation entérale est réduite (anorexie, jeûne) ou même impossible (nutrition parentérale). En effet, on observe une atrophie des entérocytes avec les conséquences que cela entraîne : augmentation de la perméabilité de la barrière, baisse de leurs fonctions enzymatiques et une assimilation des nutriments moins efficace.

Ce rôle dans la multiplication cellulaire des entérocytes s'étendrait aux cellules du système immunitaire, particulièrement présentes et importantes dans l'écosystème intestinal. Une étude publiée en 2011 montre qu'une concentration en glutamine minimale de 2mM est nécessaire pour que les lymphocytes se divisent et se multiplient. (80,81) Il est important de préciser que la glutamine utilisée dans ce cas ne provient pas de notre alimentation, mais plutôt de la protéolyse dans nos muscles.

Depuis ces découvertes, cet acide aminé a reçu énormément d'attention et a fait l'objet d'un nombre très important d'études, souvent chez l'animal, pour comprendre de façon plus poussée son rôle et évaluer ses effets notamment au niveau de l'intestin, souvent dans l'espoir de trouver des traitements dans un grand nombre de pathologies dans lesquelles des anomalies au niveau de la barrière intestinale ont été constatées (voir chapitre 1, partie 5 : Corrélation entre hyperperméabilité et pathologies digestives, métaboliques et hépatiques et Corrélations potentielles entre hyperperméabilité intestinale et pathologies extra-digestives).

PARTIE 3 : SUPPLEMENTATIONS EN GLUTAMINE ET ETUDES DE SES POTENTIELS

EFFETS SUR LA PERMEABILITE INTESTINALE

Les effets d'une supplémentation en glutamine ont souvent été étudiés en utilisant la voie parentérale. Or la glutamine est très instable lorsqu'elle est ajoutée dans un milieu aqueux. Pour résoudre ce problème, elle est couplée à un autre acide aminé, il s'agit le plus souvent de l'alanine. Cette association, qui nous donne l'alanyl-glutamine (ou L-alanyl-L-glutamine), permet donc d'optimiser l'absorption de glutamine lorsqu'elle est administrée par voie parentérale. (76)

Avant de présenter quelques études sur les effets d'une supplémentation en glutamine, il est important de souligner quelques points :

- Il a été prouvé à plusieurs reprises qu'une carence en glutamine peut provoquer des effets néfastes sur la barrière intestinale, les entérocytes, et donc plus largement sur l'écosystème intestinal.(72,79,80) Cependant, on ne peut pas toujours affirmer avec certitude qu'une supplémentation en glutamine par voie entérale est bénéfique en ce qui concerne l'hyperperméabilité intestinale.
- Une très grande partie des études avançant des effets bénéfiques (notamment la multiplication cellulaire des entérocytes, le maintien d'une perméabilité intestinale normale...) ont été réalisées chez l'animal et dans la majorité des cas chez le rat.

1. Etudes menées chez l'Homme

- a. Etudes sur les effets de la glutamine seule ou associée au zinc et la vitamine A sur la croissance, la fonction de barrière intestinale chez des enfants d'un bidonville au Brésil.

Une étude publiée en 2017 a été menée pour évaluer les effets d'une solution de nutrition parentérale enrichie en glutamine chez des 94 patients atteints d'un cancer de l'estomac traités par chimiothérapie. Plus précisément, le but était entre autres d'analyser les potentiels effets de la

glutamine sur barrière intestinale et le système immunitaire, et plus globalement de comparer les incidences des effets indésirables liés au traitement et la qualité de vie des patients.

Pour cette étude, un groupe « contrôle » recevait une solution parentérale classique (contenant des sucres, des glycolipides, des protéines, des vitamines et des électrolytes) et l'autre groupe une solution enrichie en alanyl-glutamine (0,4 g/kg/jour).

Les ratios lactulose/mannitol dans les urines des patients ont été mesurés par chromatographie liquide haute performance pour estimer la perméabilité intestinale, avant la chimiothérapie et après chaque cycle de chimiothérapie.

Les effets indésirables tels que les nausées, vomissements, mucites buccales, douleurs abdominales, diarrhées et thrombocytopénies ont été décomptés pour calculer l'incidence dans chaque groupe.

Un questionnaire sur la qualité de vie (le QLQ-C30) a été rempli par les patients six mois après l'arrêt des chimiothérapies. Plus le score obtenu est élevé, meilleure serait la qualité de vie du patient.

Les conclusions de cette étude sont :

- La perméabilité intestinale des patients dans les deux groupes a augmenté après les cycles de chimiothérapies.
- La perméabilité intestinale des patients dans le groupe « contrôle » était significativement plus élevée que dans le groupe ayant reçu la solution enrichie en glutamine.
- L'incidence des effets indésirables dans le groupe « contrôle » était significativement plus élevée que celle de l'autre groupe.
- Les scores du questionnaire sur la qualité de vie des patients étaient significativement meilleurs dans le groupe ayant reçu la supplémentation en glutamine.

L'étude conclut donc que la nutrition parentérale enrichie en glutamine a un intérêt clinique dans la prise en charge de ces patients, la finalité étant d'améliorer leur compliance à un traitement lourd : la chimiothérapie. (82)

- b. Perte de poids et fonction de la barrière intestinale chez des enfants supplémentés par voie entérale avec une solution enrichie en alanyl-glutamine

Une étude a été menée de 2003 à 2004 sur 16 mois, incluant 107 enfants âgés de 6 mois à 8 ans, à risque de malnutrition et avec une barrière intestinale affaiblie. Les enfants ont été réparti aléatoirement en deux groupes, un groupe recevant de l'alanyl-glutamine mélangée dans du lait, et l'autre recevant le placebo : de la glycine mélangée également à du lait. La supplémentation leur a été donnée pendant 10 jours.

La perméabilité intestinale a été mesurée en utilisant la technique du mannitol et du lactose.

Il a été conclu à la fin de l'étude que la supplémentation en glutamine permettait d'améliorer la barrière intestinale, c'est-à-dire de diminuer la perméabilité intestinale. (83)

3. Etudes menées in vitro et chez l'animal

- a. L'alanyl-glutamine protège la barrière intestinale contre les conséquences d'une activité physique intense chez des rats entraînés.

Cette étude publiée en 2020 avait notamment pour but de déterminer si un entraînement intense chez des rats entraînait des effets délétères sur l'épithélium intestinal, et les effets sur celui-ci d'une supplémentation en alanyl-glutamine dans ce contexte.

Effectivement, il a été prouvé qu'une activité physique intense, prolongée, et régulière (telle qu'un marathon) pouvait donner lieu à des symptômes gastro-intestinaux chez les athlètes. La diarrhée du coureur est un phénomène largement relaté mais dont on ne connaît pas encore les causes exactes, car beaucoup de facteurs rentrent en compte. Certains mécanismes tels que l'ischémie mésentérique joueraient un rôle très important dans le déclenchement de ces diarrhées chez les athlètes. (84)

Les rats ont été divisés dans cinq groupes :

- Sédentaires, sans activité physique
- Entraînés 50 minutes par jours, 5 jours par semaines pendant 3 mois
- Entraînés 50 minutes par jours, 5 jours par semaines pendant 3 mois, en recevant une supplémentation orale d'alanyl-glutamine à raison de 1,5 g/kg.
- Entraînés 50 minutes par jours, 5 jours par semaines pendant 3 mois, avec ajout d'un test d'endurance 24h après la dernière session d'entraînement.
- Entraînés 50 minutes par jours, 5 jours par semaines pendant 3 mois, en recevant une supplémentation orale d'alanyl-glutamine à raison de 1,5 g/kg, mais subissant un test d'endurance 24h après la dernière session d'entraînement.

L'évaluation de la perméabilité intestinale s'est faite par l'analyse des quantités de mannitol et de lactulose retrouvées dans l'urine des rats. On rappelle que lorsque la perméabilité intestinale augmente, les taux d'absorption de mannitol baissent et les taux de lactulose augmentent.

Les conclusions de cette étude chez les rats ayant été soumis aux sessions d'exercices physiques intenses :

- Ont présenté une perméabilité paracellulaire augmentée, ce qui a été atténué par la prise de glutamine.
- Ont présenté une augmentation de la perméabilité intestinale, associée avec des changements dans la transcription des protéines composants les jonctions serrées. Il a été constaté que la supplémentation en glutamine a permis de prévenir ce phénomène.

En définitive, l'administration régulière d'alanyl-glutamine chez le rat a protégé la barrière intestinale des effets négatifs d'une activité physique intensive. (85)

- b. La supplémentation en glutamine restaure la fonction de barrière intestinale dans un modèle murin d'anorexie

Une étude a été menée chez 48 rats, divisés dans trois groupes : un groupe contrôle, un groupe ayant dans leur cage individuelle une roue d'activité (groupe ABA-C), un groupe ABA recevant une supplémentation de glutamine à 1% à partir du onzième jour (ABA-G).

ABA signifie “activity-based anorexia” et est un comportement observé chez les rongeurs : lorsqu’ils subissent une restriction alimentaire et qu’ils ont accès à une roue pour se dépenser physiquement, ils deviennent hyperactifs par rapport à leurs congénères ayant accès à de la nourriture. Ce comportement est utilisé pour mimer les symptômes clef de l’anorexie mentale. Dans ce modèle, on constate une augmentation de la perméabilité intestinale.

Après prélèvement de segments du colon, la perméabilité intestinale a été évaluée avec la méthode de la chambre d’Ussing.

Il a été constaté à la fin de cette étude que la perméabilité colique dans le groupe ABA-G n’a pas augmenté contrairement au groupe ABA-C. La synthèse protéique de la muqueuse du colon est restée stable dans le groupe ABA-G mais a diminué dans le groupe ABA-C. (86)

- c. L’alanyl-glutamine augmente l’intégrité des jonctions serrées au niveau de l’épithélium intestinal

Cette étude avait pour but d’analyser les effets de la glutamine sur l’intégrité des jonctions serrées. Plus précisément, de déterminer si la glutamine régulait ces jonctions via un chemin de signalisation passant par la kinase CaMKK2 et la kinase AMPK, ce qui devrait améliorer la fonction de la barrière intestinale.

Pour cela, des entérocytes provenant du jéjunum de porc ont été collectés et mis en culture, en présence ou non de glutamine. Les concentrations de glutamine dans le milieu étaient de 0,5 mmol/L, 1,0 mmol/L, et 2,0 mmol/L.

À la suite de l’incubation de ces cellules, la seule différence observée entre les groupes recevant différentes concentrations de glutamine était la vitesse de croissance des cellules, qui était plus élevée chez les cellules recevant une concentration de 2,0 mmol/L de glutamine. Ce groupe a donc été choisi pour le reste de l’étude.

En conclusion, l’étude a permis de constater que l’activation des kinases étaient bien activées par la glutamine dans le modèle mis en place, et que de cette activation résultait une amélioration des fonctions de la barrière intestinale. Cette amélioration serait due à l’induction d’une augmentation des protéines des jonctions serrées. (87)

4. Glutamine et inflammation dans l'intestin

L'inflammation intestinale a également été beaucoup étudiée. Etant au cœur du problème dans beaucoup de maladies intestinales, les effets de la glutamine ont aussi été largement étudiés pour son potentiel effet anti-inflammatoire : elle pourrait influencer plusieurs acteurs de cascades de signalisations pro-inflammatoires, tels que le facteur de transcription NF-Kb.

Ce facteur de transcription permet d'activer des gènes qui vont stimuler la réaction inflammatoire, au début d'une infection par exemple.

Des études in vitro et in vivo chez les rongeurs ont montré que l'administration de glutamine chez des rongeurs où l'on a induit une colite permettait de réprimer l'activation de ce facteur. (88–90)

On notera que les résultats des études menées chez l'Homme, sont souvent contradictoires et régulièrement remis en question. Enormément d'interrogations subsistent sur les mécanismes exacts et les réels bienfaits de la glutamine chez l'Homme.

CHAPITRE 3 : STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE ET CONSEILS AU PATIENT

PARTIE 1 : CIBLER LES PATIENTS

Lorsque l'on travaille en pharmacie de ville, il est très commun de recevoir des patients présentant des désordres intestinaux. Certains se plaignent de symptômes aigus, et d'autres ne trouvent jamais réellement de solutions définitives à leurs maux.

Il est intéressant et important de leur proposer des alternatives, et d'essayer de trouver une solution adaptée à leurs besoins.

Il est donc important de poser les bonnes questions au patient, afin de réaliser un conseil adéquat.

1. Reconnaître les potentiels signes cliniques

L'hyperperméabilité intestinale ne se manifesterait pas seulement par des symptômes gastro-intestinaux comme les diarrhées aiguës ou chroniques, la constipation, les ballonnements, mais aussi par des symptômes extra-digestifs comme une fatigue, des maux de tête, des crampes ... (58)

Devant un ou plusieurs de ces symptômes, nous pouvons donc proposer de creuser sur les habitudes alimentaires du patient, son hygiène de vie et ses prises ponctuelles de traitements médicamenteux.

2. Faire le lien avec les traitements chroniques, questionner sur les pathologies chroniques, l'hygiène et le mode de vie

Comme expliqué précédemment, il est souvent difficile de savoir si ce sont les traitements seuls qui induisent une hyperperméabilité intestinale, ou s'il s'agit une conséquence de la pathologie, ou les deux. On se demande même si l'hyperperméabilité intestinale n'est pas un des facteurs qui contribuent au déclenchement de certaines pathologies.

Cela dit, même si nous manquons de réponses et de certitudes, nous avons suffisamment d'informations pour conseiller et repérer un profil de patient susceptible de bénéficier d'une supplémentation orale en glutamine.

Tout d'abord, les patients atteints de certaines pathologies que l'on sait à risque, mais aussi ceux qui, par la prise régulière d'AINS, subissent souvent des désagréments intestinaux (arthrose, rhumatisme, polyarthrite rhumatoïde ...), (voir chapitre 1 partie 5 :« Corrélation entre hyperperméabilité et pathologies digestives, métaboliques et hépatiques » et « Corrélations potentielles entre hyperperméabilité intestinale et pathologies extra-digestives »). Certains patients ont également plusieurs fois par an des prescriptions pour des antibiotiques, qui sont délétères pour le microbiote. Le microbiote étant un des acteurs majoritaires de l'écosystème intestinal, la barrière intestinale peut également être impactée.

Certains de ces patients peuvent se présenter pour un achat spontané de probiotiques, signe d'un déséquilibre au niveau de la sphère digestive. A ce moment, si cela est possible, il serait intéressant de poser quelques questions pour évaluer si une prise de complément alimentaire visant à rétablir la perméabilité intestinale ne serait pas plus adéquate. Une fois cette cure terminée, la prise de probiotique n'en sera que plus efficace.

La prise sur le long cours d'inhibiteurs de la pompe à proton peut également être un indice d'un déséquilibre intestinal. Ils sont largement prescrits, et souvent pour de longues périodes ce qui n'est pas sans risques, là où leur utilisation devrait être réévaluée au bout de 8 semaines. Ils ont d'ailleurs fait l'objet d'un communiqué de la HAS en 2020, qui rappelle qu'environ un quart des Français sont traités par un inhibiteur de la pompe à proton. Elle estime que 80% des prescriptions sont inutiles. (91)

Le mode de vie joue également un rôle important, et certains comportements peuvent être délétères pour l'écosystème intestinal :

- Un patient sportif, qui fait des sessions de sport intenses et régulières, avec une alimentation très riches en protéines, d'autant plus s'il est sujet aux diarrhées aiguës dues à son activité physique,

- Un patient très anxieux (rôle du système nerveux entérique, et du nerf vague très sollicité),
- Un patient avec une alimentation déséquilibrée, composée de beaucoup de produits industriels, de sodas, d'alcool, de produits très transformés.

On peut donc constater que l'on peut rencontrer des profils très différents, de tout âge, pouvant facilement cumuler les facteurs de risques.

PARTIE 2 : ABORDER ET EXPLIQUER L'HYPERPERMEABILITE INTESTINALE

1. Schématiser et vulgariser pour une meilleure compréhension

Le but n'étant pas de vendre un complément alimentaire au patient, qu'il ne prendra que quelques jours, et qui par conséquent ne lui apportera aucun bénéfice, il est important que le patient ait compris tout d'abord le problème, mais aussi les bénéfices qu'il peut tirer de son complément alimentaire. Il faudra donc vulgariser pour ne pas le perdre dans une multitude d'informations.

Pour expliquer le phénomène d'hyperperméabilité intestinale, la métaphore du « filtre à café et de la passoire » est très parlante. Le filtre à café représentant une barrière intestinale fonctionnelle avec une perméabilité normale et la passoire une barrière intestinale avec une perméabilité trop importante, qui laisse donc passer des « éléments » plus gros et/ou qui ne devraient pas passer « de l'autre côté ».

Les probiotiques étant de plus en plus populaires auprès des patients, il est possible de leur expliquer qu'une cure visant à rétablir la perméabilité intestinale serait bénéfique avant d'entamer une cure de probiotiques. Pour expliquer cela simplement, on peut utiliser la métaphore du « potager » : la surface de l'intestin, autrement dit ce qui compose entre autres la barrière intestinale, est le sol dans lequel on souhaite faire pousser des plantes. Ce sol doit d'abord être prêt à recevoir les graines (qui sont en fait les probiotiques), et pour le préparer et qu'il soit fertile, on utilise d'abord un complément contenant de la glutamine. Une fois cette étape passée, on commence à planter (la cure de probiotique), à laquelle on peut associer des nutriments ou engrais pour les nourrir (en réalité des pré-biotiques).

Il faut préciser que beaucoup de facteurs rentrent en compte, et que l'hygiène de vie est très importante. Il ne s'agit pas de supprimer les mauvaises habitudes d'un seul coup, mais de choisir une problématique à corriger petit à petit (grignotage, réduction de la consommation d'alcool ou de tabac, meilleure prise en charge de l'anxiété ...).

L'hyperperméabilité intestinale

OU LE SYNDROME DE L'INTESTIN QUI FUIT

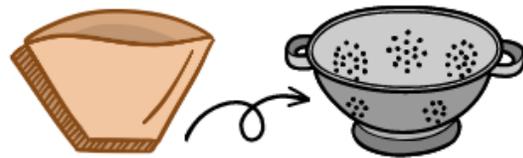
Tout commence avec la **barrière intestinale**, une très grande surface permettant d'absorber les nutriments apportés par notre alimentation, mais ayant également un rôle très important dans l'immunité.



Cette barrière doit être assez perméable pour laisser passer les nutriments digérés, mais pas "trop" perméable pour laisser passer les pathogènes et les toxines.



Ceci dit, cette perméabilité peut-être augmentée dans certaines situations : stress, mauvaise hygiène de vie, l'alcool, prise d'AINS régulière, prise d'antibiotiques ...



On passe d'un filtre à café fonctionnel, à une passoire qui laisse passer des éléments indésirables, qui vont créer une inflammation latente mais **chronique**.



Les symptômes

???

- Diarrhées
- Constipation
- Ballonnements
- Fatigue
- Maux de tête
- Crampes

Que faire ?



On prépare le terrain :
Prise de **glutamine** pour rétablir une perméabilité intestinale normale pendant 1 mois, renouvelable



On sème :
Prise de probiotiques, à choisir en fonction de mes symptômes



On entretient :
Renouvellement de la cure, amélioration de son alimentation, arrêt du tabac ...

Figure 23: Flyer sur l'hyperperméabilité intestinale destiné aux patients

2. Aborder le concept de l'écosystème intestinal

Aborder les différents acteurs de l'écosystème intestinal peut être également intéressant, cela permet d'insister sur les conséquences qui peuvent être locales mais également systémiques, et donc les potentiels bienfaits d'une cure de compléments alimentaires bien menée.

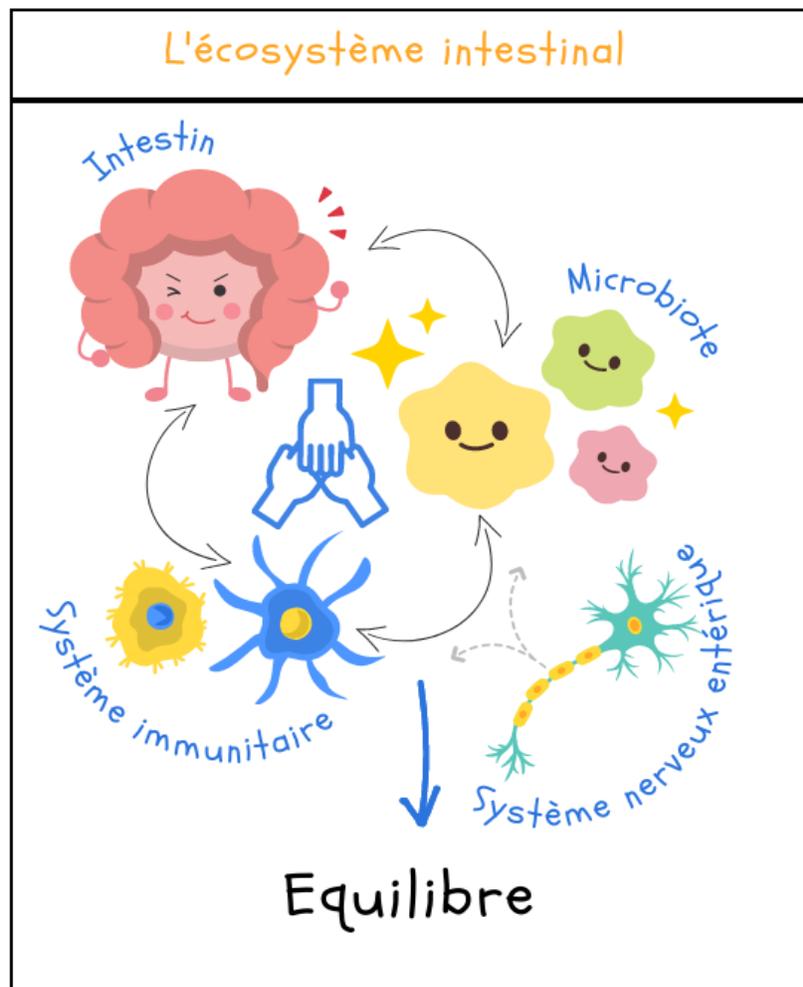


Figure 24: L'écosystème intestinal, schéma destiné au patient

Prendre soin de son intestin puis de son microbiote est donc bénéfique pour tout l'écosystème, et plus largement pour tout le corps humain.

PARTIE 3 : TRAITER L'HYPERPERMEABILITE INTESTINALE

1. Eléments accompagnant la glutamine dans les produits disponibles en officine

Un certain nombre de laboratoires pharmaceutiques proposent des compléments alimentaires à base de glutamine.

Quand on analyse les différents types de compléments, on remarque que ceux qui contiennent seulement de la glutamine s'adressent plutôt aux sportifs, qui pratiquent une activité physique régulière et plutôt intense.

Lorsque l'on recherche des compléments alimentaires dédiés au bien-être de la sphère digestive, la grande majorité contiennent de la glutamine mais aussi d'autres composés afin de créer une synergie d'action. Ce sont des poudres à diluer dans un grand verre d'eau, à prendre en cure de 20 jours à 3 mois, renouvelable.

On retrouve chez certains laboratoires des contre-indications à la prise de glutamine :

- Femmes enceintes et allaitantes
- Epilepsie : une étude chez le rat a rapporté une augmentation de la sévérité des crises (92)

Selon certains auteurs, les cofacteurs essentiels seraient le zinc, le bêta-carotène (précurseur de la vitamine A) (93), et la vitamine B9. La dose de glutamine à prendre serait de 0,5 à 1g, mais quand on analyse les produits disponibles sur le marché, on trouve fréquemment des posologies allant jusqu'à 3 g par jour. (94)

Un bon nombre d'études se sont également penchées sur une potentielle efficacité du zinc dans cette indication et leurs résultats suggèreraient un effet positif sur la restauration de la muqueuse de la barrière intestinale. (95–97) Il est important de noter cependant que ces études ont été réalisées dans des conditions différentes outre le fait qu'elles aient été réalisées chez des enfants carencés et malnutris vivant dans des pays en voie de développement : âges, nombre de sujets, pathologies, posologie et forme d'administration du zinc ... Ces résultats sont donc extrapolés à des populations qui ont des régimes occidentaux et un mode de vie très différents des sujets étudiés.

Le curcuma rentre aussi dans la composition de certains suppléments : il aurait des propriétés anti-inflammatoires, mais certaines études montrent également qu'il aurait une action bactériostatique sur certaines bactéries pathogènes in vitro. (98)

On peut retrouver aussi l'argile, utilisée depuis des millénaires aux quatre coins du monde. Son efficacité sur la muqueuse intestinale s'explique par le fait qu'elle adsorbe les toxines présentes, mais aussi parce qu'elle a une action positive sur le mucus en modifiant son épaisseur et ses propriétés. (99)

La matricaire, également issue des pratiques traditionnelles, a prouvé ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et antimicrobiennes. Son utilisation dans les troubles gastro-intestinaux n'est pas inédite et peut-être très intéressante. Son efficacité dans ce cadre a même été rapportée par des études cliniques. (100)

Le thé vert aurait également des effets anti-inflammatoires et protecteurs vis-à-vis de la muqueuse intestinale, selon des études réalisées in vitro ou chez le rat, mais pas encore chez l'Homme. (101–103)

L'extrait sec d'écorce ou de fleurs *Sophora japonica* L. () peut aussi être inclus dans certains compléments alimentaires ou routine pour les propriétés anti-inflammatoires que lui prête son usage traditionnel en Asie, supporté par quelques études in vivo. (104,105)

Concernant les laboratoires pharmaceutiques proposant des produits vraiment ciblés sur l'hyperperméabilité intestinale, nous pouvons citer Pileje®, Effinov®, NHCO®, ou encore Aragan®.

Cependant, les prix élevés de ces compléments ciblant l'hyperperméabilité ne sont pas forcément accessibles, ce qui peut être un frein pour certains patients, qui préféreront acheter des médicaments non listés moins chers qui traiteront ponctuellement leurs symptômes tels que le Gaviscon®, les IPP, ou encore le spasfon®.

2. Règles hygiéno-diététiques

Concernant les habitudes de vie, tout le monde s'accorde sur plusieurs points :

- Une activité physique régulière et adaptée à chacun est bénéfique, autant pour le corps que pour l'esprit.
- L'alcool, le café, les thés riches en théine, les sodas, la « junk food », les bonbons et autres sucreries, sont à consommer occasionnellement, avec le plus de modération possible.
- Faire attention aux édulcorants et additifs dans les produits industriels, tout comme les produits « sans sucre ». Ils contiennent des polyols indigestes, qui vont favoriser les ballonnements, suite à leur fermentation colique. On assiste à une double peine pour les chewing-gums sans sucre, dont la consommation est forcément accompagnée d'une aérophagie, favorisant grandement les ballonnements.(106,107).
- Consommer 2 portions de fruits et 3 portions de légumes par jour (PNNS 4), car ils apportent des AGCC issus de la digestion des fibres par le microbiote qui jouent d'innombrables rôles bénéfiques dans l'organisme (un rôle énergétique, trophique sur de nombreuses cellules du corps humain (les colonocytes par exemple)).
- Eviter de consommer de la viande rouge, de la friture, des féculents trop souvent.

Depuis déjà quelques années, les régimes alimentaires « tendances » se suivent et proposent généralement l'éviction d'aliments, voire d'une famille entière d'aliments.

Un des régimes qui pourrait s'avérer intéressant dans le cadre de l'hyperperméabilité intestinale mais aussi dans la prise en charge des symptômes d'ordre digestif serait le régime « sans Fodmaps » ou « pauvre en Fodmaps ».

Le terme Fodmaps a été inventé par une nutritionniste, Sue Sheppard, et signifie « Fermentable by colonic bacteria Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols ». Ces termes englobent les FOS et les GOS pour les oligosaccharides, le lactose pour les disaccharides, et le fructose pour les monosaccharides. Les polyols quant à eux sont des composés organiques souvent utilisés comme édulcorant. Il s'agit en fait de certains glucides qui vont être fermentés par la flore intestinale, mais qui restent peu digestes.

On retrouve ces Fodmaps dans divers aliments comme les produits à base de blé, les produits laitiers contenant beaucoup de lactose, les produits industriels, un bon nombre de fruits riches en fructose, quelques légumes, certains aliments diététiques.

Ces aliments vont en fait multiplier la production de gaz de notre intestin, créant un inconfort et des ballonnements.

Il est donc recommandé de manger des Fodmaps en petite quantité et en fonction de la tolérance de chacun. Il faut arriver à écouter son corps et faire le lien avec son alimentation pour repérer les aliments qui posent problèmes. Il n'y a pas de quantités précises et universelles à ne pas dépasser, il faut donc s'analyser avec l'aide de table qui nous renseigne sur la quantité moyenne de Fodmaps présents dans chaque aliment. Il ne faut donc pas non plus se priver, mais plutôt manger avec parcimonie les aliments nous posant un problème.

Attention à ne pas passer d'un extrême à l'autre, consommer certains fruits et légumes de façon équilibrée est aussi important pour conserver un apport en fibres optimal mais pas trop élevé. Dans ce type de régime, on ne cherche donc pas à évincer certains aliments mais à les associer en fonction de sa tolérance pour éviter des troubles digestifs liés à la fermentation colique de ces différents sucres.

Ce régime est à commencer sous la supervision d'un professionnel, car il est difficile à tenir et à risque de carences voire de déséquilibres alimentaires.

Dans les faits, il y a un protocole à suivre sur 12 semaines :

- Pendant 6 semaines, on ne consomme aucun Fodmaps. Si après 3 semaines, on ne constate pas de réelles améliorations, on peut réintroduire les Fodmaps dans son alimentation petit à petit.
- Pendant les 6 semaines suivantes, on réintroduit une famille de Fodmaps chaque semaine.

(106)

PARTIE 4 : PROBIOTIQUES, PREBIOTIQUES, ET POST-BIOTIQUES

Le microbiote est un acteur très important de l'écosystème intestinal et représenterait la prochaine étape après la complémentation enrichie en glutamine. Il y a plusieurs façons de prendre soin de son microbiote, on retrouve maintenant en pharmacie des compléments alimentaires tels que les prébiotiques, les probiotiques et les post-biotiques. La majorité des produits disponibles sont en réalité des symbiotiques, association de probiotiques et de prébiotiques. Ils permettent de prendre soin des souches de notre microbiote qui nous sont bénéfiques après qu'elles aient subi de nombreuses agressions, notamment après avoir rétabli une perméabilité intestinale fonctionnelle grâce à une cure de glutamine.

1. Prébiotiques

Le terme « prébiotique » a été défini par Gibson et Roberfroid comme des « aliments non digestes apportant un bénéfice à l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou un certain nombre de bactéries dans le côlon », comme les bifidobactéries et les lactobacilles. (108) En d'autres mots, un prébiotique est un substrat utilisé spécifiquement par certains micro-organismes du microbiote et qui résulterait en un bénéfice pour la santé de l'hôte.(109)

On les retrouve naturellement dans beaucoup de végétaux (l'ail, le blé, l'artichaut, le miel), contenant notamment de l'inuline et/ou des fructo-oligosaccharides par exemple. Les principaux prébiotiques étant : les FOS, les GOS, les XOS, le lactitol, le lactosucrose, le lactulose. (110)

Leurs rôles seraient :

- Favoriser le renouvellement des entérocytes,
- Favoriser l'activité enzymatique, et l'absorption de calcium, zinc, magnésium et fer,
- Aider à maintenir l'équilibre intestinal. (94)

Leurs effets potentiels sur un grand nombre de maladies (symptômes, déclenchement de la maladie...) sont encore à l'étude, comme l'amélioration de la tolérance du système immunitaire

envers les allergènes chez l'Homme, à la suite de travaux réalisés sur la souris concernant les allergies au blé. (111,112)

2. Probiotiques

Les probiotiques sont des « microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés dans les bonnes quantités, confèrent des bénéfices pour la santé de l'hôte ». (109)

Les espèces les plus étudiées et donc les mieux documentées sont :

- *Bifidobacterium (adolescentis, animalis, bifidum, breve and longum)*
- *Lactobacillus (acidophilus, casei, fermentum, gasseri, johnsonii, paracasei, plantarum, rhamnosus and salivarius)* (109)

Les probiotiques doivent répondre à des critères de sélections précis (voir tableau 4 dans la partie annexe).

En fonction du probiotique (c'est-à-dire de la souche et de la dose), les effets observés sur l'hôte ne sont pas les mêmes. On peut observer :

- Une production d'acide lactique, défensines, et d'autres substances ayant une activité antimicrobienne,
- Une compétition avec les microorganismes pathogènes pour les nutriments,
- Une modification du pH dans les intestins,
- Une augmentation de la production de mucus,
- Une aide à la formation de nouvelles jonctions serrées,
- La production de cytokines pro-inflammatoires, la production d'immunoglobulines (effet immunomodulateur). (113)

En conclusion, ils participent aussi au maintien du fonctionnement de la barrière intestinale, en aidant au maintien d'une perméabilité intestinale normale. (114)

Ils sont également largement utilisés pour traiter la diarrhée, qu'elle soit induite par les antibiotiques (115), ou encore qu'il s'agisse de la diarrhée du voyageur. Les souches L.

rhamnosus GG et *S. boulardii* CNCM I-745 ont prouvé leur efficacité dans le traitement des diarrhées aiguës infectieuses, chez l'adulte comme chez l'enfant.

Certaines souches probiotiques (*Bifidobacterium infantis* 35 624, *E.coli* DSM17252, *L. plantarum* 299v, et *S. boulardii* CNCM I-745) ont également des effets sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable ou colopathie fonctionnelle, avec notamment des douleurs moins fortes, et moins de ballonnements. (116,117)

On retrouve ces probiotiques sous différentes formes de compléments alimentaires. Enormément de laboratoires se sont lancés sur ce marché florissant. On y retrouve des produits censés améliorer certaines problématiques, dont les allégations sont :

- “Contribue à l'équilibre de la flore intestinale”
- “Contribue au fonctionnement normal du système immunitaire”
- “Favoriser la perte de poids” (combiné au chrome et au guarana)

On retrouvera toujours une phrase dont le but est de rappeler qu'un complément alimentaire ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée ou à un mode de vie sain.

Toutefois, on remarque qu'une partie des compléments alimentaires sur le marché n'indiquent pas clairement quels bénéfices les probiotiques peuvent apporter au patient. Pour contourner ce problème, certains rajoutent donc des éléments pour pouvoir inscrire certaine allégation sur la boîte du complément alimentaire à des fins marketing.

Les allégations santé sont réglementées, il faut donc que les laboratoires n'enfreignent pas ces règles. Cela dit, lorsque l'on ajoute d'autres éléments pour créer une synergie, on peut donc indiquer sur la boîte certaines allégations autorisées telles que « la vitamine B2 contribue au maintien d'une peau normale » pour les compléments visant en fait à réguler la flore cutanée et à améliorer les problèmes de peau, ou encore « le guarana contribue à la perte de poids », « le chrome aide au maintien d'une glycémie normale ». (118)

On retrouve également les symbiotiques, qui sont formulés avec des probiotiques et des prébiotiques, dans le but de créer une synergie d'action. (108) En créant cette synergie, on cherche

à améliorer la survie dans le tube digestif des microorganismes pris par voie orale par le patient. On retrouve souvent l'inuline ou les FOS dans ce type de synergie. (110)

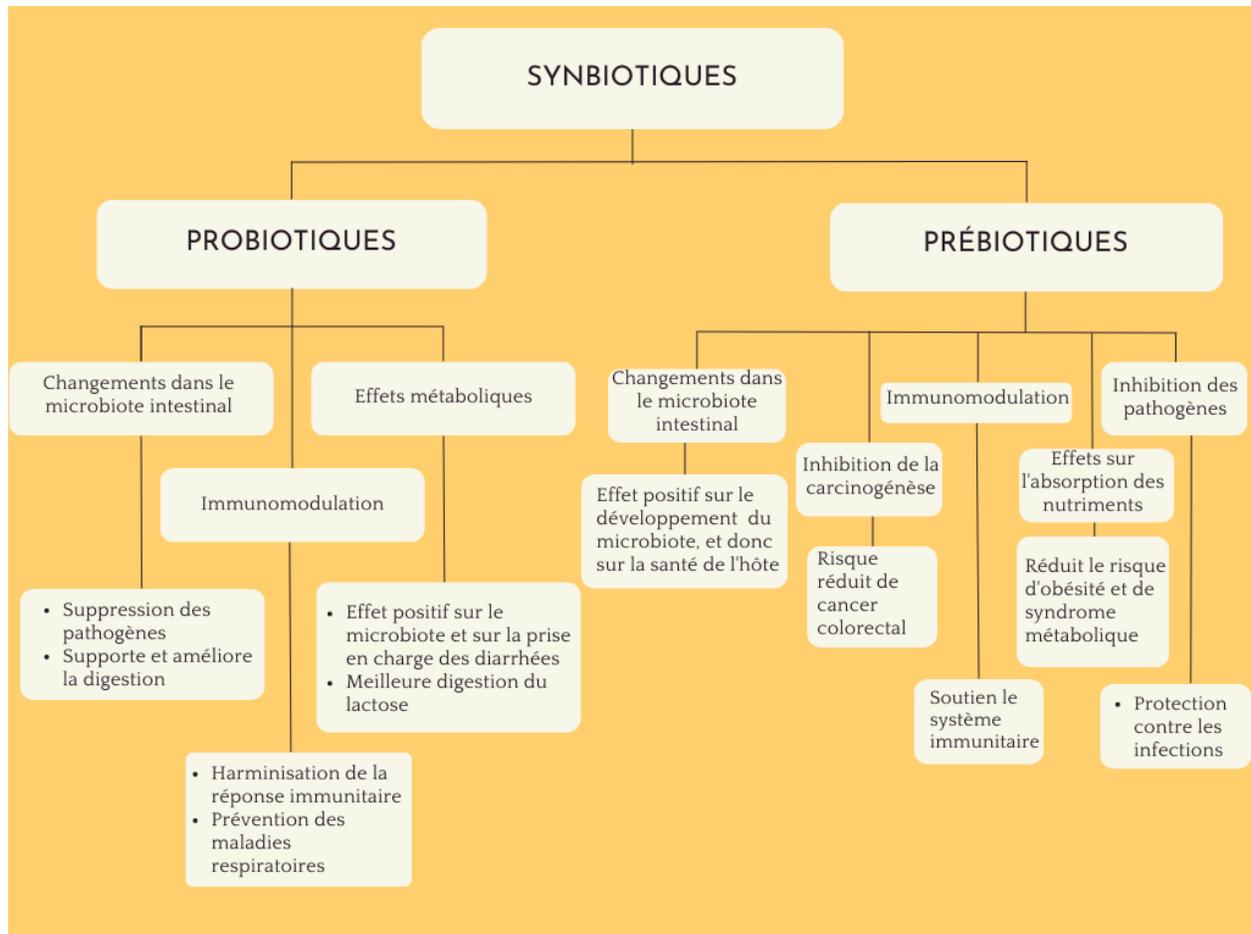


Figure 25: Mécanismes d'action des symbiotiques et leurs effets, figure traduite et tirée de l'article "Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health"(110)

3. Post-biotiques

Les post-biotiques sont en fait des métabolites solubles produits par les probiotiques, lorsqu'ils sont vivants, ou libérés après la lyse bactérienne. Il s'agit d'enzymes, de peptides, d'acides dérivés de peptidoglycanes, de polysaccharides, d'acides organiques, ou encore de composants de la paroi cellulaire des bactéries.

Les scientifiques ont commencé à s'y intéresser car ils offrent certains avantages :

- Une longue durée de conservation,
- Une structure chimique claire,
- De potentiels effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs, hypocholestérolémiants, antioxydants....

Le mécanisme d'action précis de ces post-biotiques n'est pas encore connu, mais les bénéfices pour la santé de l'hôte sont prometteurs. (119,120) Ils permettraient d'éviter un problème que l'on risque de rencontrer avec certaines souches probiotiques : le transfert horizontal de gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques à des bactéries pathogènes présentes dans le tractus gastro-intestinal. (121)

On les retrouve dans des compléments alimentaires contenant du butyrate seul ou en synergie. On peut aussi citer l'acétate et le propionate. Ils sont cependant moins répandus sur le marché.

CONCLUSION :

La barrière intestinale partage une relation étroite avec différents acteurs tout aussi importants les uns que les autres : le système nerveux entérique qui permet une connexion avec le cerveau via le nerf vague notamment, le système immunitaire majoritairement présent dans la sphère digestive ou encore le microbiote, propre à chaque individu. Ensemble, ils nous offrent des cibles potentielles qui permettraient de prévenir, dans une certaine mesure, diverses pathologies, d'améliorer la qualité de vie des patients et de mieux comprendre le fonctionnement complexe de cette partie du corps humain.

Le concept d'hyperperméabilité intestinale, bien que débattu, semble pourtant être constaté dans un grand nombre de conditions pathologiques allant d'Alzheimer aux grands brûlés, en passant par les allergies. Notre mode de vie moderne incluant, entre autres, une alimentation déséquilibrée à base d'aliments ultra-transformés, la prise systématique et/ou au long cours de certains médicaments, le prolongement de l'espérance de vie, et bien d'autres facteurs, font que la perméabilité intestinale peut toucher un grand nombre d'individus de tout âge. Cela se traduit par divers symptômes (diarrhées, constipation, ballonnements, maux de têtes, crampes).

Face à ce phénomène, la glutamine peut représenter un complément intéressant, surtout si elle est utilisée avec d'autres éléments comme l'aloë vera, l'argile, le curcuma, la camomille matricaire, ou encore la vitamine B6 ou B2 par exemple.

De nombreuses études ont été menées in vitro et in vivo souvent chez le rat et dans une moindre mesure chez l'Homme. Leurs résultats, mais aussi les méthodes, les moyens d'évaluation de la perméabilité, les modèles utilisés, les cohortes, les types de compléments utilisés sont cependant souvent trop divergents pour affirmer avec certitude dans quelle mesure la glutamine est efficace, ni même tous les mécanismes potentiellement impliqués dans la réparation de la barrière intestinale.

Au comptoir, le rôle du pharmacien est d'aiguiller le patient vers le produit, mais surtout la synergie la plus intéressante, dont il pourra tirer le plus de bénéfices. Le pharmacien sélectionne des compléments alimentaires adaptés à sa patientèle (au niveau de la qualité mais aussi du prix), puis il pourra expliquer à son patient le concept d'hyperperméabilité intestinale, son étiologie et ses

conséquences. Ce moment permettra également d'aborder par la suite les recommandations nutritionnelles et de donner quelques conseils sur ce sujet notamment de suivre un régime de type « méditerranéen ».

Encourager le patient à améliorer petit à petit son alimentation fait également partie intégrante de la prise en charge. Pour cela, il faut d'abord l'interroger sur ses habitudes alimentaires et corriger progressivement d'éventuels déséquilibres ou "erreurs" alimentaires liés à la méconnaissance ou aux idées reçues du patient. Il faut également mettre en garde contre certains régimes « miracles », trop souvent mis en avant dans la presse ou les réseaux sociaux.

Il ne faut pas hésiter à lui remettre un flyer reprenant les informations importantes communiquées (explications, symptômes, conseils sur l'alimentation, régime alimentaire de type méditerranéen, l'activité physique ...), et à réintroduire le sujet à la prochaine visite à la pharmacie.

Après une cure de glutamine, la suite logique est de prendre soin du microbiote par la prise de prébiotiques, probiotiques, symbiotiques, et/ou encore plus récemment de postbiotiques. Ici aussi, le pharmacien a son rôle à jouer dans le conseil, notamment dans la sélection des souches les plus appropriées.

Cet état d'hyperperméabilité intestinale étant souvent une conséquence de nos habitudes alimentaires et de vie, certains régimes, qui ne sont pas totalement restrictifs, peuvent permettre d'aider le patient à contrôler certains symptômes et sentiment d'inconfort digestifs, tout en personnalisant les recommandations nutritionnelles liées au régime. Il faut cependant rester vigilant car un régime, surtout s'il est restrictif (tel que le régime sans Fodmaps), devrait systématiquement se faire avec l'accompagnement d'un professionnel de santé formé, pour éviter tout déséquilibre alimentaire et toute carence.

L'écosystème intestinal, complexe mais essentiel à l'équilibre de notre santé, n'a pas fini d'être étudié. Beaucoup de mécanismes restent encore à être élucidés et nous pouvons espérer que leur compréhension permettra des avancées thérapeutiques dans différents domaines de la médecine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Estomac – Duodénum. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. 2014. p. 17-34. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000023>
2. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Introduction au système digestif. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 707-16. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000436>
3. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Le tractus gastro-intestinal. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 717-60. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000448>
4. Jéjunum – Iléon. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. 2014. p. 35-54. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000035>
5. Lacour B, Belon JP. Physiologie du système digestif. In: Lacour B, Belon JP, éditeurs. Physiologie humaine [Internet]. 2016. p. 253. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294753763000085>
6. Histologie digestive. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. 2014. p. 163-7. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000096>
7. Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract—revisited. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(6):681-9.
8. Jéjunum – Iléon. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. 2014. p. 46. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000035>
9. Lacour B, Belon JP. Physiologie du système digestif. In: Lacour B, Belon JP, éditeurs. Physiologie humaine [Internet]. 2016. p. 250. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294753763000085>
10. Collège des Enseignants de Nutrition. Barrière intestinale : Implication dans les pathologies nutritionnelles et en santé. In: Collège des Enseignants de Nutrition, éditeur. Nutrition [Internet]. 2021. p. 136. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294773464000126>
11. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche É, Rousset M, Vaillant JC, Clément K, et al. L'altération de la perméabilité intestinale: chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité? *médecine/sciences*. 2016;32(5):461-9.
12. Martel J, Chang SH, Ko YF, Hwang TL, Young JD, Ojcius DM. Gut barrier disruption and chronic disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2022;
13. Collège des Enseignants de Nutrition. Barrière intestinale : Implication dans les pathologies nutritionnelles et en santé. In: Collège des Enseignants de Nutrition, éditeur. Nutrition [Internet].

2021. p. 137. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294773464000126>
14. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Le tractus gastro-intestinal. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. *Physiologie humaine et physiopathologie* [Internet]. 2019. p. 738-9. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000448>
 15. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1 janv 2011;17(1):362-81.
 16. Camilleri M. Human intestinal barrier: effects of stressors, diet, prebiotics, and probiotics. *Clinical and translational gastroenterology*. 2021;12(1).
 17. Microbiote et immunité intestinale. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive* [Internet]. 2014. p. 191. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000138>
 18. Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*. 2010;140(6):859-70.
 19. Microbiote et immunité intestinale. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive* [Internet]. 2014. p. 192. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000138>
 20. Peyer JC. Définition de « Plaque de Peyer » [Internet]. *Dictionnaire de l'académie nationale de médecine*. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=Peyer%20%28plaque%20de%29>
 21. Microbiote et immunité intestinale. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive* [Internet]. 2014. p. 193. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000138>
 22. Microbiote et immunité intestinale. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive* [Internet]. 2014. p. 194. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000138>
 23. Microbiote et immunité intestinale. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive* [Internet]. 2014. p. 195. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000138>
 24. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal. *EMC-Gastro-entérologie*. 2017;12:1-8.
 25. Butel MJ, Aires J. L'établissement du microbiote, une étape clé. *Microbiote intestinal et santé humaine*. 2021;21.
 26. ADLERBERTH I, CARLSSON B, MAN PD, JALIL F, KHAN SR, LARSSON P, et al. Intestinal colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta paediatrica*. 1991;80(6-7):602-10.

27. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(1):77-84.
28. Tachdjian G. Appareil reproducteur. In: Tachdjian G, éditeur. *Embryologie et histologie humaines* [Internet]. 2016. p. 212. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294737794000081>
29. Cavin JB, Cuddihey H, MacNaughton WK, Sharkey KA. Acute regulation of intestinal ion transport and permeability in response to luminal nutrients: the role of the enteric nervous system. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020;318(2):G254-64.
30. Turner JR, Buschmann MM, Romero-Calvo I, Sailer A, Shen L. The role of molecular remodeling in differential regulation of tight junction permeability. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 1 déc 2014;36:204-12.
31. Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, Distrutti E, Renga B, Bifulco G, et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PloS one*. 2011;6(10):e25637.
32. Veres-Székely A, Szász C, Pap D, Szebeni B, Bokrossy P, Vannay Á. Zonulin as a Potential Therapeutic Target in Microbiota-Gut-Brain Axis Disorders: Encouraging Results and Emerging Questions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8):7548.
33. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*. 2011;
34. Cliffe LJ, Humphreys NE, Lane TE, Potten CS, Booth C, Grecis RK. Accelerated intestinal epithelial cell turnover: a new mechanism of parasite expulsion. *Science*. 2005;308(5727):1463-5.
35. Collège des Enseignants de Nutrition. Barrière intestinale : Implication dans les pathologies nutritionnelles et en santé. In: Collège des Enseignants de Nutrition, éditeur. *Nutrition* [Internet]. 2021. p. 138. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294773464000126>
36. Quigley EMM. Leaky gut – concept or clinical entity? *Current Opinion in Gastroenterology* [Internet]. 2016;32(2). Disponible sur: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/Fulltext/2016/03000/Leaky_gut___concept_or_clinical_entity_.4.aspx
37. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell metabolism*. 2014;20(5):779-86.
38. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science*. 2005;307(5717):1955-9.
39. Peng L, He Z, Chen W, Holzman IR, Lin J. Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatric research*. 2007;61(1):37-41.

40. Mariadason JM, Kiliyas D, Catto-Smith A, Gibson PR. Effect of butyrate on paracellular permeability in rat distal colonic mucosa ex vivo. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1999;14(9):873-9.
41. 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. *The Journal of nutrition*. 2009;139(9):1619-25.
42. Stenman LK, Holma R, Eggert A, Korpela R. A novel mechanism for gut barrier dysfunction by dietary fat: epithelial disruption by hydrophobic bile acids. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2013;304(3):G227-34.
43. Chassaing B, Compher C, Bonhomme B, Liu Q, Tian Y, Walters W, et al. Randomized controlled-feeding study of dietary emulsifier carboxymethylcellulose reveals detrimental impacts on the gut microbiota and metabolome. *Gastroenterology*. 2022;162(3):743-56.
44. Khoshbin K, Camilleri M. Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020;319(5):G589-608.
45. Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(22):3954.
46. Llorente C, Jepsen P, Inamine T, Wang L, Bluemel S, Wang HJ, et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal Enterococcus. *Nature communications*. 2017;8(1):1-15.
47. Bajaj JS, Cox IJ, Betrapally NS, Heuman DM, Schubert ML, Ratneswaran M, et al. Systems biology analysis of omeprazole therapy in cirrhosis demonstrates significant shifts in gut microbiota composition and function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2014;307(10):G951-7.
48. Silva SD, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, et al. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2014;307(4):G420-9.
49. Gareau MG, Jury J, Perdue MH. Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2007;293(1):G198-203.
50. Costantini TW, Bansal V, Peterson CY, Loomis WH, Putnam JG, Rankin F, et al. Efferent vagal nerve stimulation attenuates gut barrier injury after burn: modulation of intestinal occludin expression. *The Journal of trauma*. 2010;68(6):1349.
51. Gao T, Wang Z, Dong Y, Cao J, Lin R, Wang X, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *Journal of pineal research*. 2019;67(1):e12574.

52. Zheng G, Wu SP, Hu Y, Smith DE, Wiley JW, Hong S. Corticosterone mediates stress-related increased intestinal permeability in a region-specific manner. *Neurogastroenterology & Motility*. 2013;25(2):e127-39.
53. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *science*. 2013;342(6161):971-6.
54. Karhu E, Forsgård RA, Alanko L, Alfthan H, Pussinen P, Hämäläinen E, et al. Exercise and gastrointestinal symptoms: running-induced changes in intestinal permeability and markers of gastrointestinal function in asymptomatic and symptomatic runners. *European Journal of Applied Physiology*. 2017;117(12):2519-26.
55. Fricker M, Goggins BJ, Mateer S, Jones B, Kim RY, Gellatly SL, et al. Chronic cigarette smoke exposure induces systemic hypoxia that drives intestinal dysfunction. *JCI insight*. 2018;3(3).
56. Chen C, Wang P, Su Q, Wang S, Wang F. Myosin light chain kinase mediates intestinal barrier disruption following burn injury. *PloS one*. 2012;7(4):e34946.
57. MacFie J. Current status of bacterial translocation as a cause of surgical sepsis. *British medical bulletin*. 2005;71(1):1-11.
58. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516-26.
59. Taux de Zonuline test de perméabilité intestinale [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.subtil.net/fr/view/6be0f363-0eb9-427f-b602-1046990c43fa#chartContent>
60. Mörkl S, Lackner S, Meinitzer A, Mangge H, Lehofer M, Halwachs B, et al. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *European journal of nutrition*. 2018;57(8):2985-97.
61. Kinashi Y, Hase K. Partners in leaky gut syndrome: intestinal dysbiosis and autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:673708.
62. Barbaro MR, Cremon C, Morselli-Labate AM, Di Sabatino A, Giuffrida P, Corazza GR, et al. Serum zonulin and its diagnostic performance in non-coeliac gluten sensitivity. *Gut*. 2020;69(11):1966-74.
63. Li H, Sheppard DN, Hug MJ. Transepithelial electrical measurements with the Ussing chamber. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004;3:123-6.
64. Clarke LL. A guide to Ussing chamber studies of mouse intestine. *American journal of physiology-gastrointestinal and liver physiology*. 2009;296(6):G1151-66.
65. Kelly LP, Carvey PM, Keshavarzian A, Shannon KM, Shaikh M, Bakay RA, et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2014;29(8):999-1009.
66. Collège des Enseignants de Nutrition. Barrière intestinale : Implication dans les pathologies nutritionnelles et en santé. In: Collège des Enseignants de Nutrition, éditeur. *Nutrition* [Internet]. 2e

édition. 2021. p. 139. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294773464000126>

67. Collège des Enseignants de Nutrition. Barrière intestinale : Implication dans les pathologies nutritionnelles et en santé. In: Collège des Enseignants de Nutrition, éditeur. Nutrition [Internet]. 2e édition. 2021. p. 140. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294773464000126>
68. Collège des Enseignants de Nutrition. Barrière intestinale : Implication dans les pathologies nutritionnelles et en santé. In: Collège des Enseignants de Nutrition, éditeur. Nutrition [Internet]. 2e édition. 2021. p. 141. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294773464000126>
69. Collège des Enseignants de Nutrition. Barrière intestinale : Implication dans les pathologies nutritionnelles et en santé. In: Collège des Enseignants de Nutrition, éditeur. Nutrition [Internet]. 2e édition. 2021. p. 142. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294773464000126>
70. Raul F, Hasselmann M. Avec quoi nourrir l'intestin agressé? Nutrition clinique et métabolisme. 2000;14(4):341-9.
71. Legaspi A, Roberts JP, Albert JD, Tracey KJ, Shires GT, Lowry SF. The effect of starvation and total parenteral nutrition on skeletal muscle amino acid content and membrane potential difference in normal man. Surgery, gynecology & obstetrics. 1988;166(3):233-40.
72. Soeters PB, Grecu I. Have we enough glutamine and how does it work? A clinician's view. Annals of Nutrition and Metabolism. 2012;60(1):17-26.
73. Labow BI, Souba WW. Glutamine. World journal of surgery. 2000;24(12):1503-13.
74. L-Glutamine Monograph [Internet]. Alternative Medicine Review. 2001 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://altmedrev.com/blog/resource/l-glutamine/>
75. Darmaun D. Biodisponibilité de la glutamine et réponse du métabolisme protéique à l'apport de glutamine chez l'homme. Nutrition Clinique et Métabolisme. 1994;8(4):231-40.
76. Kim H. Glutamine as an Immunonutrient. ymj. 20 oct 2011;52(6):892-7.
77. McGivan JD, Bungard CI. The transport of glutamine into mammalian cells. Frontiers in Bioscience-Landmark. 2007;12(3):874-82.
78. Munck LK, Munck BG. Amino acid transport in the small intestine. Physiological research. 1994;43:335-335.
79. Collège des Enseignants de nutrition. Dénutrition chez l'adulte et l'enfant. In: Collège des Enseignants de nutrition, éditeur. Nutrition [Internet]. 2021. p. 179. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294773594000129>

80. Zhou X, Wu X, Yin Y, Zhang C, He L. Preventive oral supplementation with glutamine and arginine has beneficial effects on the intestinal mucosa and inflammatory cytokines in endotoxemic rats. *Amino Acids*. 2012;43:813-21.
81. Ardawi MSM, Newsholme EA. Glutamine metabolism in lymphocytes of the rat. *Biochemical Journal*. 1983;212(3):835-42.
82. Wang J, Li Y, Qi Y. Effect of glutamine-enriched nutritional support on intestinal mucosal barrier function, MMP-2, MMP-9 and immune function in patients with advanced gastric cancer during perioperative chemotherapy. *Oncology letters*. 2017;14(3):3606-10.
83. Lima NL, Soares AM, Mota RM, Monteiro HS, Guerrant RL, Lima AA. Wasting and Intestinal Barrier Function in Children Taking Alanyl-Glutamine–Supplemented Enteral Formula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;44(3):365-74.
84. Papantoniou K, Michailides C, Bali M, Papantoniou P, Thomopoulos K. Gastrointestinal bleeding in athletes. *Annals of Gastroenterology*. 2023;36(3):267.
85. Freitas AKL, Silva MTB, Silva CMS, Prata MMG, Rodrigues FAP, Siqueira RJB, et al. Alanyl-glutamine protects the intestinal barrier function in trained rats against the impact of acute exhaustive exercise. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020;53.
86. L'huillier C, Jarbeau M, Belmonte L, Nobis S, Goichon A, Salameh É, et al. La supplémentation en glutamine restaure la fonction de barrière intestinale dans un modèle murin d'anorexie. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2019;33(1):99.
87. Wang B, Wu Z, Ji Y, Sun K, Dai Z, Wu G. L-Glutamine enhances tight junction integrity by activating CaMK kinase 2–AMP-activated protein kinase signaling in intestinal porcine epithelial cells. *The Journal of nutrition*. 2016;146(3):501-8.
88. Xue H, Sufit AJ, Wischmeyer PE. Glutamine therapy improves outcome of in vitro and in vivo experimental colitis models. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2011;35(2):188-97.
89. Hou YC, Chu CC, Ko TL, Yeh CL, Yeh SL. Effects of alanyl-glutamine dipeptide on the expression of colon-inflammatory mediators during the recovery phase of colitis induced by dextran sulfate sodium. *European Journal of Nutrition*. 2013;52:1089-98.
90. Kretzmann NA, Fillmann H, Mauriz JL, Marroni CA, Marroni N, González-Gallego J, et al. Effects of glutamine on proinflammatory gene expression and activation of nuclear factor kappa B and signal transducers and activators of transcription in TNBS-induced colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(11):1504-13.
91. HAS. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits
92. Dhaher R, Chen EC, Perez E, Rapuano A, Sandhu MRS, Gruenbaum SE, et al. Oral glutamine supplementation increases seizure severity in a rodent model of mesial temporal lobe epilepsy. *Nutritional Neuroscience*. 2 janv 2022;25(1):64-9.

93. Chen P, Soares AM, Lima AAM, Gamble MV, Schorling JB, Conway M, et al. Association of Vitamin A and Zinc Status with Altered Intestinal Permeability: Analyses of Cohort Data from Northeastern Brazil. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2003;21(4):309-15.
94. Uhl T, André C. Et si je mettais mes intestins au repos? In *Solar*; 2016. p. 160-4.
95. Roy SK, Behrens RH, Haider R, Akramuzzaman SM, Mahalanabis D, Wahed MA, et al. Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute diarrhoea and persistent diarrhoea syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1992;15(3):289-96.
96. Alam AN, Sarker SA, Wahed MA, Khatun M, Rahaman MM. Enteric protein loss and intestinal permeability changes in children during acute shigellosis and after recovery: effect of zinc supplementation. *Gut*. 1994;35(12):1707-11.
97. Tran CD, Hawkes J, Graham RD, Kitchen JL, Symonds EL, Davidson GP, et al. Zinc-fortified oral rehydration solution improved intestinal permeability and small intestinal mucosal recovery. *Clinical pediatrics*. 2015;54(7):676-82.
98. Araujo CAC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2001;96:723-8.
99. Droy-Lefaix MT, Tateo F. Clays and clay minerals as drugs. *Developments in Clay Science*. 2006;1:743-52.
100. El Joumaa MM, Borjac JM. *Matricaria chamomilla*: A valuable insight into recent advances in medicinal uses and pharmacological activities. *Phytochemistry Reviews*. 2022;1-28.
101. Barbalho SM, Bosso H, Salzedas-Pescinini LM, Goulart R de A. Green tea: A possibility in the therapeutic approach of inflammatory bowel diseases?: Green tea and inflammatory bowel diseases. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019;43:148-53.
102. Van Buiten CB, Lambert JD, Elias RJ. Green tea polyphenols mitigate gliadin-mediated inflammation and permeability in vitro. *Molecular nutrition & food research*. 2018;62(12):1700879.
103. Asfar S, Abdeen S, Dashti H, Khoursheed M, Al-Sayer H, Mathew T, et al. Effect of green tea in the prevention and reversal of fasting-induced intestinal mucosal damage. *Nutrition*. 2003;19(6):536-40.
104. He X, Bai Y, Zhao Z, Wang X, Fang J, Huang L, et al. Local and traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Sophora japonica* L.: A review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016;187:160-82.
105. Liu Y, Huang W, Ji S, Wang J, Luo J, Lu B. *Sophora japonica* flowers and their main phytochemical, rutin, regulate chemically induced murine colitis in association with targeting the NF- κ B signaling pathway and gut microbiota. *Food Chemistry*. 2022;393:133395.
106. Dr Nys P. *Le grand livre des fodmaps et de tout ce que l'on digère mal*. Leduc.s Editions. Saint-Amand-Montrond: Leduc.s Editions; 2018. 266 p.
107. Warnet J, Berthelot L. *Les Secrets de l'intestin filtre de notre corps*. Albin Michel; 2011.

108. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*. 1995;125(6):1401-12.
109. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(8):491-502.
110. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021.
111. Bouchaud G, Castan L, Chesné J, Braza F, Aubert P, Neunlist M, et al. Maternal exposure to GOS/inulin mixture prevents food allergies and promotes tolerance in offspring in mice. *Allergy*. 2016;71(1):68-76.
112. Les prébiotiques préviennent les allergies alimentaires [Internet]. INSERM. 2015 [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/prebiotiques-previennent-allergies-alimentaires/>
113. Madsen K. Probiotics and the immune response. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(3):232-4.
114. Akutko K, Stawarski A. Probiotics, prebiotics and synbiotics in inflammatory bowel diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11):2466.
115. Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Current Opinion in Biotechnology*. 1 févr 2020;61:226-34.
116. Lee YY, Leow AHR, Chai PF, Raja Ali RA, Lee WS, Goh KL. Use of probiotics in clinical practice with special reference to diarrheal diseases: A position statement of the Malaysian Society of Gastroenterology and Hepatology. *JGH Open*. 2021;5(1):11-9.
117. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. World Gastroenterology Organisation: Milwaukee, WI, USA. 2017;46(6):468-81.
118. DGCCRF. Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. 2023 [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>
119. Humam AM, Loh TC, Foo HL, Samsudin AA, Mustapha NM, Zulkifli I, et al. Effects of feeding different postbiotics produced by *Lactobacillus plantarum* on growth performance, carcass yield, intestinal morphology, gut microbiota composition, immune status, and growth gene expression in broilers under heat stress. *Animals*. 2019;9(9):644.
120. Aguilar-Toalá JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*. 2018;75:105-14.

121. Imperial IC, Ibane JA. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: reducing the risk of its double-edged sword effect. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:1983.
122. Joint FAO. WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada. 2002;30.
123. Authority (EFSA) EFS. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in food/feed and the production of food/feed additives. *EFSA Journal*. 2005;3(6):226.

ANNEXES :

Critères	Propriétés requises
Sécurité	<ul style="list-style-type: none"> • Origine animale ou humaine • Isolé à partir du tractus gastro-intestinal d'individus sains • Historique d'utilisation sûre • Diagnostic d'identification précis • Pas de données en rapport avec une maladie infectieuse • Incapacité à dissoudre les sels d'acide biliaire • Pas d'effets secondaires • Pas de gène responsable de la résistance aux antibiotiques dans des zones instables
Fonctions	<ul style="list-style-type: none"> • Capacité de survivre, maintenir une activité métabolique et croître dans le site ciblé • Résistance aux sels biliaries et aux enzymes • Résistance au pH bas dans l'estomac • Résistance aux bactéricides et acides produits par le microbiote de l'hôte • Rentre en compétition et exerce une activité antagoniste envers les espèces pathogènes (<i>H. pylori</i>, <i>Salmonella</i> sp., <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Clostridium difficile</i>), mais en respectant les espèces bénéfiques déjà présentes dans le tractus gastro-intestinal
Utilisabilité	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance aux bactériophages • Stabilité génétique • Production facile et importante • Stabilité et viabilité des propriétés souhaitées des probiotiques tout le long du process (congélation, lyophilisation, préparation, distribution du produit) • Haut taux de survie des produits finis lors du stockage en condition aérobie et micro aéroophile.

Tableau 4: Critères de sélection des probiotiques, traduits de l'anglais à partir de l'article « *Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health* » (110,122,123)

Utilisation	Genre <i>Lactobacillus</i>	Genre <i>Bifidobacterium</i>	Autres bactéries lactiques	Autres microorganismes
Majoritairement utilisés dans les produits pharmaceutiques	<ul style="list-style-type: none"> • <i>L. acidophilus</i> • <i>L. casei</i> • <i>L. gasseri</i> • <i>L. helveticus</i> • <i>L. reuteri</i> • <i>L. rhamnosus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>B. adolescentis</i> • <i>B. animalis</i> • <i>B. bifidum</i> • <i>B. infantis</i> • <i>B. longum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterococcus faecium</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacillus clausii</i> • <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 • <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardi)
Majoritairement utilisés comme additif alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> • <i>L. casei</i> • <i>L. rhamnosus</i> • <i>L. amylovorus</i> • <i>L. johnsonii</i> • <i>L. pentosus</i> • <i>L. plantarum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>B. breve</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactococcus lactis</i> 	

Tableau 5: Les probiotiques utilisés en nutrition chez l'Homme, tableau traduit de l'anglais et tiré de l'article « **Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health** » (126)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.