

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 6 mars 2017
Par Melle Mathilde BIGO**

**La micronutrition dans le traitement des troubles digestifs :
Rôles et conseils du pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Président : Monsieur Emmanuel Hermann, Maître de Conférences en Immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur : Monsieur Thierry Hennebelle, Professeur de Pharmacognosie à la faculté de pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Madame Christelle Petitpré, Pharmacien officinal titulaire de la Pharmacie de la République à Armentières.

**La micronutrition dans le traitement des troubles digestifs :
Rôles et conseils du pharmacien d'officine**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ : 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY

Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN

Assesseur en charge de la pédagogie : Dr. Annie STANDAERT

Assesseur en charge de la recherche : Pr. Patricia MELNYKE ROGER

Assesseur délégué à la scolarité : Dr. Christophe BOCHU

Assesseur délégué en charge des relations internationales : Pr. Philippe CHAVATTE

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante : M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Emmanuel Hermann,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider et de juger ma thèse. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Thierry Hennebelle,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de cette thèse, et du temps que vous m'avez accordé.

Soyez assuré de l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame Christelle Petitpré, qui a répondu présente et accepté d'être membre de mon jury.

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir la micronutrition tout au long de mon stage officinal de 6^{ème} année.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A Madame Isabelle Delassus, qui a bien voulu faire confiance à une toute jeune diplômée.

Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A mes collègues et amis, merci pour votre présence et votre disponibilité.

A mes parents, bien sûr, pour m'avoir permis d'être ce que je suis, qui ont toujours été là tout au long de mes études, merci pour m'avoir soutenu et aidé lors des moments difficiles. Je dédie cette thèse à ma maman, qui n'est malheureusement plus avec nous aujourd'hui, que celle-ci témoigne de mon respect et de mon amour.

A mes deux soeurs, Mareike et Manon pour leur soutien indéfectible, **ma grand-mère, ma future belle-famille.**

Et surtout à toi, Guillaume, pour ta patience, ton attention et ta présence.

Sommaire

REMERCIEMENTS	8
SOMMAIRE	9
LISTE DES ABREVIATIONS :	15
INTRODUCTION	17
PARTIE 1	19
1. PHYSIOLOGIE DIGESTIVE	19
1.1. Composants de l'appareil digestif.....	19
1.1.1. Eléments de la cavité buccale	19
1.1.1.1. Lèvres.....	19
1.1.1.1.1. Rôles	19
1.1.1.1.2. Composition.....	19
1.1.1.2. Dents	20
1.1.1.2.1. Rôle	20
1.1.1.2.2. Composition.....	20
1.1.1.2.3. Constitution.....	20
1.1.1.3. Langue.....	20
1.1.1.3.1. Rôles	20
1.1.1.3.2. Constitution.....	20
1.1.1.3.3. Squelette.....	20
1.1.1.3.3.1. Muscles	21
1.1.1.3.3.2. Muqueuse linguale.....	21
1.1.1.3.3.3. Glande salivaire	21
1.1.1.3.4. Innervation de la langue	22
1.1.1.4. Pharynx	22
1.1.1.4.1. Rôle	22
1.1.1.4.2. Composition.....	22
1.1.1.4.3. Constitution.....	22
1.1.2. Eléments du tube digestif	23
1.1.2.1. Œsophage	23
1.1.2.1.1. Rôles	23
1.1.2.1.2. Constitution.....	23
1.1.2.1.3. Situation et rapports.....	23
1.1.2.1.4. Structure	23
1.1.2.1.5. Rôles du pharynx et de l'œsophage dans la déglutition	23
1.1.2.2. Estomac.....	24
1.1.2.2.1. Situation.....	24
1.1.2.2.2. Configuration	24
1.1.2.2.3. Structure	25
1.1.2.2.4. Fonctions	26
1.1.2.2.4.1. Mécanique	26
1.1.2.2.4.2. Chimique et enzymatique	27
1.1.2.2.4.2.1. Suc gastrique.....	27
1.1.2.2.4.2.1.1. Acide chlorhydrique	27
1.1.2.2.4.2.1.2. Pepsine.....	27
1.1.2.2.4.2.1.3. Rénine	27
1.1.2.2.4.2.1.4. Facteur intrinsèque	28
1.1.2.2.4.2.2. Mucus gastrique	28
1.1.2.2.4.3. Endocrine	28
1.1.2.2.5. Motricité	29
1.1.2.2.6. Transit gastrique	29
1.1.2.3. Intestin.....	30
1.1.2.3.1. Intestin grêle	30
1.1.2.3.1.1. Duodénum	30
1.1.2.3.1.2. Jéjunum.....	32
1.1.2.3.1.2.1. Fonctions.....	32

1.1.2.3.1.2.2. Structure	32
1.1.2.3.1.3. Iléon.....	32
1.1.2.3.1.3.1. Fonctions	32
1.1.2.3.1.3.2. Structure	32
1.1.2.3.2. Gros intestin.....	32
1.1.2.3.2.1. Anatomie	33
1.1.2.3.2.2. Rôle nutritionnel du côlon	33
1.1.2.3.2.3. Microbiote intestinal distal.....	33
1.1.2.3.2.4. Fonctionnement du côlon	34
1.1.2.3.2.5. Cæcum	35
1.1.2.3.2.6. Rectum	35
1.1.2.4. Foie.....	36
1.1.2.4.1. Physiologie hépatique.....	36
1.1.2.4.2. Composition du foie	36
1.1.2.4.3. Fonctions hépatiques.....	36
1.1.2.4.3.1. Métabolisme énergétique	36
1.1.2.4.3.2. Rôle de stockage : du fer et de la vitamine D	36
1.1.2.4.3.3. Rôle hématologique.....	36
1.1.2.4.3.4. Rôle de détoxification	37
1.1.2.4.3.5. Synthèse des acides biliaires.....	37
1.1.2.4.3.6. Bile.....	37
1.1.2.4.3.6.1. Production de la bile	37
1.1.2.4.3.6.2. Composition de la bile	37
1.1.2.4.3.6.3. Propriétés et action de la bile	38
1.1.2.4.3.7. Synthèse des pigments biliaires	38
1.1.2.5. Vésicule biliaire.....	39
1.1.2.5.1. Localisation.....	39
1.1.2.5.2. Anatomie.....	39
1.1.2.5.3. Fonction.....	39
1.1.2.6. Pancréas exocrine	39
1.1.2.6.1. Fonctions	39
1.1.2.6.1.1. Suc pancréatique.....	39
1.1.2.6.1.2. Synthèse et sécrétion d'enzymes digestifs	40
1.1.2.6.1.2.1. Enzymes protéolytiques.....	40
1.1.2.6.1.2.2. Enzymes glycolytiques	41
1.1.2.6.1.2.3. Enzymes lipolytiques	41
1.1.2.6.1.3. Sérotonine	41
1.1.2.7. Conclusion sur les fonctions digestives du tube digestif	42
1.2. Relations intestin-cerveau	42
1.2.1. L'axe intestin-cerveau une interaction bidirectionnelle et multimodale	43
1.2.2. Vers un axe microbiote intestin-cerveau	44
1.2.3. Le nerf vague : voie de communication entre le microbiote/l'intestin et le cerveau	45
PARTIE 2.....	47
2. SYSTEME DIGESTIF ET DEFENSES NATURELLES.....	47
2.1. Le système immunitaire : mécanismes de défenses vis-à-vis des agents pathogènes.....	47
2.1.1. Un équilibre subtil entre défense et tolérance	47
2.1.2. L'immunité innée	49
2.1.2.1. Reconnaissance des pathogènes.....	49
2.1.2.2. Les acteurs protéiques de l'immunité innée.....	50
2.1.2.3. Les acteurs cellulaires de l'immunité innée	50
2.1.2.4. Elimination des pathogènes.....	51
2.1.3. L'immunité acquise.....	51
2.1.3.1. Cellules principales de l'immunité adaptative	51
2.1.3.2. Reconnaissance et présentation de l'antigène	52
2.1.3.3. Activation des effecteurs spécifiques.....	52
2.1.3.4. Régulation de la réponse immunitaire	52
2.2. Flore intestinale	53
2.2.1. Composition	53
2.2.2. Le microbiote intestinal : une influence longtemps négligée	55
2.2.3. Formation	55

2.2.3.1.	Des phases successives de mise en place	55
2.2.3.2.	L'influence de l'alimentation.....	56
2.2.3.3.	Les facteurs environnementaux.....	57
2.2.3.4.	Conséquences des modifications de l'implantation du microbiote intestinal.....	58
2.2.3.5.	Conclusion et perspectives	58
2.2.4.	Rôles.....	59
2.2.4.1.	Rôle dans la maturation et le maintien de la barrière intestinale	59
2.2.4.2.	Rôle nutritionnel = « rôle métabolique »	59
2.2.4.3.	Rôle protecteur vis-à-vis des bactéries pathogènes	59
2.2.4.4.	Rôle immunologique.....	59
2.2.5.	Cas du nouveau-né.....	59
2.2.5.1.	Antibiothérapie précoce et microbiote intestinal du nourrisson.....	59
2.2.5.2.	Des modifications précoces du microbiote intestinal peuvent précéder l'apparition d'une maladie allergique chez des nourrissons prédisposés et ce en dépit d'un environnement « favorable ».	
2.3.	Muqueuse intestinale.....	61
2.3.1.	La muqueuse intestinale, 300 m ² d'échanges avec le milieu extérieur.....	61
2.3.2.	La muqueuse intestinale : second ou premier cerveau ?	61
2.3.3.	La muqueuse intestinale est un organe d'assimilation des nutriments.....	62
2.3.4.	La muqueuse intestinale est un organe barrière	62
2.3.5.	Composition du système immunitaire intestinal.....	62
2.4.	Déséquilibre de cet écosystème.....	62
2.4.1.	Déséquilibre de la flore ou dysbiose.....	63
2.4.1.1.	Syndrome du côlon irritable	63
2.4.1.2.	Candidose vaginale/digestive	63
2.4.1.2.1.	Candidose vaginale	63
2.4.1.2.2.	Candidose digestive	65
2.4.2.	Hyperperméabilité intestinale	65
2.4.2.1.	Importance de la barrière intestinale.....	65
2.4.2.2.	Notion de perméabilité intestinale.....	66
2.4.2.3.	Hyperperméabilité et infections intestinales.....	68
2.4.2.4.	Hyperperméabilité dans le syndrome de l'intestin irritable.....	68
2.4.2.5.	Hyperperméabilité dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	69
2.4.2.5.1.	Généralités sur les MICI	69
2.4.2.5.2.	Aspects Anato-pathophysiologiques des MICI.....	70
2.4.2.5.3.	Manifestations cliniques.....	70
2.4.2.5.4.	Distribution lésionnelle	70
2.4.2.5.5.	Etiologie.....	70
2.4.2.5.5.1.	Facteurs environnementaux	71
2.4.2.5.5.2.	Facteurs géographiques	71
2.4.2.5.5.3.	Facteurs microbiens	71
2.4.2.5.5.4.	Facteurs génétiques	71
2.4.2.5.6.	La situation pathologique au cours des MICI	71
2.4.2.5.6.1.	Rupture de l'homéostasie intestinale	71
2.4.2.5.6.2.	Diminution de la barrière épithéliale.....	72
2.4.2.5.6.3.	Déséquilibre de la balance effecteur / régulateur.....	72
2.4.2.6.	Hyperperméabilité dans les maladies inflammatoires extra-intestinales.....	72
2.4.2.7.	Hyperperméabilité dans les allergies alimentaires.....	73
2.4.2.8.	Hyperperméabilité et maladies auto-immunes.....	73
2.4.2.9.	Hyperperméabilité et obésité	73
2.4.2.10.	Autres	74
2.4.2.11.	Symptômes et progression de l'hyperperméabilité intestinale	74
2.4.2.12.	Causes de l'hyperperméabilité intestinale	74
2.4.2.12.1.	Mauvaise alimentation	74
2.4.2.12.2.	Stress chronique	75
2.4.2.12.3.	Surcharge toxique.....	75
2.4.2.12.4.	Déséquilibre bactérien	75
2.4.2.12.5.	Conclusion	75
2.4.2.13.	Allergies et intolérances.....	75
2.4.2.13.1.	Définition	75
2.4.2.13.2.	Mécanismes immunologiques de la réaction allergique.....	76
2.4.2.13.2.1.	Phase de sensibilisation	76
2.4.2.13.2.2.	Second contact avec l'allergène (phase de réaction allergique)	77

2.4.2.13.3. Cause de l'augmentation des allergies alimentaires	77
2.4.2.13.4. Allergies au gluten et aux protéines de lait de vache	78
2.4.2.13.4.1. Le blé	78
2.4.2.13.4.2. Le lait	78
2.4.2.13.4.3. L'éviction des protéines de lait de vache	79
2.4.2.13.4.4. L'éviction du gluten	79
2.4.2.13.5. Inflammation	79
2.4.2.13.5.1. Inflammation et alimentation	79
2.4.2.13.5.2. Inflammation et infections digestives	80
2.4.2.13.5.3. Inflammation et médicaments	80
2.4.2.13.5.3.1. Antibiotiques	80
2.4.2.13.5.3.2. Anti-inflammatoires	80
2.4.2.14. Fatigue.....	80
2.4.3. Surcharge hépatique	81
2.4.3.1. Définition.....	81
2.4.3.2. Symptômes.....	81
2.4.3.3. Quand le foie fonctionne mal	81
2.4.3.4. Détoxification hépatique	82
2.4.3.4.1. Point de vue nutritionnel	82
2.4.3.4.2. Point de vue phytothérapie	82
2.4.3.4.2.1. Artichaut (<i>Cynara scolymus</i>).....	82
2.4.3.4.2.2. Desmodium (<i>Desmodium adscendens</i>).....	83
2.4.3.4.2.3. Chardon-marie (<i>Silybum marianum</i>).....	83

PARTIE 3.....84

3. SOLUTIONS APORTEES PAR LA MICRONUTRITION : UN INTERET GRANDISSANT	84
3.1. Définition de la micronutrition	84
3.1.1. Origines.....	84
3.1.2. La prise en charge micronutritionnelle des carences et déficits en vitamines et minéraux.....	85
3.1.2.1. La notion de carence	85
3.1.2.2. La notion de déficit	85
3.1.2.3. Les dépistages des risques de déficience	85
3.1.2.3.1. Les minéraux	86
3.1.2.3.2. Les vitamines.....	86
3.1.2.3.3. La supplémentation	86
3.1.2.3.4. Groupes à risque de déficience	87
3.1.2.3.4.1. Adolescents	87
3.1.2.3.4.2. Femmes enceintes ou allaitantes	87
3.1.2.3.4.3. Régimes restrictifs	87
3.1.2.3.4.4. Personnes âgées.....	87
3.1.2.3.4.5. Sportifs et sujets à activité physique intense	88
3.1.2.3.5. Prise en charge des déficits micronutritionnels.....	88
3.1.2.3.6. Conclusion.....	88
3.2. Intérêts de la micronutrition	88
3.2.1. Rétablir l'équilibre de la flore intestinale et l'immunité intestinale	88
3.2.1.1. Les probiotiques	88
3.2.1.1.1. Historique.....	89
3.2.1.1.2. Définition.....	89
3.2.1.1.3. Mécanismes d'action	89
3.2.1.1.3.1. Régulation de la flore intestinale.....	89
3.2.1.1.3.2. Modulation de la réponse immunitaire	90
3.2.1.1.3.2.1. Immunité innée	90
3.2.1.1.3.2.2. Immunité adaptative	91
3.2.1.1.3.2.3. Prévention de l'inflammation.....	91
3.2.1.1.4. Principaux probiotiques	92
3.2.1.1.5. Critères présidant à l'efficacité des probiotiques (définis par l'OMS)	92
3.2.1.1.6. Applications des probiotiques	92
3.2.1.1.6.1. Intolérance au lactose.....	92
3.2.1.1.6.2. Syndrome de l'intestin irritable.....	93
3.2.1.1.6.3. Maladies diarrhéiques.....	94
3.2.1.1.6.3.1. Diarrhées à Rotavirus.....	94
3.2.1.1.6.3.2. Diarrhées associées à la prise d'antibiotiques.....	94

3.2.1.1.6.3.3. Diarrhées à <i>Clostridium difficile</i>	95
3.2.1.1.6.3.4. Diarrhée du voyageur (Turista)	95
3.2.1.1.6.3.5. Diarrhées du nouveau-né	95
3.2.1.1.6.4. Maladies inflammatoires chroniques intestinales	95
3.2.1.1.6.5. Allergies	95
3.2.1.2. Les prébiotiques	96
3.2.1.2.1. Définition	96
3.2.1.2.2. Le concept des prébiotiques	96
3.2.1.2.3. Critères définissant les prébiotiques :	97
3.2.1.2.4. Les effets sur la flore intestinale	97
3.2.1.2.4.1. Modification de la composition bactérienne	97
3.2.1.2.4.2. Tolérance intestinale des prébiotiques	98
3.2.1.2.5. Effets sur les fonctions intestinales	99
3.2.1.2.6. Effets curatifs et/ou préventifs sur les maladies intestinales	99
3.2.1.2.6.1. Constipation	99
3.2.1.2.6.2. Diarrhées infectieuses	99
3.2.1.2.6.3. Maladies inflammatoires intestinales	99
3.2.1.2.7. Conclusion	100
3.2.1.3. Les synbiotiques	100
3.2.1.3.1. Définition	100
3.2.1.3.2. Etude observationnelle : incidence des maladies infectieuses chez les bébés nourris avec un lait de suite enrichi en synbiotique	100
3.2.1.4. Zinc	101
3.2.1.5. Magnésium	102
3.2.1.5.1. Introduction	102
3.2.1.5.2. Physiologie du magnésium	102
3.2.1.5.2.1. Sels de magnésium	103
3.2.1.5.2.2. Métabolisme du magnésium	103
3.2.1.5.2.3. Stockage du magnésium dans les tissus	103
3.2.1.5.2.4. L'excrétion du magnésium	103
3.2.1.5.2.5. Régulation du métabolisme du magnésium	104
3.2.1.5.3. Magnésium et immunité	104
3.2.1.5.4. Déficit en magnésium	104
3.2.1.5.4.1. Causes du déficit en magnésium	104
3.2.1.5.4.1.1. Faibles apports journaliers	105
3.2.1.5.4.1.2. Augmentation des besoins	105
3.2.1.5.4.1.3. Diminution de l'absorption intestinale	105
3.2.1.5.4.1.4. Modification de l'homéostasie du magnésium	105
3.2.1.5.4.1.5. Effets du stress sur l'élimination du magnésium	106
3.2.1.5.4.2. Signes d'un déficit en magnésium	106
3.2.1.5.5. Améliorer ses apports en magnésium	106
3.2.1.5.5.1. Privilégier les sources alimentaires riches en magnésium	107
3.2.1.5.5.2. Améliorer la biodisponibilité du magnésium	107
3.2.1.5.5.2.1. Choix du sel de magnésium	107
3.2.1.5.5.2.2. Médicaments « anti stress »	107
3.2.1.5.5.2.3. Les magnésifixateurs	108
3.2.1.5.5.2.3.1. La taurine	108
3.2.1.5.5.2.3.2. La vitamine B6	108
3.2.1.5.5.2.3.3. La vitamine D	108
3.2.2. Restaurer l'intégrité de la muqueuse de l'intestin grêle	108
3.2.2.1. Glutamine	108
3.2.2.2. N-butyrate	109
3.2.2.3. Zinc	109
3.2.2.4. Les probiotiques	110
3.2.2.5. Les prébiotiques	110
3.2.3. Réduire l'inflammation et l'oxydation	111
3.2.3.1. Acide gras oméga 3	111
3.2.3.2. Antioxydants	112
3.2.3.2.1. Cofacteurs d'enzymes antioxydants	113
3.2.3.2.1.1. Sélénium	113
3.2.3.2.1.2. Zinc	113
3.2.3.2.1.3. Cuivre	114

3.2.3.2.1.4. Manganèse	114
3.2.3.2.1.5. Magnésium	114
3.2.3.2.2. Piégeurs de radicaux libres	114
3.2.3.2.2.1. Vitamine C ou acide ascorbique	115
3.2.3.2.2.2. Vitamine E	115
3.2.4. Aider la digestion, rétablir la fonction hépatique	116
3.2.4.1. Vitamine B12 : cobalamines	116
3.2.4.2. Magnésium	116
3.2.5. L'importance du modèle d'épargne digestive	116
PARTIE 4.....	118
4. ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE	118
4.1. Conseils du pharmacien d'officine	118
4.1.1. Outils mis à disposition du pharmacien d'officine	118
4.1.1.1. Questionnaire alimentaire (QA)	119
4.1.1.1.1. Principes	119
4.1.1.1.2. Pyramide alimentaire	122
4.1.1.1.3. Conseils	122
4.1.1.1.4. Limites	123
4.1.1.2. Questionnaire alimentaire fonctionnel (QAF)	123
4.1.1.3. Le dépistage de déficience micronutritionnelle (DDM)	125
4.1.1.4. Le questionnaire QVD (questionnaire de vulnérabilité digestive)	128
4.1.1.5. Le DNS (Dopamine, Noradrénaline, Sérotonine)	130
4.1.1.6. Le questionnaire de médecine de santé (QMS)	133
4.1.1.6.1. Principes	133
4.1.1.6.2. Organisation de chaque rubrique	133
4.1.1.6.3. Interprétation des résultats du QMS	133
4.1.2. Bilans biologiques	134
4.1.3. Principaux cas de comptoir	135
4.1.3.1. Quelques situations d'accompagnement aux ordonnances	135
4.1.3.1.1. 1 ^{ère} situation	135
4.1.3.1.2. 2 ^{ème} situation	135
4.1.3.1.3. 3 ^{ème} situation	135
4.1.3.2. Raisonner devant des troubles intestinaux	135
4.1.3.3. Le problème de la candidose	136
4.2. Limites du conseil officinal	136
4.2.1. Difficultés rencontrées au comptoir	136
4.2.2. Effets indésirables des compléments alimentaires micronutritionnels	137
4.2.2.1. Néphrotoxicité	137
4.2.2.2. Troubles gastro-intestinaux	137
4.2.2.3. Augmentation de la mortalité	137
4.2.2.4. Augmentation du risque de cancer	138
4.2.2.5. Création de pathogènes dangereux	138
4.2.3. Synergie et convergences micronutritionnelles	138
4.2.4. Interactions micronutriments/médicaments	139
4.3. Etude des compléments alimentaires mis sur le marché	140
4.3.1. Définition	140
4.3.2. Mise sur le marché	140
4.3.3. Nutrivigilance	141
CONCLUSION	143
LISTE DES IMAGES :	145
LISTE DES TABLEAUX :	147
BIBLIOGRAPHIE :	148
SERMENT DE GALIEN	160

Liste des abréviations :

ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
AFA : Association François Aupetit
Ag : Antigène
AG : Acide gras
AGCC : Acide gras à chaîne courte
AGPI : Acide gras polyinsaturé
ALA : Acide alpha-linolénique
ANC : Apports nutritionnels conseillés
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATB : Antibiotique
BC : Bilirubine conjuguée
BEH : Barrière hémato-encéphalique
BL : Bilirubine libre
BNC : Bilirubine non conjuguée
CCK: Cholécystokinine
CD : Cellule dendritique
cm : Centimètre
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CRP : Protéine C réactive
CVV : Candidose vulvo-vaginale
CVVR : Candidose vulvo-vaginale récidivante
DHA : Acide docosahexaénoïque
DJR : Dose journalière recommandée
DU : Diplôme Universitaire
EBV : Virus d'Epstein-Barr
EC : *Escherichia Coli*
EPA : Acide eïcosapentaénoïque
FE: Formule enrichie
FOS : Fructooligosaccharide
FS: Formule standard
g : Gramme
GIP : Gastric inhibitor polypeptide
Gln : Glutamine
h : Heure
HAS: Haute Autorité de Santé
Hb : Hémoglobine
HPI : Hyperperméabilité intestinale
HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires
IEDM : Institut Européen de Diététique et de Micronutrition
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
Iomet : Ionic Mineral Enzymo Therapy
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
IRF : Facteur de régulation des interférons

j : Jour
kg : Kilo
L : Litre
LB : Lymphocyte B
Lc : Lymphocyte
LT : Lymphocyte T
MAO : Mono-amine-oxydase
MC : Maladie de Crohn
Mg : Magnésium
mg : Milligramme
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
mL : Millilitre
mm : Millimètre
MRC : Maladie rénale chronique
NK : Natural killer
NLR : Nod-like receptor
NPT : Nutrition parentérale totale
OGM : Organisme génétiquement modifié
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAMP : Pathogen-Associated Molecular Pattern
PNNS : Programme National Nutrition Santé
PON : Paraoxonase
PRR : Pattern Recognition Receptor
PZ : Pancréatozymbine
RCH : Rectocolite hémorragique
RI : Réponse immunitaire
SA : Semaine d'aménorrhée
SFC : Syndrome de fatigue chronique
SII : Syndrome de l'intestin irritable
SNA : Système nerveux autonome
SNE : Système nerveux entérique
SNC : Système nerveux central
SNFGE : Société savante, instance scientifique de référence en hépatogastroentérologie
SNV : Système nerveux végétatif
SOD : SuperOxyde dismutase
SRE : Système Réticulo-Endothélial
SU.VI.MAX : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-Oxydants
TLR : Toll-like receptor
TNF : Facteur de nécrose tumorale
TOS : Galactooligosaccharide
UFC : Unité formant colonie
UHT : Ultra haute température
VNR : Valeur nutritionnelle de référence
XOS : Xylooligosaccharide
ZO : Zona occludens

Introduction

« Manger toujours plus, pour se nourrir de moins en moins ». Dans notre société actuelle, chaque minute est comptée, les personnes ne prennent plus le temps de prendre un bon repas équilibré et sont en quête de plats toujours plus rapides. Les apports en calories augmentent or la plupart des aliments que nous consommons sont pauvres sur le plan micronutritionnel. Les plats préparés industriellement que l'on trouve dans les rayons des grandes surfaces et souvent dans les restaurants, peuvent poser de sérieux problèmes de santé. Il est aujourd'hui prouvé que nos habitudes alimentaires engendrent des dysfonctionnements au niveau de notre système digestif. D'ailleurs, vers 400 avant J.-C. Hippocrate disait déjà « que ton aliment soit ton médicament ». L'aliment est une « poupée russe ». Il intervient sur la santé de l'individu à quatre niveaux différents : l'aliment fournit de l'énergie pour faire fonctionner l'ensemble des cellules de l'organisme, il fournit les micronutriments pour faire fonctionner les cellules, il se comporte comme un messenger pour moduler l'expression des gènes et enfin l'aliment peut se comporter comme un facilitateur ou un perturbateur de l'écosystème digestif.

Industrialisés et transformés, les aliments ne remplissent plus leur rôle de pourvoyeurs d'énergie et de nutriments ce qui peut entraîner des carences puis faire basculer l'organisme vers un état pathologique. Afin d'éviter de franchir cet état, il est indispensable de modifier notre alimentation et de la compléter par des oligoéléments, vitamines, minéraux et nutriments divers.

On entend souvent dire que l'intestin est le « second cerveau ». En effet, il est composé de plus de cent millions de neurones, synthétise vingt neuromédiateurs et le système nerveux entérique communique de manière étroite avec le système nerveux central. Il y aurait également un lien entre déséquilibre du microbiote intestinal et certains troubles tels que les allergies, les migraines, les problèmes articulaires, les maladies auto-immunes, etc.

Ces dernières années, nous avons souvent vu et entendu les slogans « consommez cinq fruits et légumes par jour », « mangez-bougez » et « mangez équilibré ». Nous pouvons donc nous poser certaines questions : qu'est-ce que « bien s'alimenter » ? Quel est l'impact de l'alimentation sur notre santé ?

La micronutrition est un domaine récent, elle s'intéresse aux micronutriments indispensables à notre maintien en bonne santé. L'intestin grêle est un acteur principal de la micronutrition car c'est à ce niveau que s'effectue l'absorption des nutriments. C'est également un organe de défense contre les agents pathogènes.

Le pharmacien, de part sa proximité et la confiance qu'ont les patients envers lui, est souvent le premier professionnel de santé que les patients vont voir en cas de petits maux tels que les troubles digestifs : « maux de ventre, sensation d'inconfort, diarrhée, constipation, problèmes de digestions, nausées... » Il pourra proposer des solutions à travers des compléments alimentaires ou médicaments et orientera vers le médecin quand cela dépassera ses compétences. On observe aujourd'hui que les patients ont de plus en plus de réticences envers les médicaments chimiques, les vaccins ainsi que les génériques. Cette réticence peut parfois aboutir à un rejet total du traitement. Le patient devient un acteur de sa santé et la micronutrition est une discipline qui a toute sa place dans notre société.

Cette thèse va nous permettre d'étudier les solutions que propose la micronutrition dans les troubles digestifs ainsi que le rôle joué par le pharmacien d'officine et les conseils qu'il peut apporter.

Elle est articulée en quatre chapitres. Le premier détaille la physiologie digestive. Le deuxième chapitre rentre au cœur du sujet puisqu'il explique les différents systèmes de défense au niveau intestinal. Le troisième expose les solutions apportées par la micronutrition. Enfin, le quatrième chapitre développe le rôle que le pharmacien d'officine peut jouer ainsi que les différents conseils qu'il peut apporter.

Partie 1

1. Physiologie digestive

Chaque organe joue un rôle dans la physiologie digestive, à l'exception peut-être de la vésicule biliaire. En effet, après ablation de cette dernière, aucune modification du bon fonctionnement digestif n'a été notée.

1.1. Composants de l'appareil digestif

1.1.1. Éléments de la cavité buccale

La bouche joue un rôle dans la mastication que ce soit au niveau du broyage c'est-à-dire la préparation à l'activité des enzymes mais aussi en terme de salivation : humidification des aliments, sécrétion d'amylases (qui démarrent la digestion des glucides) et alcalinisation. La bouche participe également à l'assimilation de certaines substances.

Il faut donc manger lentement et mastiquer longuement avant d'avaler, éviter de « mastiquer » à vide mais aussi éviter les édulcorants qui déclenchent la stimulation d'insuline.

La santé de la bouche est en étroite relation avec la santé de l'intestin. Il y aura une protection des muqueuses par les IgAs produites par le système immunitaire intestinal sous l'influence de la flore intestinale. 1

1.1.1.1. Lèvres

1.1.1.1.1. Rôles

Elles ont pour rôle de faciliter l'articulation et de manipuler les aliments qui sont incorporés dans la cavité buccale. Les lèvres peuvent adopter une multitude de formes grâce à un sphincter polyvalent.

1.1.1.1.2. Composition

Les lèvres désignent la partie externe de la bouche. Elles se composent d'une lèvre supérieure et d'une lèvre inférieure et délimitent la fente buccale. 2

A l'extérieur, elles sont recouvertes par l'épiderme de la peau (épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé), avec des poils, des glandes sébacées et sudoripares. Les lèvres sont recouvertes à l'intérieur par une muqueuse avec un épithélium de type pavimenteux pluristratifié non kératinisé, avec des glandes salivaires (séreuses et muqueuses).

Les lèvres se rejoignent de chaque côté de la fente buccale, d'axe horizontal, au niveau des commissures labiales gauche et droite. Le vermillon désigne les parties pigmentées qui bordent l'ouverture de la bouche et font la jonction entre le revêtement cutané externe et le revêtement muqueux interne. 3

1.1.1.2. Dents

1.1.1.2.1. Rôle

Ce sont des organes durs, dont le rôle est de triturer les aliments ingérés, afin de permettre une meilleure assimilation de ces derniers.

1.1.1.2.2. Composition

Chaque dent est composée de trois parties :

- La ou les racines implantées dans les alvéoles dentaires des deux maxillaires.
- La couronne qui émerge de l'alvéole.
- Le collet, entre racine et couronne.

La dent comporte :

- Une partie centrale : la pulpe qui contient les vaisseaux et les nerfs de la dent.
- Une partie périphérique formée d'une substance extrêmement dure : l'ivoire. L'ivoire est au niveau de la couronne recouvert d'une substance protectrice, également très dure, l'émail.
- Au niveau de la racine, l'ivoire est recouvert par le cément.

1.1.1.2.3. Constitution

L'être humain fait deux dentitions successives : l'une temporaire et incomplète qui est la dentition de lait et l'autre complète qui est la dentition définitive.

A l'inverse de la dentition de lait qui comprend 20 dents, la denture définitive comprend 32 dents : 8 incisives, 4 canines, 8 prémolaires et 12 molaires.

1.1.1.3. Langue

1.1.1.3.1. Rôles

La langue assure plusieurs rôles et pas nécessairement liés à la nutrition comme c'est le cas de la phonation. Elle assure le mélange de la nourriture avec la salive et une fois les aliments correctement mâchés, la langue déplace ces derniers vers l'arrière de la bouche où la déglutition commence.

1.1.1.3.2. Constitution

La langue est un organe charnu et mobile saillant dans la cavité buccale. Elle comporte un squelette, des muscles qui lui confèrent sa mobilité et une muqueuse contenant les récepteurs sensoriels de la gustation.

1.1.1.3.3. Squelette

Le squelette de la langue est ostéo-fibreux. En effet, il est composé de l'os hyoïde et de deux membranes fibreuses, le septum lingual séparant la langue en deux et la membrane hyo-glossienne.

1.1.1.3.3.1. Muscles

Ils sont au nombre de 17. Ils confèrent à la langue sa mobilité et lui permettent de jouer un rôle dans la mastication, la déglutition et la phonation. Au niveau de la cavité buccale les aliments sont broyés (c'est une préparation à l'activité des enzymes) et imbibés par la salive. Ils forment le bol alimentaire. La mastication est assurée par les mouvements du maxillaire inférieur animé par ses muscles moteurs. C'est un mouvement réflexe contrôlé par la volonté.

1.1.1.3.3.2. Muqueuse linguale

Elle est caractérisée par la présence des organes du goût, les papilles gustatives qui y sont disséminées sur toute sa surface. Les plus volumineuses d'entre elles, les papilles calciformes dessinent à la partie postérieure du dos de la langue un V ouvert en avant. En avant du V lingual, les papilles gustatives sont nombreuses, en arrière elles sont plus rares. 4

1.1.1.3.3.3. Glande salivaire

La langue est composée d'une glande salivaire à mode de sécrétion exocrine : la glande sublinguale (située en avant et en bas de la langue). Celle-ci a pour rôle la production de salive.

La salive est un liquide incolore, filant, composé d'eau, d'électrolytes et de sels minéraux, de substances organiques (urée, protéines, mucines) et d'une enzyme, l'amylase salivaire. Elle a pour but d'humidifier les muqueuses du système digestif supérieur, de participer aux premières étapes de la digestion et de faciliter la progression des aliments du pharynx à l'œsophage et à l'estomac. La salive est très largement acide. Elle contient également le lysozyme (une enzyme dégradante) qui a une action bactériostatique vis-à-vis de nombreux microbes. En effet, cette enzyme a la capacité de dégrader la paroi cellulaire des bactéries. La salive permet d'humidifier les aliments mais elle permet aussi la digestion des glucides par l'intermédiaire de l'amylase salivaire. Cette enzyme agit sur les sucres complexes (amidon, fécule, cellulose, glycogène), elle divise ces sucres en composés plus simples. Il en résulte la formation de disaccharides (essentiellement du maltose) et d'une très faible quantité de glucose.

La sécrétion salivaire est continue mais augmente au moment des repas par un phénomène réflexe céphalique. La mastication, la présence d'aliments dans la bouche, mais aussi des facteurs sensoriels : vue, toucher, odorat et même ouïe ainsi que la mémoire et le psychisme (souvenirs d'aliments agréables) stimulent la sécrétion des trois paires de glandes salivaires. Il faut ajouter à ces réflexes à point de départ céphalique, un réflexe à point de départ œsophagien : le réflexe œsophago-salivaire. La sécrétion de salive dont les stimuli transmettent l'information par l'intermédiaire de nombreux nerfs sensitifs, a un mécanisme purement nerveux via le système parasympathique.

Un litre à un litre et demi de salive est sécrété chaque jour par deux types de cellules : les unes, séreuses, produisent une salive fluide contenant de l'amylase salivaire, les autres, muqueuses, produisent du mucus qui est épais et dépourvu de cette enzyme. 5

1.1.1.3.4. Innervation de la langue

L'innervation motrice des muscles de la langue est assurée par le nerf grand hypoglosse. L'innervation sensitive générale est assurée par le nerf lingual, branche du trijumeau.

L'innervation sensorielle gustative est assurée par le nerf glosso-pharyngien et le nerf facial. 4

1.1.1.4. Pharynx

1.1.1.4.1. Rôle

Le pharynx est un conduit faisant communiquer la bouche et l'œsophage d'une part, les fosses nasales et le larynx d'autre part. C'est à ce niveau que les voies aériennes et digestives se croisent. 6

La déglutition est assurée par l'ensemble des mouvements qui vont s'opérer au niveau de la langue, du pharynx et de l'œsophage pour faire passer le bol alimentaire de la cavité buccale à l'estomac. C'est un phénomène réflexe déclenché par le contact des aliments dans l'arrière-gorge. Le temps pharyngien est caractérisé par la fermeture des voies aériennes (élévation du palais (fosses nasales) et abaissement de l'épiglotte (au niveau du pharynx)). 7

1.1.1.4.2. Composition

On décrit trois étages du pharynx :

- Etage supérieur ou rhino-pharynx où s'ouvrent les choanes, ainsi que la trompe d'Eustache (communication avec l'oreille moyenne).
- Etage moyen ou buccal où s'ouvre la cavité buccale. Sur les parois latérales de cet étage se trouvent deux saillies soulevées par des muscles du voile du palais : ce sont les piliers antérieurs et postérieurs du voile. Les piliers antérieurs du voile limitent latéralement l'isthme du gosier, par lequel le pharynx communique avec la bouche. Entre les piliers antérieurs et postérieurs du voile se trouve un amas de follicules lymphoïdes, l'amygdale palatine.
- Etage inférieur communiquant avec l'œsophage et présentant l'orifice supérieur du larynx.

1.1.1.4.3. Constitution

Le pharynx est constitué par :

- Une muqueuse qui tapisse la paroi interne du pharynx.
- Des muscles : les muscles élévateurs et les muscles constricteurs. Ils assurent les mouvements du pharynx au moment de la déglutition.
- Le pharynx communique avec l'œsophage par un orifice situé à la hauteur de la sixième vertèbre cervicale, l'orifice pharyngo-œsophagien. 4

1.1.2. Eléments du tube digestif

1.1.2.1. Œsophage

1.1.2.1.1. Rôles

L'œsophage est un conduit qui fait communiquer le pharynx en haut et l'estomac en bas. C'est un conduit qui permet le transit du bol alimentaire vers l'estomac, donc il doit avoir des rapports très « intimes » avec l'innervation, la vascularisation.

1.1.2.1.2. Constitution

L'œsophage est un organe rétro-thoracique très profond, qui est constitué d'un conduit musculo-membraneux qui lui-même sera protégé par l'épithélium malpighien qui vient tapisser ce conduit. Le conduit est fermé aux deux extrémités par un sphincter supérieur et un sphincter inférieur. Il y a un péristaltisme œsophagien qui permet la progression des aliments (grâce à la musculature, l'innervation extrinsèque c'est-à-dire pneumogastrique et intrinsèque : plexus nerveux autonome) qui seront acheminés vers l'estomac. En fait l'œsophage est un tube qui amène le bol alimentaire du pharynx à l'estomac, les sphincters permettant d'assurer l'étanchéité du système. 8

1.1.2.1.3. Situation et rapports

Long de 25 cm environ, large de 2 à 3 cm, l'œsophage commence au niveau de la 6^{ème} vertèbre cervicale. Il traverse successivement :

- La partie basse du cou, en arrière de la trachée.
- La cavité thoracique où il est en rapport avec l'aorte thoracique, le canal thoracique, les nerfs pneumogastriques, les pédicules pulmonaires, le cœur.
- Le diaphragme par un orifice situé à la hauteur de la 10^{ème} vertèbre dorsale.
- La partie haute de l'abdomen où, après un trajet de 2 cm, il se jette dans l'estomac par un orifice appelé cardia.

1.1.2.1.4. Structure

L'œsophage est constitué par trois couches. De l'extérieur vers l'intérieur de sa cavité on trouve :

- Une couche musculaire faite de fibres longitudinales en superficie et de fibres circulaires en profondeur.
- Une couche sous-muqueuse riche en fibres élastiques.
- Une couche muqueuse dont l'épithélium est de type pavimenteux stratifié. 5

1.1.2.1.5. Rôles du pharynx et de l'œsophage dans la déglutition

La déglutition est l'ensemble des mouvements qui font passer le bol alimentaire de la bouche dans l'estomac.

Chaque mouvement de déglutition comporte deux temps :

- Un temps pharyngien : il est caractérisé par la fermeture des voies aériennes du carrefour aérodigestif (fermeture des fosses nasales par élévation du voile

du palais, fermeture du larynx par abaissement de l'épiglotte) et par la projection du bol alimentaire vers l'orifice œsophagien.

- Un temps œsophagien : le bol alimentaire chemine dans l'œsophage grâce aux mouvements de sa paroi, les mouvements péristaltiques. Ceux-ci comportent une contraction en arrière du bol, faisant progresser celui-ci, et une dilatation en avant, facilitant cette progression. Ces mouvements forment une onde se propageant de haut en bas.

La déglutition est un phénomène réflexe : l'incitation sensitive est déclenchée par le contact des aliments sur l'arrière gorge, le centre de la déglutition est bulbaire, les voies motrices sont constituées surtout par le pneumogastrique.

1.1.2.2. Estomac

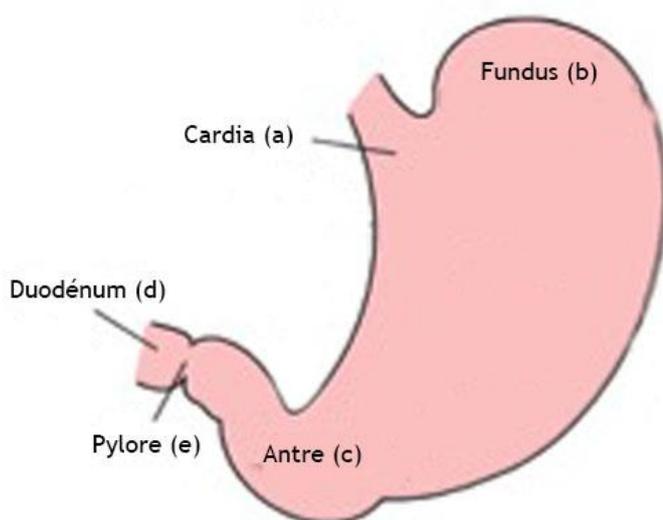
L'estomac (a ; image 3A) est une poche digestive interposée entre l'œsophage et l'intestin.

1.1.2.2.1. Situation

L'estomac occupe dans l'abdomen la région sous-phrénique gauche ou hypochondre gauche et la région épigastrique ou épigastre.

1.1.2.2.2. Configuration

Les dimensions de l'estomac moyennement distendu sont de : 25 cm pour la longueur, 11 cm pour la largeur, 9 cm pour le diamètre antéro-postérieur. La forme générale de l'estomac est celle d'un J majuscule avec deux segments : un segment vertical et un segment horizontal.



L'estomac (image 1A)

Le segment vertical présente :

- L'orifice œsophagien ou cardia. (a ; image 1A) C'est la jonction œsophage-estomac. Il permet l'entrée des aliments, l'éruclation (expulsion des gaz) et le reflux physiologique. A cet endroit sont principalement sécrétés le mucus, l' HCO_3^- (bicarbonate).
- Une portion renflée, la grosse tubérosité ou poche à air gastrique.
- Au-dessous de la grosse tubérosité, une partie moins large, le corps de l'estomac ou fundus. (b ; image 1A) Il sert de réservoir pour les aliments par la relaxation musculaire de la région pour l'accommodation des aliments ainsi que la vidange des liquides. C'est dans cette zone que sont synthétisés le mucus, l' HCO_3^- , l' HCl , les enzymes telles que le pepsinogène, différentes hormones telles que la ghréline (impliquée dans le contrôle de la prise alimentaire).
- Le segment horizontal se dirige de gauche à droite. Il porte le nom d'antrum de l'estomac (c ; image 1A) et se termine par un orifice qui fait communiquer l'estomac avec le duodénum : (d ; image 1A) cet orifice est le pylore. (e ; image 1A) Les deux fonctionnent harmonieusement, contrôlent la vidange gastrique. A ce niveau il y a une importante activité motrice : mélange des aliments, broyage des particules, contrôle de la vidange dans le duodénum, notamment des solides. La sécrétion y est moins importante : uniquement du mucus et de l' HCO_3^- , des hormones telles que la gastrine pour contrôler la sécrétion d'acides par le corps gastrique.

1.1.2.2.3. Structure

La paroi de l'estomac est formée de quatre couches superposées. Ce sont, en allant de l'extérieur vers l'intérieur de la cavité :

- Une couche séreuse, formée par le péritoine.
- Une couche musculaire faite de fibres circulaires, longitudinales et obliques.
- Une couche sous-muqueuse, faite de tissu conjonctif riche en vaisseaux.
- Une couche muqueuse, contenant de nombreuses glandes.

La muqueuse gastrique tapisse la totalité de la cavité de l'estomac. Elle est constituée par un épithélium de revêtement dont la surface est parsemée de nombreuses cryptes glandulaires : au niveau de chaque crypte débouchent de 3 à 7 glandes en tube.

La muqueuse gastrique est constituée de cellules cylindriques dont l'étude détaillée permet de distinguer quatre types :

- Les cellules à mucus : elles sécrètent un mucus qui protège la muqueuse.
- Les cellules pariétales : ce sont des cellules volumineuses qui sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque.
- Les cellules principales : elles sécrètent les hormones protéolytiques (pepsine).
- Les cellules endocrines : celles-ci sont elles-mêmes de différents types ; cellules entérochromaffines (sécrétant la sérotonine), cellules D (sécrétion inconnue), cellules à entéroglucagon, cellules G (sécrétant la gastrine).

L'épithélium de revêtement est constitué exclusivement de cellules à mucus ; les autres types cellulaires n'existent qu'au niveau des tubes glandulaires.

La structure des glandes diffère suivant la zone considérée au niveau de l'estomac :

- Au niveau de la grosse tubérosité se trouvent essentiellement des glandes à mucus.
- Au niveau du corps de l'estomac (ou fundus) les glandes comportent les quatre types cellulaires ; les cellules pariétales n'existent qu'à ce niveau.
- Au niveau de l'antrum, il n'existe pas de cellules pariétales et l'on ne retrouve que les trois autres types cellulaires. 4

1.1.2.2.4. Fonctions

1.1.2.2.4.1. Mécanique

L'estomac a une fonction de remplissage, de malaxage et de vidange. 9

Tout d'abord, les mouvements de l'estomac sont sous la dépendance du système nerveux intrinsèque de l'organe. Ils sont soumis à l'action du système végétatif, le parasymphatique augmente la contractilité et la motricité de l'estomac et provoque le relâchement du pylore. Le système sympathique a l'action inverse. 5 Aussi, la motricité de l'estomac dépend également des peptides (exemple : la CCK-PZ (cholecystokinine-pancréatozymbine)). 10

Les aliments arrivent dans l'estomac et s'accumulent dans le corps de l'estomac et l'antrum gastrique. Ils vont y être mélangés avec le suc gastrique. Le pylore ne s'ouvre que quand le contenu gastrique a atteint un degré suffisant d'acidité. L'évacuation de l'estomac est fractionnée, rythmée par l'ouverture et la fermeture régulière du pylore. L'évacuation gastrique commence en moyenne vingt minutes après le début du repas et se termine cinq à six heures après ce dernier. Le pylore sélectionne, il laisse passer les liquides et refoule les solides. Une heure après le repas, les solides sont évacués trois fois moins vite que les liquides. Par ailleurs, seules les particules solides de taille inférieure à 0,25 mm franchissent le pylore. L'évacuation des lipides est particulièrement lente, elle dure plus de six heures après l'ingestion du repas.

La zone proximale possède une fonction de réservoir ainsi que de vidange des liquides, c'est la zone principale de sécrétion. La zone plus distale fonctionne de manière coordonnée avec le sphincter pylorique et le duodénum, a une fonction beaucoup plus marquée de broyage mécanique, de mélange avec les sucs gastriques, et de contrôle de la vidange des solides.

L'apparition d'une contraction au niveau du 1/3 supérieur, 1/3 moyen entraîne la contraction de l'ensemble des cellules musculaires lisses. C'est à ce moment que se forme un anneau. Ensuite, l'anneau se rapproche vers la partie distale de l'estomac : il y aura la contraction et la fermeture du pylore avec une contraction du duodénum. Cela empêche les aliments les plus solides de traverser : ils buttent contre le pylore, reviennent en arrière, subissent un phénomène de broyage. La phase d'activité motrice broie les aliments solides, réduit progressivement la taille des aliments pour permettre leur passage au niveau de l'intestin grêle. En fait, l'anneau contractile est couplé avec l'activité contractile du pylore et du duodénum : il y aura une coordination du contrôle de la vidange de l'estomac. Par exemple, lorsque l'anneau est loin du pylore, le pylore est ouvert et le duodénum est relâché. Les aliments loin de l'anneau (substances liquides) passent dans le duodénum pendant cette période.

Les aliments liquides ont une vidange assez rapide, irrégulière au début, la demi-vidange est de 30 à 40 minutes. Les aliments solides ont toujours une phase initiale

de retard, la demi-vidange est de 120 minutes. Les lipides et graisses ont une vidange qui est très allongée. 11

1.1.2.2.4.2. Chimique et enzymatique

Le rôle principal de l'estomac est de transformer les aliments à l'état de chyme semi-liquide afin de les rendre acceptables pour l'intestin. L'agent de cette transformation est le suc gastrique. De plus, l'estomac sécrète un mucus qui forme une couche de protection pour la muqueuse gastrique vis-à-vis de l'acidité gastrique et qui, en lubrifiant les ingestas en facilite le passage vers l'aval. 12

1.1.2.2.4.2.1. Suc gastrique

Au niveau de l'estomac est synthétisé le suc gastrique. C'est un liquide incolore, de réaction très acide. Sa sécrétion journalière est d'environ 1500 cm³. Il est composé d'acide chlorhydrique, de pepsine, de rénine et d'un facteur intrinsèque.

1.1.2.2.4.2.1.1. Acide chlorhydrique

Le suc gastrique contient de l'acide chlorhydrique sécrété par les glandes du corps de l'estomac.

L'acide chlorhydrique a pour rôle :

- Le dégraissage et le début de digestion des protéines. En effet, l'acide chlorhydrique favorise la lyse des macromolécules en molécules plus simples. Il joue aussi un rôle d'antiseptique pour détruire les bactéries ingérées en même temps que la nourriture.
- La précipitation de certaines protéines en milieu acide (caséine) limitant leur hydrolyse par les enzymes, leur assimilation et leur reconnaissance par le système immunitaire.
- L'extraction et la réduction des minéraux (le fer sera à l'état Fe³⁺ au niveau de l'estomac).
- La stimulation de la sécrétion du pancréas.
- L'activation des ferments protéolytiques ; il transforme notamment le pepsinogène (inactif) en pepsine (active).

1.1.2.2.4.2.1.2. Pepsine

Le suc gastrique contient également la pepsine qui est sécrétée sous forme de pepsinogène par les cellules principales des glandes de l'antrum et du fundus. La pepsine attaque les grosses molécules protidiques et les transforme en composés plus simples, les polypeptides. Elle décompose également le caséogène contenu dans le lait en un polypeptide et en caséine ; la caséine est une protéine qui est attaquée aussi par la pepsine.

1.1.2.2.4.2.1.3. Rénine

Le suc gastrique peut aussi contenir de la rénine. Les cellules pariétales produisent la rénine.

La rénine et la pepsine sont impliquées dans la digestion du lait chez le nourrisson.

1.1.2.2.4.2.1.4. Facteur intrinsèque

Le suc gastrique est également composé du facteur intrinsèque qui est un polypeptide sécrété par les cellules principales. Il est nécessaire à l'absorption de la vitamine B12. En effet, le facteur intrinsèque sécrété par le fundus gastrique se combine à la vitamine B12 apportée par l'alimentation et permet ainsi son absorption au niveau du grêle. La carence en vitamine B12 détermine une anémie dite pernicieuse. 9

1.1.2.2.4.2.2. Mucus gastrique

Le mucus gastrique correspond à un ensemble de mucosubstances (glycoprotéines), il est produit par les cellules cardiales, pyloriques et fundiques. On nomme mucus visible la couche extracellulaire qui tapisse toute la muqueuse gastrique. Ce mucus est en partie précipité par l'HCl et il forme des filaments muqueux. Avec le mucus contenu dans les cellules épithéliales de surface (mucus invisible), le mucus visible forme une double barrière de protection. Cette dernière évite un contact direct entre les cellules de l'estomac et le suc gastrique (HCl et pepsine). Les cellules à mucus produisent des ions HCO_3^- , qui neutralisent localement les ions H^+ . 12

1.1.2.2.4.3. Endocrine

La stimulation hormonale est assurée par une hormone spéciale, la gastrine. Cette dernière est sécrétée par les cellules G, cellules endocrines situées dans les glandes de la portion antrale principalement. La sécrétion de gastrine est déclenchée et influencée par des facteurs locaux : contact des aliments, distension de l'antré, nature des aliments (la viande, l'alcool stimulant la sécrétion de gastrine), degré d'acidité du contenu antral (lorsque le pH atteint 1 la sécrétion de gastrine est bloquée). Des cellules G ont été mises également en évidence au niveau de la muqueuse du duodénum, du segment initial du jéjunum et du pancréas, mais leur sécrétion est beaucoup moins importante. La gastrine possède une puissante action sécrétoire qui stimule préférentiellement la sécrétion acide et plus faiblement la sécrétion pepsique, elle favorise aussi la libération de facteur intrinsèque.

A l'état normal, le mécanisme nerveux et le mécanisme hormonal agissent en association : la sécrétion de gastrine est influencée par la stimulation des nerfs pneumogastriques et inversement la gastrine est indispensable pour que l'action des pneumogastriques s'exerce complètement sur le fundus.

Par ailleurs, d'autres hormones influencent la sécrétion gastrique :

- La sécrétine (libérée par le duodénum) inhibe la sécrétion acide et stimule la sécrétion pepsique, elle a donc un effet antagoniste de celui de la gastrine.
- D'autres polypeptides libérés au niveau du duodénum (bulbogastrome), ou de l'intestin (GIP ou gastric inhibitor polypeptide) inhibent la sécrétion acide de l'estomac.

L'estomac est une zone de stockage des aliments ingérés et il poursuit le travail de démolition physiquement et chimiquement. Ensuite, il déverse le chyme produit de son activité et le déverse dans l'intestin grêle. 4

1.1.2.2.5. Motricité

Elle dépend à la fois des peptides et du SNV (système nerveux végétatif). Prenons l'exemple de la CCK-PZ (cholécystokinine-pancréatozymbine) : ces peptides sont eux-mêmes libérés en réponse à l'arrivée de nutriments dans l'estomac, ou en réponse à des variations (pH, etc).

La cholécystokinine (CCK) est produite au niveau de la muqueuse du duodénum et du jéjunum. Le chyme gras et les protéines partiellement digérées sont un stimulus de production. Les organes cibles seront le foie et le pancréas. La CCK potentialise l'action de la sécrétine sur ces organes et déclenche la sécrétion d'un suc pancréatique riche en enzymes. Par ailleurs, la CCK stimule la contraction de la vésicule biliaire et provoque un relâchement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique ce qui permet à la bile et aux sucs pancréatiques de pénétrer dans le duodénum. 13

1.1.2.2.6. Transit gastrique

L'évacuation gastrique a été récemment étudiée à l'aide de techniques physiques telles que la scintigraphie (on suit le mouvement dans le tube digestif, d'une substance émettant des rayons γ , avec un compteur). Cette méthode permet de distinguer la vitesse d'évacuation des aliments solides et liquides (la sortie étant plus rapide pour la phase liquide aqueuse).

Classiquement on fait jouer un rôle prédominant au pylore sensible à des actions chimiques : l'acidité solliciterait l'ouverture du pylore par action sur son versant gastrique, puis provoquerait sa fermeture en agissant sur son versant duodénal. Ainsi s'expliquerait le passage de petites quantités du contenu de l'estomac dans le duodénum ; la pression osmotique jouerait également un rôle, les solutions isotoniques passant plus facilement. Actuellement certaines personnes tendent à penser que le rôle du pylore est secondaire (il serait ouvert presque en permanence). L'évacuation de l'estomac dépendrait surtout de facteurs mécaniques gastriques et duodénaux : consistance du contenu de l'estomac, équilibre entre les pressions gastrique et duodénale. Les modificateurs normaux de la motilité gastrique, particulièrement les aliments, agissent donc sur l'évacuation de l'estomac.

Un repas habituel formé de divers aliments mélangés quitte l'estomac en 3 à 5 heures. Un repas riche en lipides séjourne plus longtemps dans l'estomac. L'évacuation gastrique est probablement le facteur le plus important du contrôle de la vitesse de l'absorption intestinale. Ainsi l'estomac ne laisse passer que la quantité d'aliments qui peut être rapidement absorbée par l'intestin grêle.

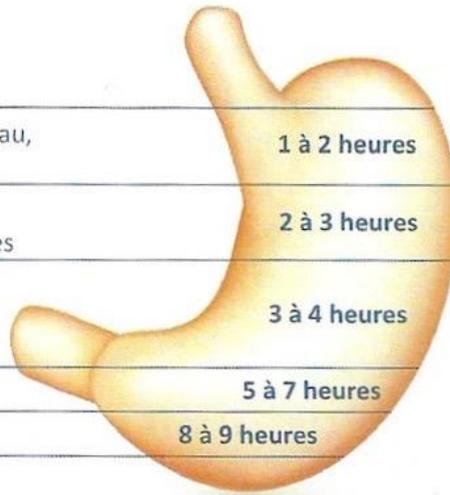
La résultante de toutes ces actions aboutit à la réduction des aliments en particules accessibles aux enzymes et de taille très petite.

L'évacuation est sélective et bi-phasique : les liquides et le chyme sont évacués rapidement. Les fragments solides sont retenus et broyés au niveau de l'antrum. Les graisses plus légères sont évacuées en dernier.

Ces conditions sont réunies au bout d'un délai variable selon la nature et la quantité des aliments et expliquent les différences de temps de transit des denrées ingérées.

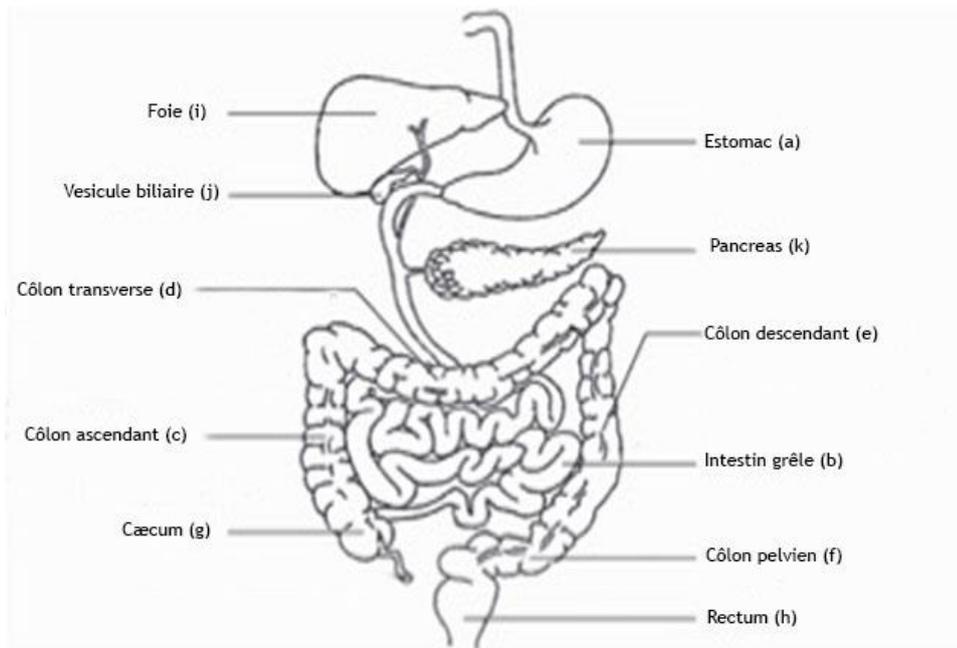
5

Poisson cuit, riz lait cuit, œuf mollet	
Petits pains, œufs brouillés, cervelle de veau, pommes de terre, pâtes	1 à 2 heures
Volaille cuite, jambon, beefsteak, crème, épinards, pain noir, pommes de terre rôties	2 à 3 heures
Rôti de veau, viande de bœuf, viande fumée, petits pois, lentilles, haricots verts, fromage	3 à 4 heures
Volaille rôtie, rôti de porc	5 à 7 heures
Sardine à l'huile	8 à 9 heures



La sphère digestive – Le temps de transit gastrique des aliments (image 2A)

1.1.2.3. Intestin



Le tube digestif (image 3A)

1.1.2.3.1. Intestin grêle

1.1.2.3.1.1. Duodénum

Le duodénum est la première partie de l'intestin grêle. (b ; image 3A) Il commence au pylore et se termine à l'angle duodénojéjunal de Treitz. Il se divise en quatre parties : le premier duodénum, le deuxième duodénum, le troisième duodénum et enfin le quatrième duodénum. 14

C'est à ce niveau que se rejoignent les sécrétions biliaires et pancréatiques. En effet, la tête du pancréas est inscrite dans le cadre duodénal et son canal excréteur principal (canal de Wirsung) se termine au bord gauche du deuxième duodénum par un orifice commun avec le canal cholédoque, qui est la terminaison de la voie biliaire principale, canal excréteur de la bile.

La terminaison du canal cholédoque dans le duodénum est contrôlée par un sphincter : le sphincter d'Oddi qui est fermé dans l'intervalle des repas. Sur la voie biliaire principale est branché un cul de sac, la voie biliaire accessoire formée par la vésicule et le canal cystique. La vésicule a pour fonction de stocker et de concentrer la bile dans l'intervalle des repas.

Le suc intestinal est produit au niveau de l'intestin. Il est composé d'eau, d'éléments minéraux (assurant un pH neutre ou basique), des enzymes et de la mucine. Les enzymes sont sécrétées par les entérocytes et permettent d'assurer les dernières étapes de la digestion et d'absorber les nutriments. L'absorption commence au niveau du duodénum mais sera plus importante au niveau du jéjunum et de l'iléon.

Les enzymes composant le suc intestinal agissent sur les trois catégories d'aliments :

- Les enzymes protéolytiques (peptidases) permettent la formation des acides aminés en utilisant les protéines déjà scindées par les sucs gastriques et pancréatiques.
- Les enzymes glycolytiques transforment les disaccharides et oligosaccharides scindés par les sucs gastriques et pancréatiques en sucres simples. Cependant, les lignines et la cellulose sont des glucides qui ne sont pas attaqués par les enzymes digestives. Ces substances peuvent être partiellement dégradées par les microbes intestinaux avec libération de glucose mais pour la plupart, elles constituent une part importante des matières fécales.
- Les enzymes lipolytiques : la lipase intestinale complète l'action de la lipase pancréatique puisqu'elle achève la décomposition des lipides en acides gras et glycérol. Parallèlement, grâce à la présence de sels biliaires se produit une émulsion plus fine des lipides qui aboutit à la formation de particules très fines appelées micelles. Ces dernières facilitent l'absorption intestinale des lipides.

La sécrétion duodénale semble avoir pour fonction principale de neutraliser le chyme gastrique en complément de l'action des bicarbonates des sécrétions pancréatiques.

Le mélange des aliments et des sucs digestifs dans l'intestin constitue le chyle alimentaire. Celui-ci est soumis à un brassage par les mouvements intestinaux.

Ceux-ci sont de trois ordres :

- Des contractions segmentaires aboutissant à la fragmentation du chyle.
- Des mouvements pendulaires favorisant le mélange du chyle avec les sucs intestinaux.
- Des mouvements péristaltiques, comparables à ceux présents au niveau de l'œsophage et qui assurent la progression du chyle. Il existe également en certains points du tube digestif des mouvements antipéristaltiques alternant avec les mouvements péristaltiques, provoquant le reflux du chyle et facilitant ainsi les phénomènes chimiques de la digestion.

Le duodénum est vite traversé par le chyle en raison de l'intensité des mouvements péristaltiques à ce niveau. Le chyle atteint ensuite le jéjunum en 10 à 15 minutes. Le

transit est plus long dans l'iléon et le cæcum n'est atteint qu'en 4 heures environ. Le rectum n'est atteint qu'entre la 6^{ème} et la 9^{ème} heure.

1.1.2.3.1.2. Jéjunum

1.1.2.3.1.2.1. Fonctions

Le jéjunum correspond à une partie de l'intestin grêle, situé entre le duodénum et l'iléon. Il transporte rapidement les aliments en digestion vers l'iléon grâce aux ondes péristaltiques assurées par les muscles de la paroi. Il est capable d'absorber les nutriments grâce à sa muqueuse dotée de villosités et microvillosités qui augmentent la surface totale de la paroi. Le pH est d'environ 7 à 8.

1.1.2.3.1.2.2. Structure

Le jéjunum mesure environ 2 mètres de long pour un diamètre de 2 à 4 centimètres. Il est vascularisé par l'artère mésentérique supérieure et les muscles lisses sont contrôlés par le système nerveux autonome.

1.1.2.3.1.3. Iléon

1.1.2.3.1.3.1. Fonctions

L'iléon correspond à la troisième et dernière partie de l'intestin grêle, localisé à la suite du jéjunum, et qui se prolonge par la première partie du côlon, le cæcum. Sa fonction est de continuer l'absorption des nutriments, notamment de l'eau, de la vitamine B12, des électrolytes (potassium, sodium), et des sels biliaires, grâce aux villosités et microvillosités. Un sphincter iléo-cæcal permet de réguler le passage du bol alimentaire vers le côlon. L'iléon se caractérise des autres segments de l'intestin par la présence de plaques de Peyer (agrégation de tissus lymphoïdes contenant des lymphocytes destinés à assurer une protection immunitaire) sous la muqueuse intestinale. Le pH de l'iléon est neutre ou légèrement alcalin (entre 7 et 8). 4

1.1.2.3.1.3.2. Structure

L'iléon mesure plus de 4 mètres de long et son diamètre est plus fin que celui du jéjunum. L'iléon possède des muscles lisses qui assurent les mouvements de péristaltisme. 15

1.1.2.3.2. Gros intestin

Le côlon et le rectum forment le gros intestin, c'est-à-dire la dernière partie du tube digestif. Les aliments sont digérés dans l'estomac et l'intestin grêle. L'organisme en extrait les éléments nutritifs utiles à son fonctionnement. Les déchets alimentaires (substances inutilisables par le corps) sont ensuite transmis au côlon sous forme liquide. Le côlon absorbe l'eau de ces déchets jusqu'à obtenir des selles (ou matières fécales) semi-solides. Les selles passent ensuite dans le rectum avant d'être évacuées par l'anus. 16

1.1.2.3.2.1. Anatomie

Le gros intestin a la forme d'un cadre ouvert en bas avec trois côtés : côlon ascendant (c ; image 3A) du côté droit, côlon transverse (d ; image 3A) en haut, côlon descendant (e ; image 3A) à gauche et deux angles : droit (ou hépatique) et gauche (ou splénique). La partie terminale du côlon descendant rejoint la ligne médiane, c'est le côlon pelvien (f ; image 3A) qui s'ouvre dans l'ampoule rectale. Comme son nom l'indique, le diamètre du gros intestin (5 à 6 cm) est nettement plus grand que celui de l'intestin grêle (2 à 3 cm).

La valvule iléo-cæcale est au bord gauche du côlon ascendant, au-dessus de l'implantation d'un organe lymphoïde (analogue aux ganglions), l'appendice. En dessous d'une zone horizontale passant par la valvule iléo-cæcale, la partie initiale du côlon ascendant forme un cul de sac : le cæcum. (g ; image 3A) C'est là que s'écoule le fluide évacué par le grêle (400 mL par 24 h environ).

1.1.2.3.2.2. Rôle nutritionnel du côlon

L'absorption et la réabsorption de l'eau, de minéraux et d'un peu de glucides se fait essentiellement dans le côlon droit. Le fluide cæcal contient des résidus et des produits d'excrétion. Les résidus sont essentiellement des fibres alimentaires. Il existe également des protéines indigestibles : kératine et élastine. Une faible quantité d'amidon et d'aliments protéiques digestibles parviennent au cæcum sans avoir été digérés. Des lipides sont également présents qui sont pour la plupart des produits d'excrétion. Les minéraux des selles sont également surtout d'origine endogène. Le fer fait exception : le fer excrété est le fer alimentaire non assimilé. La couleur des selles provient de la partie non réabsorbée des pigments biliaires qui ont subi une réduction par des enzymes bactériennes : ainsi est formé le stercobilinogène. Des gaz sont également présents dans le côlon : environ un litre, comprenant du gaz carbonique (environ 23 %), de l'azote (environ 21 %), de l'oxygène, de l'hydrogène et du méthane.

1.1.2.3.2.3. Microbiote intestinal distal

Le côlon, où se trouvent les bactéries commensales de l'Homme, peut être conçu comme un fermenteur recevant un flux de nutriments de l'intestin grêle. Ces nutriments sont constitués des aliments non absorbés dans l'intestin grêle et des produits de la sécrétion endogène dans la lumière intestinale, y compris les cellules épithéliales, libérées par desquamation, qui se renouvellent en totalité en 72 heures environ.

Les bactéries occupent 1/3 du volume des selles et représentent environ 400 espèces bactériennes différentes. Les bactéries intestinales produisent les vitamines B12 et K, comblant ainsi une partie des besoins journaliers en ces nutriments. L'apport de fibres digestives modifie le métabolisme bactérien. Aussi, en cas de péristaltisme diminué, une pullulation microbienne est constatée, il en est de même lors de la stagnation de matières fécales dans le côlon. Enfin, les antibiotiques peuvent modifier cette flore colique et entraîner le développement de germes pathogènes. 5

Le microbiote intestinal distal est un écosystème complexe composé essentiellement de bactéries et dans une moindre mesure de virus. 17

Le nombre de cellules bactériennes dans cet écosystème est estimé à 10^{14} et le nombre de gènes microbiens non redondants est, quant à lui, estimé à 3,3 millions

soit jusqu'à 150 fois plus que le nombre de gènes codant pour les protéines dans le génome humain (20 à 25 milliers). 18

Cette importante population microbienne vit en symbiose avec son hôte et se nourrit de substrats végétaux et animaux issus de notre alimentation, ainsi que de substrats endogènes (mucines) propres à l'hôte.

La dégradation des sucres complexes présents dans nos aliments s'effectue au niveau du côlon par l'intermédiaire d'une grande variété d'enzymes appelées carbohydate-actives enzymes ou CAZymes. 19

Les principaux substrats indigestibles par l'Homme et digérés par le microbiote sont les fibres alimentaires qui sont des polysaccharides de plantes résistants à la digestion et à l'absorption au niveau de l'intestin grêle, mais qui subissent en revanche une fermentation complète ou partielle par le microbiote du côlon. 20 Les composants de la paroi de la cellule végétale et l'amidon non digéré par l'Homme (amidon résiduel ou résistant) représentent les principales fibres alimentaires ciblées par les bactéries au niveau du côlon. 21

L'amidon est un polysaccharide complexe constitué de chaînes linéaires de molécules de glucose. Ce substrat est la cible des alpha-amylases salivaires et pancréatiques de l'Homme, et l'absorption des produits d'hydrolyse est assurée au niveau de l'intestin grêle. La structure granulaire et insoluble de l'amidon cru limite cependant l'accès aux enzymes humaines, et sa dégradation est incomplète lorsque le bol alimentaire atteint le côlon. 22 Cette partie résiduelle de l'amidon est ciblée par le microbiote du côlon. La paroi de la cellule végétale est un élément structurel riche en polysaccharides complexes. Sa composition et sa structure peuvent différer d'une plante à l'autre en fournissant des substrats variés selon la plante consommée (fruits, légumes, céréales). La paroi végétale est composée de plusieurs constituants dont la cellulose, les hémicelluloses, les pectines, la lignine et les glycoprotéines. La cellulose est constituée de chaînes avec des centaines, voire des milliers de résidus glucoses. Les hémicelluloses servent de pontage entre les fibres cellulosiques et peuvent contenir d'autres sucres que le glucose, comme le xylose, le mannose, le galactose ou encore le rhamnose. Quant aux pectines, ce sont des polysaccharides chargés, composés d'une chaîne principale d'acide uronique, au sein de laquelle s'intercalent des molécules de rhamnose, et des chaînes latérales à la composition en sucres extrêmement complexe.

Les glycosaminoglycanes sont des polysaccharides complexes d'origine animale et fongique, constitués de longues chaînes linéaires composées de répétitions de disaccharides contenant un sucre aminé et un acide uronique, comme l'acide glucuronique, ou un sucre neutre (tel que le galactose). 23

Les glycosaminoglycanes sont apportés par l'alimentation d'origine animale puisqu'ils sont les composants majeurs de la matrice extracellulaire du tissu animal. Certaines bactéries de la flore intestinale peuvent également digérer des glycanes endogènes de l'hôte, tels que les mucines. Les mucines sont des protéines hautement glycosylées recouvrant les surfaces muqueuses, dont les intestins. Au niveau du côlon, ces glycoprotéines forment une barrière physicochimique en séparant l'épithélium intestinal de la lumière colique.

1.1.2.3.2.4. Fonctionnement du côlon

La motilité du côlon dépend de mécanismes nerveux très analogues à ceux qui commandent la motilité de l'intestin grêle. Ici encore les plexus intrinsèques d'Auerbach sont contrôlés par le sympathique inhibiteur et le pneumogastrique excitateur. Mais ce dernier ne commande que la moitié droite du côlon. Il est

remplacé pour la moitié gauche par les nerfs sacrés. En dehors des fibres, d'autres produits d'origine alimentaire (lipides, glucides) ont une action stimulante ainsi que certains neurotransmetteurs et leurs analogues agonistes (acétylcholine, pilocarpine, éserine). L'adrénaline est inhibitrice. La morphine peut être responsable d'une constipation spasmodique. Chacun sait, d'autre part, que le transit peut être considérablement accéléré par les émotions.

1.1.2.3.2.5. Cæcum

Le cæcum est la première partie du côlon. Il est formé d'un sac auquel s'abouche l'orifice de la valvule iléo-cæcale. C'est au niveau de cette valvule que l'iléon se déverse dans le côlon. L'appendice est appendu au cæcum. Le cæcum est à peu près inerte. Il existe un lent péristaltisme du côlon, mais la progression du contenu du gros intestin paraît surtout assurée par des accès de péristaltisme de masse, se produisant deux à trois fois par 24 heures, provoquant en particulier le transfert massif du contenu du côlon transverse dans le côlon descendant et du contenu du côlon descendant dans le côlon pelvien. Ses « rushes » péristaltiques ont une origine réflexe, notamment gastro-colique, déclenchés par le remplissage de l'estomac. Lorsque le côlon pelvien se vide dans le rectum, les mécanismes de la défécation sont mis en jeu. 5

1.1.2.3.2.6. Rectum

Le rectum (h ; image 3A) constitue la dernière partie du tube digestif. Il est situé entre le côlon et le canal anal. Il a pour fonction de stocker les selles avant qu'elles soient évacuées par l'anus.

Lorsque le rectum est plein, le besoin d'aller à la selle se fait sentir. C'est un phénomène réflexe. Ensuite, sous le contrôle de la volonté, le sphincter anal (muscle de l'anus) se relâche, permettant l'ouverture de l'anus et l'évacuation des selles. 24

La défécation consiste en l'expulsion par l'anus des résidus de la digestion. C'est un phénomène réflexe. L'impulsion sensitive est constituée par la distension de l'ampoule rectale par les matières et le contact de celles-ci avec la muqueuse. Le centre est situé dans la moelle sacrée. La voie motrice emprunte les fibres parasympathiques pelviennes, mais l'innervation du sphincter strié de l'anus dépend du système cérébro-spinal, et par conséquent de la volonté (mécanisme de la continence volontaire). 4

Le rectum est de forme cylindrique et mesure entre 15 et 18 cm de long. Il est étroit au niveau de sa jonction avec le côlon sigmoïde et plus large ensuite. Il est situé en avant du squelette osseux constitué par le sacrum et le coccyx, et en arrière de la vessie et de la prostate chez l'homme, et du vagin et de l'utérus chez la femme.

La paroi du rectum, comme celle du côlon, est constituée de quatre couches différentes qui se superposent :

- La muqueuse (couche la plus interne).
- La sous-muqueuse.
- La musculuse (deux couches de muscles).
- La séreuse (couche externe) qui constitue une partie du péritoine. 24

1.1.2.4. Foie

1.1.2.4.1. Physiologie hépatique

Le foie (i ; image 3A) est le plus gros organe chez l'adulte, il représente 2 % du poids corporel, environ 1,5 kg. Il est très irrigué.

1.1.2.4.2. Composition du foie

Le foie est composé de :

- 80 % d'hépatocytes (organisés en lobules hépatiques).
- 10 % de cellules endothéliales sinusoidales.
- 10 % de cellules immunitaires.

Il y a deux portes d'entrée au foie :

- Veine porte : tout le sang intestinal c'est-à-dire tout le sang qui va drainer les antigènes intestinaux passe par cette veine porte.
- Artère hépatique : entrent par cette artère toutes les molécules plasmatiques modifiées.

Il y a une série de molécules qui vont sortir du foie :

- Molécules impliquées dans la régulation : sucres, protéines, petites protéines qui interagissent dans les mécanismes physiologiques, protéines de défense, le complément, les facteurs de coagulation, la CRP.
- Bile, sels biliaires et tous les produits sécrétés.

1.1.2.4.3. Fonctions hépatiques

1.1.2.4.3.1. Métabolisme énergétique

- Glucidique : le foie est l'élément régulateur de la glycémie pour l'ensemble de l'organisme car le foie stocke le glucose en excès en période post-prandiale, il synthétise du glucose en cas de jeûne (=néoglucogénèse), pour alimenter les organes utilisateurs de glucose et rétablir la glycémie.
- Cétogénèse : synthèse des corps cétoniques (à partir de la dégradation des acides gras) qui est très active en cas de jeûne prolongé afin de fournir des carburants énergétiques pour les tissus utilisateurs et le cerveau.
- Lipidique : il assure la lipogénèse, la synthèse des acide gras, des triglycérides, des lipoprotéines (notamment les VLDL).
- Acides aminés : leur catabolisme produit de l'ammoniac NH_4^+ , toxique pour le cerveau, qui est éliminé au niveau du foie grâce au cycle de l'urée, qui ne se déroule que dans le foie. Tout dysfonctionnement de ce cycle s'accompagne d'hyperammoniémie, qui peut occasionner des dommages cérébraux.

1.1.2.4.3.2. Rôle de stockage : du fer et de la vitamine D

Le foie joue un rôle important dans le stockage du fer et de la vitamine D.

1.1.2.4.3.3. Rôle hématologique

Au niveau du foie se situe la synthèse des facteurs de coagulation ; ainsi que de presque toutes les protéines circulantes excepté les immunoglobulines.

1.1.2.4.3.4. Rôle de détoxification

Le foie a un rôle de détoxification des xénobiotiques (médicaments) et des molécules du métabolisme physiologique.

1.1.2.4.3.5. Synthèse des acides biliaires

Au niveau du foie se déroule la synthèse des acides biliaires. Celle-ci se fait à partir du cholestérol, qui est catabolisé sous forme d'acides biliaires. Ils sont stockés dans la vésicule biliaire puis après le repas, ils seront sécrétés dans l'intestin. Le rôle des acides biliaires est de favoriser l'absorption intestinale des lipides en formant des émulsions avec ces derniers pour les rendre plus accessibles aux enzymes de la digestion, les lipases. Ils favorisent aussi l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E, K. 25

Ces acides biliaires sont ensuite eux-mêmes absorbés par l'intestin, déversés dans le sang porte et retournent au foie qui les sécrète à nouveau dans la bile.

1.1.2.4.3.6. Bile

1.1.2.4.3.6.1. Production de la bile

La synthèse de la bile se déroule dans le foie au sein des hépatocytes. En dehors des repas, elle est stockée dans la vésicule biliaire. Au moment du repas, sous l'influence de différents stimuli qui déclenchent la contraction de la vésicule biliaire, elle est déversée dans le canal cystique et rejoint le canal cholédoque.

Le canal hépatique commun et le canal cholédoque forment la voie biliaire principale. Le canal cholédoque rejoint le canal pancréatique, avec toutes les sécrétions du pancréas exocrine, pour se déverser dans l'intestin, au niveau du sphincter d'Oddi.

La bile est synthétisée de façon continue par le foie, à raison de 500 mL à 1 L par 24 heures. Néanmoins, il existe des cholérétiques, c'est-à-dire des excitateurs de la formation de la bile. Sur le plan physiologique, ce sont les viandes et les matières grasses, l'hormone sécrétine, mais aussi les influx nerveux parasympathiques. La bile est stockée dans la vésicule biliaire. Par contre, la libération de la bile à partir de la vésicule vers le duodénum est un phénomène discontinu, nécessitant l'ouverture du sphinctère d'Oddi. Les stimuli physiologiques de cette libération sont : l'hormone duodénale cholécystokinine-pancréozymine (CCK-PZ), mise en jeu par l'arrivée du chyme acide ainsi que la présence de lipides dans le duodénum (ces lipides ont donc l'action double de stimuler la formation tout comme la libération de la bile). Les stimuli de la libération de la bile sont dits substances cholagogues.

1.1.2.4.3.6.2. Composition de la bile

La bile est un fluide amphiphile qui contient principalement de l'eau, divers sels minéraux, du cholestérol et des sels biliaires, puis un pigment : la bilirubine. Celle-ci confère à la bile (et aux selles) sa couleur jaunâtre. Cette substance est un produit de la dégradation hépatique de l'hémoglobine qui provient des globules rouges du sang lors de leur dégradation. Le cholestérol est un constituant indispensable de la

bile, de même que les acides et les sels biliaires qui en dérivent par quelques modifications chimiques dans le foie.

Le cholestérol n'est pas soluble dans l'eau, mais les acides biliaires, amphiphiles, le solubilisent. Le rapport cholestérol/sels biliaires est normalement de 1/20 à 1/30 ; s'il s'élève à 1/13, le cholestérol précipite et forme des calculs biliaires (lithiase biliaire). Le cholestérol et les acides biliaires ont un cycle entéro-hépatique : ils sont libérés dans la lumière duodénale, une partie en est réabsorbée en même temps que le cholestérol alimentaire, le cas échéant, vers le sang et vers le foie. 4

1.1.2.4.3.6.3. Propriétés et action de la bile

La bile, grâce à sa composition en acides et en sels biliaires, joue un rôle important dans la digestion et dans l'absorption des lipides. Les acides et les sels biliaires, amphiphiles, permettent d'émulsionner les matières grasses du chyme. Cette émulsification augmente énormément leur surface de contact avec l'enzyme principale de la digestion des lipides (lipase pancréatique) ; de plus elle favorise la fixation de l'enzyme sur les substrats lipidiques.

Aussi, la bile, permet l'absorption des acides gras et du cholestérol : les complexes formés par les nutriments lipidiques alimentaires et les acides et sels biliaires entrent dans l'entérocyte, les constituants de la bile seront rejetés vers la lumière duodénale. Par ailleurs, la bile permet l'absorption des vitamines liposolubles : A,D,E,K. Enfin, les sels biliaires stimulent la motricité intestinale, ce qui permet d'améliorer la digestion.

1.1.2.4.3.7. Synthèse des pigments biliaires

Les pigments biliaires correspondent à la bilirubine et à ses catabolites. L'hémoglobine libère l'hème qui sera catabolisée sous forme de biliverdine, puis de bilirubine.

La bilirubine qui se forme est la bilirubine non conjuguée BNC, appelée aussi bilirubine libre BL (BNC=BL). 80 % de la BNC provient de la dégradation de l'hémoglobine, et 20 % des protéines hémiques. Le noyau hème, sous l'action de deux enzymes, l'hème oxygénase puis la biliverdine réductase, va donner la bilirubine. On obtient la BNC, structure totalement hydrophobe, totalement insoluble en milieu aqueux. La BNC formée dans le SRE va circuler dans le sang en se liant à l'albumine de manière non-covalente. A l'état physiologique, la quantité d'albumine est toujours suffisante pour prendre en charge toute la BNC.

Il est fondamental d'avoir cette liaison car si la BNC était en excès, elle passerait la BHE et se déposerait dans les noyaux gris-centraux provoquant des effets délétères cérébraux, neurotoxiques.

En condition physiologique, la bilirubine fixée à l'albumine parvient au foie, et est captée par l'hépatocyte sans l'albumine qui reste dans la circulation. Elle va être conjuguée à l'acide glucuronique (dérivé oxydé du glucose, très soluble en milieu aqueux) par l'UDP glucosyltransférase. Avec ces deux molécules de glucose, la bilirubine conjuguée BC est beaucoup plus soluble en milieu aqueux. C'est une glucuronoconjugaison. La BC est excrétée dans la bile, déversée dans l'intestin où elle subit des transformations : elle sera déconjuguée pour redonner la BNC, puis transformée en urobilinogène, pigment biliaire incolore, qui est en partie redirigé vers le cycle entérohépatique via la veine porte. L'urobilinogène restant est transformé en stercobilinogène, qui est oxydé en stercobiline, pigment de couleur brune éliminé par voie fécale. C'est ce pigment qui confère leur coloration aux selles.

Denis Riché qualifie le foie de véritable « éboueur de notre organisme » Tout ce que l'on respire, ingère, aboutit dans le tube digestif dont le réseau veineux se jette dans la veine porte qui conduit au foie tous les toxiques présents. 26

1.1.2.5. Vésicule biliaire

1.1.2.5.1. Localisation

Située dans l'abdomen, c'est un organe sous-hépatique, accolé au foie au niveau du lit vésiculaire, sur la scissure médiane hépatique. Elle est recouverte de péritoine sur son versant libre. La vésicule (j ; image 3A) appartient aux voies biliaires et est reliée à la voie biliaire principale par le conduit cystique.

1.1.2.5.2. Anatomie

Elle est composée de trois parties : le fundus, le corps et le col. Le fundus est l'extrémité antérieure de la vésicule. Il déborde sous le foie et est en contact avec la paroi abdominale antérieure. Le corps, dirigé obliquement vers le haut, l'arrière et la gauche, est aplati de haut en bas. Il répond en arrière au duodénum. Le col est l'extrémité postérieure de la vésicule, sa direction forme un angle avec le corps. Il se continue en arrière avec le conduit cystique.

1.1.2.5.3. Fonction

La vésicule biliaire stocke et concentre la bile produite par le foie en attendant que celle-ci soit nécessaire à la digestion. 27

1.1.2.6. Pancréas exocrine

1.1.2.6.1. Fonctions

C'est une glande mixte. C'est un organe digestif annexe qui joue un rôle important dans la digestion car il sécrète et déverse dans le duodénum une vingtaine d'enzymes qui dégradent tout type de substances présentes dans les aliments. Le suc pancréatique, produit de l'activité exocrine du pancréas, (k ; image 3A) s'écoule par le conduit pancréatique. Des glandes endocrines libèrent de l'insuline et du glucagon.

1.1.2.6.1.1. Suc pancréatique

Le suc pancréatique est un liquide incolore, de réaction alcaline. Sa sécrétion quotidienne est importante et varie de 1500 à 4000 cm³ par 24 heures. Il contient de l'eau, des électrolytes (c'est sa richesse en bicarbonates qui est responsable de son caractère alcalin) et des protéines représentées essentiellement par des enzymes. Le suc pancréatique contient de nombreuses enzymes agissant sur les trois catégories d'aliments.

La sécrétion du suc pancréatique est déclenchée par l'arrivée du chyme gastrique acide dans le duodénum. Comme au niveau de l'estomac, le déclenchement de la sécrétion fait appel à un double mécanisme, nerveux et hormonal. Le mécanisme nerveux comporte la mise en jeu, par voie réflexe, du nerf pneumogastrique. Le mécanisme hormonal est assuré par deux hormones : la

sécrétine et la cholécystokinine-pancréozymine. La sécrétine est élaborée par des cellules endocrines, les cellules S, situées au niveau de la partie proximale de l'intestin (duodénum et jéjunum). Ces cellules sont stimulées par l'acidité du chyme gastrique et libèrent la sécrétine qui passe dans le sang. La sécrétine déclenche une sécrétion formée essentiellement d'eau et d'électrolytes, bicarbonates notamment. Au niveau de l'estomac la sécrétine inhibe la sécrétion et la motilité gastrique pendant la phase gastrique de la sécrétion. Au niveau du pancréas, la sécrétine augmente la sécrétion de suc pancréatique riche en ions bicarbonates et potentialise l'action de la CCK. Au niveau du foie, elle augmente la sécrétion de la bile. 13

La cholécystokinine-pancréozymine est élaborée par des cellules endocrines du tube digestif proximal. Cette hormone agit essentiellement sur la sécrétion enzymatique. Les cellules qui la fabriquent sont stimulées par l'arrivée au niveau de l'intestin des lipides et des acides aminés.

1.1.2.6.1.2. Synthèse et sécrétion d'enzymes digestifs

La synthèse et la sécrétion des enzymes digestifs sont sous l'influence de plusieurs facteurs : peptides intestinaux (CCK-PZ, VIP (vaso-intestinal-peptide), substance P).

1.1.2.6.1.2.1. Enzymes protéolytiques

Les enzymes protéolytiques attaquent les molécules protidiques. On distingue trois catégories de ces enzymes : les endopeptidases, les exopeptidases et les nucléases.

- Les endopeptidases ont pour caractéristique d'attaquer les protéines à l'intérieur des chaînes d'acides aminés qui les constituent : de plus, ces enzymes sont sécrétées par le pancréas sous la forme de précurseurs inactifs qui sont ensuite activés dans l'intestin. Les endopeptidases sont :
 - Le trypsinogène : le trypsinogène inactif, se transforme en trypsine, active, par contact avec un ferment intestinal, l'entérokinase, en présence de calcium. Une fois que l'activation du trypsinogène est amorcée, la trypsine formée active à son tour le trypsinogène (réaction autocatalytique).
 - Le chymotrypsinogène, il est activé en chymotrypsine active au contact de la trypsine puis de la chymotrypsine une fois celle-ci formée.
 - La pro-élastase : elle se transforme en élastase active au contact de la trypsine ; elle attaque l'élastine, constituant du tissu élastique.
- Les exopeptidases ont pour caractéristique d'attaquer l'extrémité des chaînes d'acides aminés des protéines. Ce sont les pro-carboxypeptidases qui sont activées au contact de la trypsine en carboxypeptidases actives.
- Les nucléases : le pancréas élabore une ribonucléase et une désoxyribonucléase qui dégradent les acides nucléiques.

Les enzymes protéolytiques du pancréas continuent la digestion des protéines déjà commencée par la pepsine gastrique. Leur action aboutit à la formation de polypeptides (chaînes de plusieurs acides aminés) et de dipeptides (composés de deux molécules d'acides aminés).

1.1.2.6.1.2.2. Enzymes glycolytiques

Les enzymes glycolytiques attaquent les glucides.

L'amylose pancréatique complète l'action de l'amylose salivaire. Elle agit sur les sucres complexes ou polysaccharides (formés par des chaînes longues de sucres simples et les transforme en sucres doubles ou disaccharides (formés de deux molécules de sucres simples). L'action de l'amylose aboutit à la libération de maltose. Il existe aussi une maltase qui décompose le maltose (disaccharide) en deux molécules de glucose (sucre simple à une seule molécule ou monosaccharide). Contrairement aux enzymes protéolytiques, les enzymes glycolytiques sont sécrétées sous une forme directement active.

1.1.2.6.1.2.3. Enzymes lipolytiques

Les enzymes lipolytiques attaquent les lipides. Ce sont :

- La lipase, la plus importante des enzymes lipolytiques. La lipase est sécrétée sous forme directement active. Elle attaque les triglycérides qu'elle scinde en glycérol et en acides gras. Elle ne peut agir que sur des graisses émulsionnées, c'est-à-dire en solution sous forme de très petites particules. Elle n'agit qu'en présence de bile, celle-ci assure à l'émulsion la structure adéquate pour l'action de la lipase.
- La colipase : c'est un activateur de la lipase.
- Les phospholipases : elles sont sécrétées sous forme inactive et activées par la trypsine. Elles scindent les phospholipides.
- La cholestérol-estérase scinde les sels de cholestérol en cholestérol et acide.

D'autres enzymes ont été isolées du suc pancréatique : kallitréine et bradykinine agissent sur les fibres musculaires lisses et ont une action vasomotrice. Elles sont dépourvues de toute action digestive. 5

1.1.2.6.1.3. Sérotonine

La sérotonine est un dérivé métabolique du tryptophane. Ce dernier, sous l'action d'une tryptophane-hydroxylase, puis d'une décarboxylase, conduit à la 5-hydroxy-tryptamine (5HT) ou sérotonine. La sérotonine est un neuromédiateur intervenant dans le contrôle de nombreuses fonctions cérébrales : cycles veille/sommeil, thermorégulation... Elle est sécrétée à 90 % par les cellules entéro-chromaffines de l'intestin grêle. La sérotonine libérée dans la circulation est activement captée par les cellules endothéliales, particulièrement au niveau pulmonaire, dégradée par le foie par le système mono-amine-oxydase (MAO) en acide-5-hydroxy-indol-acétique (5-HIA), transformée pour une faible part en mélatonine et éliminée sous forme inchangée dans les urines pour une faible proportion.

Physiologiquement la sérotonine agit à différents niveaux. Par exemple, au niveau digestif :

- Elle provoque la contraction des muscles lisses (organes digestifs).
- Elle provoque un accroissement du péristaltisme intestinal. 28

1.1.2.7. Conclusion sur les fonctions digestives du tube digestif

La digestion est un processus qui permet la transformation mécanique ou chimique des aliments en nutriments afin que ces derniers soient absorbés au niveau du système digestif.

Dans cette première partie, nous avons vu que dans la bouche, les aliments sont broyés par les dents. La salive les humidifie, les ramollit, les solubilise, et l'amylase attaque l'amidon cuit. De plus, le lysozyme a une action antimicrobienne. Les actions mécaniques sont largement prédominantes et rendent les aliments prêts à être déglutis. La déglutition et le transit œsophagien permettent une arrivée progressive du bol alimentaire dans l'estomac. Il s'agit de phénomènes moteurs parfaitement coordonnés et contrôlés par le système nerveux extrinsèque.

Au niveau de l'estomac se forme le chyme : c'est le bol alimentaire broyé finement, acidifié par l'acide chlorhydrique, où les différents nutriments se trouvent solubilisés ou émulsifiés.

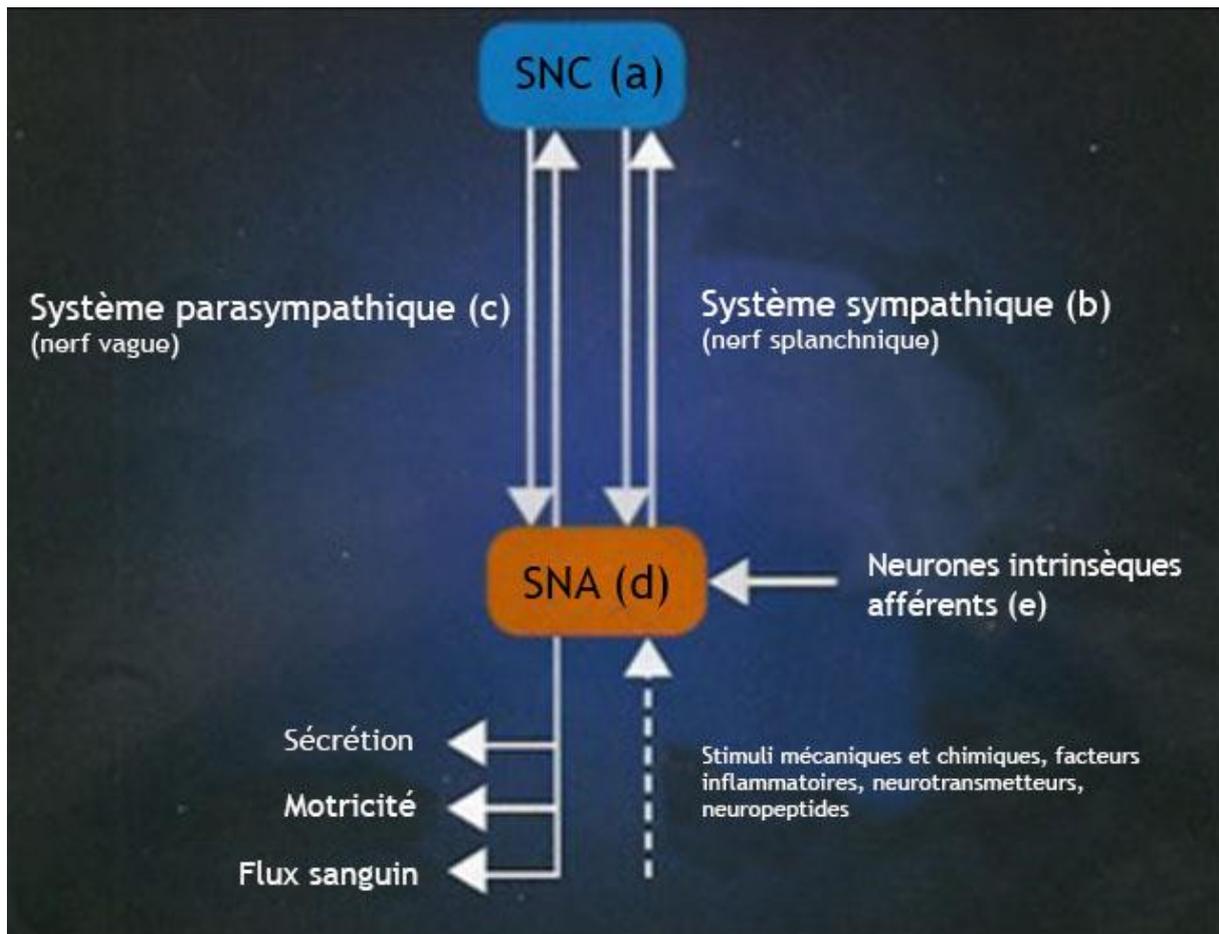
En définitive, les phénomènes mécaniques étaient plus importants dans la bouche, l'œsophage et l'estomac. En revanche, l'absorption est pratiquement nulle à ces endroits. A l'inverse, les phénomènes chimiques sont prédominants dans l'intestin grêle.

Lorsque le chyme, acide, arrive au niveau duodénum, les sécrétions intestinales, biliaires et pancréatiques se déversent dans le duodénum. Ces sécrétions attaquent de façon puissante les aliments. C'est dans l'intestin grêle que se fait presque toute l'absorption. Le gros intestin, qui est la partie terminale du tube digestif, a surtout pour fonction d'absorber l'excès d'eau et de minéraux dissous. Les phénomènes chimiques sont représentés par le métabolisme des bactéries. Les selles sont alors éliminées par le rectum qui est la terminaison du gros intestin. 5

1.2. Relations intestin-cerveau

Voltaire évoquait déjà en 1770 une relation possible entre le cerveau et l'intestin : « C'est une plaisante chose que la pensée dépende absolument de l'estomac, et que malgré cela les meilleurs estomacs ne soient pas les meilleurs penseurs ». Cependant, ce n'est que dans les années 60 que furent lancées les recherches sur ce sujet.

1.2.1. L'axe intestin-cerveau une interaction bidirectionnelle et multimodale



Axe intestin / cerveau (image 4A)

L'intestin et le cerveau sont étroitement connectés. Le système nerveux central (SNC) (a ; image 4A) est en interaction permanente avec le tube digestif. Cette connexion est bidirectionnelle et se fait par les voies nerveuses sympathiques (nerfs splanchniques) (b ; image 4A) et parasympathiques (nerfs vagues) (c ; image 4A) du système nerveux autonome (SNA), (d ; image 4A) les neurones afférents (e ; image 4A) projetant vers les aires intégratives centrales et les neurones efférents innervant le tube digestif. Le SNC est ainsi informé en permanence de la nature de l'environnement du tube digestif et module en retour les fonctions gastro-intestinales via les neurones efférents du SNA, qui stimulent les neurones du système nerveux entérique (SNE) eux-mêmes en interaction avec les cellules effectrices (musculaires, glandulaires). A ce mécanisme complexe s'ajoute l'action du système hormonal (hormones intrinsèques au tube digestif ou synthétisées par les glandes annexes, le tissu adipeux ou l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) et du système immunitaire. L'ensemble joue un rôle clé dans la régulation des fonctions gastro-intestinales vitales comme le maintien de l'homéostasie et la digestion, mais aussi dans la somatisation de certains états psychiques tels que la réponse au stress, à la douleur, et aux émotions. L'altération de cet axe intestin-cerveau pourrait même être à l'origine de certains troubles et de diverses pathologies. Des études ont mis en évidence un lien entre perturbation de la communication intestin-cerveau et certaines pathologies digestives (reflux gastro-œsophagien, maladies inflammatoires

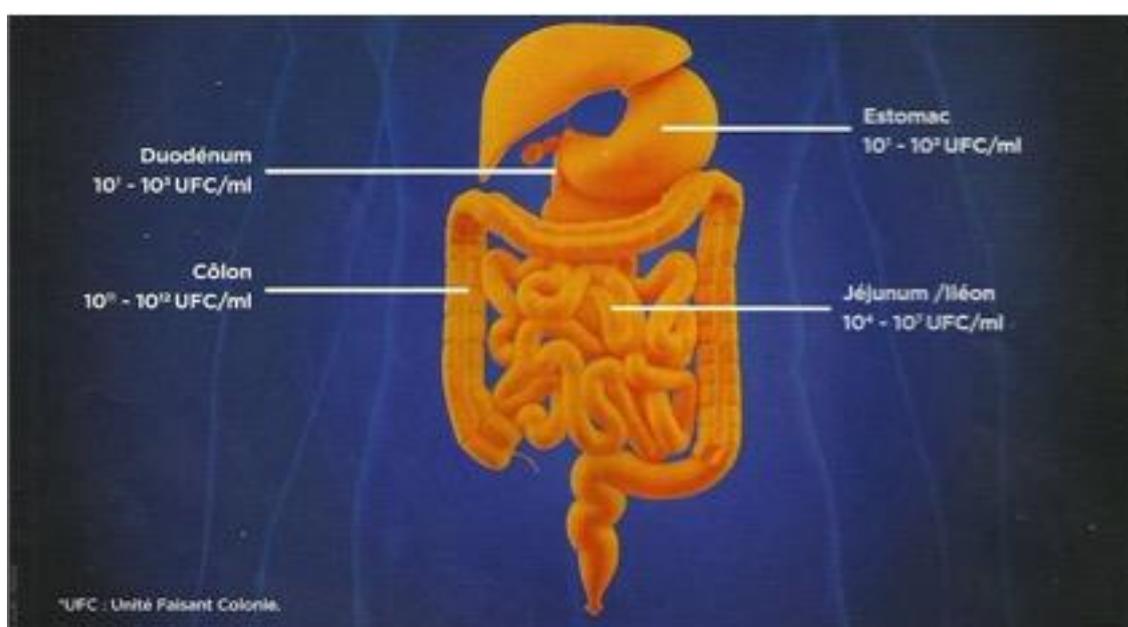
chroniques de l'intestin MICI) ou des troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale).

1.2.2. Vers un axe microbiote intestin-cerveau

Le microbiote est un ensemble de micro-organismes qui colonisent le tube digestif. Le tractus intestinal est ainsi peuplé de plus de 10^{14} micro-organismes soit plus de 10 fois le nombre de cellules contenues dans l'organisme. Les bactéries sont largement représentées avec plus de 1000 espèces et plus de 7000 souches différentes parmi lesquelles on retrouve essentiellement les Phyla Bacteroidetes et Firmicutes.

La composition du microbiote varie beaucoup d'un individu à l'autre. Trois grands types de microbiotes (entérotypes) ayant chacun un groupe bactérien prédominant et des caractéristiques propres ont ainsi été identifiés.

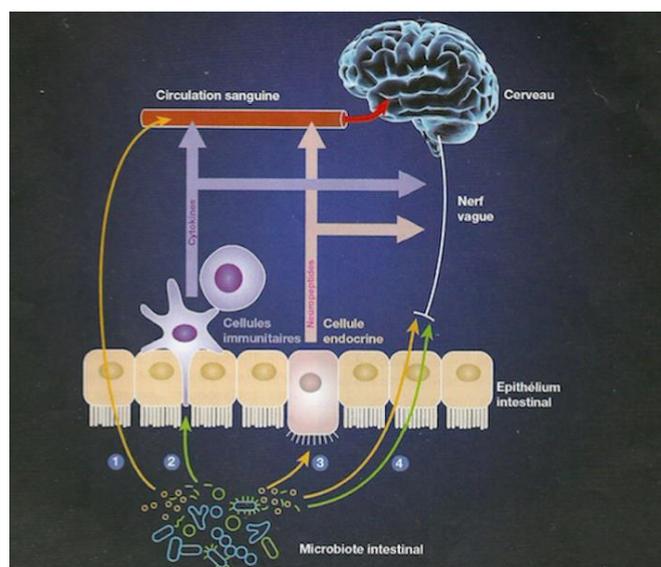
La colonisation bactérienne commence dès la naissance et se poursuit au cours de la première année pour atteindre une composition proche de celle de l'âge adulte vers l'âge de 3 ans. La composition du microbiote varie en fonction de sa localisation tout au long du tube digestif, la densité bactérienne étant minimale dans l'estomac et maximale dans le côlon. Elle peut être modifiée dans certaines circonstances comme après la prise d'un traitement antibiotique, un changement d'habitudes alimentaires ou une infection. Cette modification est qualifiée de dysbiose si elle persiste dans le temps. L'organisme est indissociable du microbiote avec lequel il vit en symbiose. Il est établi que leur relation est commensale et/ou mutualiste. L'organisme offre au microbiote un environnement favorable à son développement. En retour, le microbiote remplit des fonctions métaboliques dans la digestion, en produisant des vitamines B et K et des métabolites comme les acides gras à chaînes courtes et joue un rôle clé de défense notamment en contribuant au développement et à la maturation du système immunitaire de l'hôte. Par ailleurs son implication en cas de dysbiose, dans la survenue de certaines maladies comme l'obésité ou les MICI semble établie.



Densité microbienne - La revue des microbiotes (image 5A)

Plus récemment il a été suggéré qu'en plus de ces fonctions métaboliques et immunitaires, le microbiote intestinal prendrait part à la communication entre l'intestin et le cerveau, et influencerait ainsi le fonctionnement cérébral. Des voies de communication humorales et neuronales seraient impliquées. L'existence d'une voie de communication neuronale est avérée, des chercheurs ayant montré, entre autres, que l'effet anxiolytique d'un probiotique chez la souris était aboli en cas de section subdiaphragmatique du nerf vague (vagotomie).

1.2.3. Le nerf vague : voie de communication entre le microbiote/l'intestin et le cerveau



Communications entre le microbiote intestinal, l'intestin et le cerveau - La revue des microbiotes (image 6A)

De nombreuses données suggérant que les probiotiques pouvaient moduler la réponse au stress et améliorer l'humeur, Bravo *et al.* ont évalué l'impact de l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 sur le système GABAergique et ses conséquences cliniques. Ils ont également investigué le rôle du nerf vague dans la médiation de ces effets. Pour ce faire ils ont administré *L.rhamnosus* JB-1 à des souris présentant naturellement un phénotype anxieux (lignée BALB/c) soumises à un test de nage forcée. Ils ont ainsi observé un effet bénéfique de l'administration de ce probiotique sur les comportements émotionnels de ces souris. Chez la souris ayant reçu *L.rhamnosus* JB-1, le profil d'expression des récepteurs GABA-A et B a été modifié dans plusieurs régions du cerveau et l'augmentation du taux de corticostérone provoquée par le stress de nage forcée était plus faible. Cliniquement l'administration de *L.rhamnosus* JB-1 a atténué les comportements de type dépressif et anxieux.

Cette étude a également montré l'existence d'une voie de communication neuronale entre le microbiote, l'intestin et le cerveau : dans le groupe de souris certaines avaient subi une vagotomie subdiaphragmatique : chez elles, les effets bénéfiques des probiotiques sur le comportement n'ont pas été observés et certaines modifications de l'expression des récepteurs du GABA ont été abolies.

Il apparait ainsi que le nerf vague est une voie de communication de l'axe microbiote-intestin-cerveau.

Le microbiote intestinal influencerait donc les fonctions de l'organisme, bien au-delà de ses rôles métaboliques et de barrière vis-à-vis des agressions extérieures. 2

Partie 2

2. Système digestif et défenses naturelles

Notre équilibre digestif dépend de celui de notre « trépied » intestinal, constitué de trois piliers interdépendants : le système immunitaire intestinal, la flore intestinale et la muqueuse intestinale.

2.1. Le système immunitaire : mécanismes de défenses vis-à-vis des agents pathogènes

Le système immunitaire discrimine le « soi » du « non-soi ». Deux systèmes de défense s'opposent aux micro-organismes : un système appelé immunité innée, qui est commun à tous les animaux, y compris l'Homme, et un système immunitaire adaptatif (ou spécifique) qui est présent exclusivement chez les vertébrés. Ces deux systèmes sont capables de coopérer ensemble et la capacité du système immunitaire inné à pressentir le danger est essentielle pour une réponse adaptative efficace.

L'intestin est un organe qui joue un rôle important dans le bon fonctionnement du système immunitaire puisque environ 70 % des cellules immunitaires de l'organisme sont originaires ou hébergées par l'intestin.

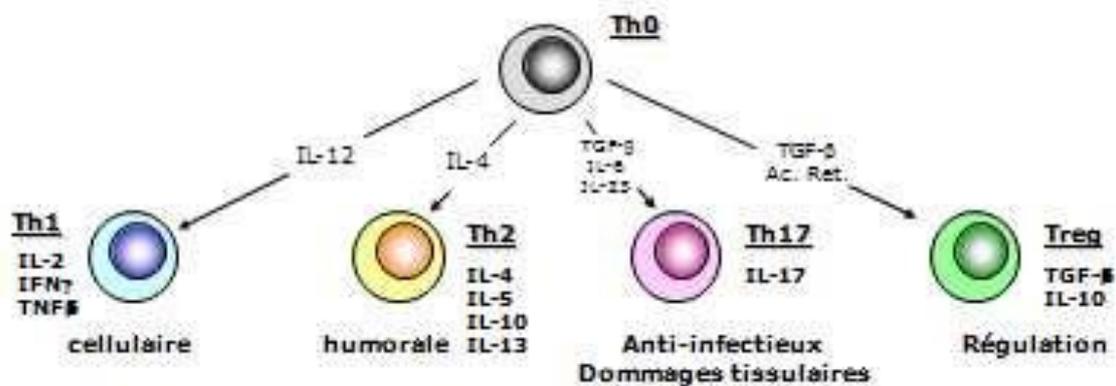
2.1.1. Un équilibre subtil entre défense et tolérance

Le système immunitaire joue deux fonctions essentielles: la défense contre les bactéries ou virus pathogènes, le « non-soi » et la tolérance envers des protéines de l'organisme, le « soi », ou certains peptides alimentaires inoffensifs pour l'organisme. Ces deux fonctions agissent en collaboration.

Deux systèmes immunitaires existent au niveau de l'organisme : un système immunitaire à médiation cellulaire qui fait intervenir les lymphocytes T (CD4 et CD8) puis le système à médiation humorale qui fait intervenir les lymphocytes B. En cas de présence d'antigène, les lymphocytes B produisent et sécrètent des anticorps appelés immunoglobulines. Il existe cinq classes d'immunoglobulines : IgA, IgG, IgM, IgD et IgE.

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont des cellules qui vont capter les antigènes issus de l'environnement, y compris alimentaires, pour les présenter aux lymphocytes B. Ces CPA produisent des cytokines qui sont des messagers de l'information à destination des autres cellules de l'immunité. Elles ont également pour rôle de transformer les lymphocytes neutres (Th0) en lymphocytes de type Th1 ou de type Th2. Les cytokines sont par exemple les interleukines (IL), les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les interférons (IFN). Le type de cytokine produite va orienter la réponse immunitaire soit vers une réponse de type cellulaire (dans le cas des virus ou des cellules cancéreuses par exemple) ou de type humorale (dans le cas des infections bactériennes généralement). Si la réaction immunitaire est orientée vers un déficit de la voie type « Th1 », il y aura donc une insuffisance de réponse face à des infections virales ou à des développements de cellules cancéreuses. La voie « Th2 » sera donc majoritaire, ce qui provoquera une

majoration de la prédisposition aux intolérances alimentaires et aux allergies. A l'inverse, en cas d'excès de la voie Th1, l'organisme fait alors potentiellement face à des pathologies chroniques inflammatoires telles que la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique ou la polyarthrite rhumatoïde. Un déficit de la voie Th2 peut être responsable d'une vulnérabilité aux infections en relation avec une muqueuse, du fait d'une moindre production d'IgA sécrétaires : infections intestinales, voire gastriques, infections au niveau de la sphère ORL ou bronchique. 30



Les différents types de réactions immunitaires (image 7A)

Le lymphocyte T CD4 qui est dans un état immature est nommé Th0. Sous l'effet de deux cytokines synthétisées par la cellule présentatrice d'antigène, celui-ci peut se différencier en deux sous-populations: Th1 et Th2. A chaque voie (sous population) correspond des cytokines particulières.

- Voies Th1 :

Ce lymphocyte sécrète surtout de l'INF- γ . Il y aura une induction d'une réponse immunitaire de type cellulaire contre virus, bactéries et parasites intracellulaires. En présence d'antigène, c'est l'IL-12 qui oriente le profil Th0 vers Th1. En même temps que la cellule dendritique présente son antigène, elle synthétise de l'IL-12.

- Voies Th2 :

Ce lymphocyte synthétise de l'IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Il y aura une induction d'une réponse humorale (production d'anticorps). Ce sera la présence d'antigène et d'IL-4 qui permettront le passage du profil Th0 à Th2.

- Voies des Lymphocytes T régulateurs (Treg) :

Ils apparaissent quand en plus de la présentation d'antigène il y a du TGF- β et de l'acide rétinoïque. Les Treg synthétisent 2 cytokines : IL-10 et TGF- β . Tous les phénomènes de tolérance au niveau intestinal sont basés sur ces deux cytokines.

- En cas de situation pathologique la réponse immunitaire s'orientera vers la voie Th17.

Ils apparaissent quand on va leur présenter un antigène avec dans l'environnement de l'IL-6, de l'IL-23 et du TGF- β (cela est fonction de la quantité).

Ils s'appellent Th17 car la cytokine majeure qu'ils sécrètent est de l'IL-17.

Ils jouent un rôle anti-infectieux mais provoquent des dommages tissulaires. Les Th17 vont avoir une action dans les MICI quand l'infection devient chronique.

Dans certains cas de pathologies auto-immunes, une mutation des gènes engendrera une surexpression de ces cytokines, le système immunitaire réagira de manière exacerbée contre certaines cellules conduisant à leur mort.

Il est possible de retrouver cette situation dans le cas de polyarthrite rhumatoïde, de sclérose en plaque ou encore de lupus, et s'avère souvent déclenchée suite à un stress à l'origine d'une forte production de cytokines, l'INF- γ , agissant directement sur l'immunité. 31

2.1.2. L'immunité innée

2.1.2.1. Reconnaissance des pathogènes

L'immunité innée détecte les caractères invariants des microbes envahisseurs. Les PRR (« Pattern Recognition Receptors ») sont des récepteurs qui reconnaissent des motifs présents au niveau des micro-organismes, les PAMP (« Pathogen-Associated Molecular Pattern ») ou encore appelés motifs moléculaires associés aux pathogènes. Les PRR sont exprimés au niveau de différentes cellules : macrophages, cellules dendritiques, cellules NK, polynucléaires, mastocytes et cellules résidentes (fibroblastes, cellules musculaires, cellules épithéliales). Il existe plusieurs groupes de PRR : les PRR sécrétés, transmembranaires ou cytosoliques.

- Les PRR sécrétés (situés dans les fluides corporels) : ce sont les collectines, les ficolines, et les pentraxines. Ils se fixent à la surface des micro-organismes et activent la voie classique et la voie des lectines de la cascade du complément. Le complément fait intervenir une trentaine de protéines qui agissent en cascade les unes avec les autres. Il a pour but d'activer la réponse inflammatoire, de faciliter la phagocytose des bactéries virulentes non phagocytées directement par les macrophages et neutrophiles et enfin de détruire la cellule cible.
- Les PRR transmembranaires sont les Toll-Like receptor ou TLR. Ces TLR sont soit extracellulaires, ancrés au niveau de la membrane plasmique des cellules ou soit intracellulaires, ancrés au niveau de la membrane des endosomes et des lysosomes. Les TLR de surface reconnaissent des PAMP situés à la surface des bactéries comme le lipopolysaccharide (LPS), l'acide lipoteichoïque, les lipoprotéines bactériennes et la flagelline. Au contraire, les TLR intracellulaires reconnaissent les acides nucléiques bactériens et viraux tels que les ARN double et simple brin et l'ADN double brin. 32
- Les PRR cytosoliques comptent des ARN hélicases telles que le RIG-1 et MDA5 qui sont capables de reconnaître l'ARN viral et les NLR (Nod-like receptor) connus pour être des détecteurs intracellulaires de l'infection bactérienne. Leur activation peut mener à la formation d'un complexe moléculaire appelé l'inflammasome qui permet la maturation de l'IL-1 β (pro-inflammatoire) et de l'IL-18. Cette dernière cytokine collabore ensuite avec l'IL-12 pour stimuler la production d'INF- γ .

L'activation des PRR active généralement NF-KB ou des facteurs de régulation des interférons (IRF) induisant ensuite la transcription de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires, des interférons de type I (IFN- α et β) ou des IFN de type II (IFN- γ). 33

2.1.2.2. Les acteurs protéiques de l'immunité innée

Une trentaine de protéines interviennent dans la cascade du complément. 34 Plusieurs voies sont impliquées dans la cascade. Premièrement, la voie classique qui comprend des anticorps liés à l'antigène dans des complexes immuns ou des pentraxines. 35

Deuxièmement, la voie alternative, déclenchée par la fixation de la molécule C3b du complément directement à la surface des cellules microbiennes. 36 Troisièmement, la voie des lectines faisant intervenir des facteurs solubles, la MBL et les ficolines. 37

Le complément intervient dans le déclenchement de la réponse immunitaire, dans l'attraction des phagocytes, dans la stimulation de la phagocytose par opsonisation, dans l'attaque directe de cellules microbiennes ou de virus à enveloppe et enfin dans la stimulation de la production d'anticorps. 38

2.1.2.3. Les acteurs cellulaires de l'immunité innée

Les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques sont des phagocytes. Ce sont les « éboueurs de l'organisme », ils reconnaissent les bactéries via leur PRR et les phagocytent. Les neutrophiles et les macrophages sont capables de détruire les micro-organismes ingérés. En revanche, les CD présentent les particules phagocytées aux lymphocytes T. Elles font donc le lien entre l'immunité innée et acquise.

Les basophiles, les mastocytes et les éosinophiles vont permettre d'éliminer les parasites qui sont trop grands pour être supprimés par les phagocytes. Ils sont donc essentiels pour protéger les surfaces épithéliales des muqueuses du tractus gastro-intestinal.

Les cellules Natural Killer ou NK auront une action sur les pathogènes intracellulaires ainsi que sur les virus grâce à la reconnaissance des cellules infectées par l'intermédiaire du CMH 1 dont l'expression est diminuée voire absente à cause de l'infection. 39

Ces cellules exercent une action cytotoxique et sécrètent une cytokine pro-inflammatoire, l'IFN- γ .

Le micro-organisme est détecté par un macrophage ou un mastocyte. Cela induit la production de cytokines : TNF et IL-1 qui agissent sur les cellules voisines pour produire davantage de cytokines jusqu'à ce que la réponse atteigne les cellules endothéliales. Rapidement, on observe une modification des propriétés d'adhérence de l'endothélium, puis les neutrophiles pénètrent dans les tissus par diapédèse (transmigration des leucocytes entre deux cellules endothéliales) et sont attirés par chimiotactisme vers le site de l'infection où ils attaquent les microbes. 40 Le TNF, l'IL-1 et les IFN de type I produits par les macrophages sur le lieu de l'infection peuvent également attirer et activer les NK et induire leur effet cytotoxique envers les bactéries ou les virus en produisant de l'IFN- γ . 41

2.1.2.4. Elimination des pathogènes

La phagocytose est un processus qui permet d'éliminer les micro-organismes. Dans un premier temps va se former une vésicule suite à l'internalisation d'une particule: il s'agit du phagosome qui deviendra ensuite un phagolysosome détruisant le pathogène.

Les cellules infectées et les cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques immatures) produisent les IFN- α et IFN- β qui vont inhiber la réplication virale et favoriser la présentation des antigènes viraux dans les cellules à proximité non infectées. Par ailleurs, certaines cytokines libérées par les macrophages et l'IFN produit par les cellules infectées vont stimuler les cellules NK.

L'apoptose est un autre mécanisme qui permet l'élimination des cellules infectées par un virus. Celle-ci sera déclenchée suite à l'activation des récepteurs à domaine de mort (Fas, TNFR1 et TRAIL) ou par l'intervention des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques. 42

2.1.3. L'immunité acquise

La réponse immunitaire (RI) adaptative aussi appelée RI spécifique se met en place si l'agent étranger est toujours présent malgré le déroulement de la réponse immunitaire innée. La réponse innée apparait en premier mais se poursuit encore après le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative. 43

Cette immunité diffère de la première par quatre caractéristiques majeures. Elle est décalée dans le temps, elle se met en place tardivement, plus de 96 heures après le contact avec le micro-organisme. Aussi, elle est spécifique, le système immunitaire reconnaît des antigènes particuliers et dirige son attaque contre-eux. Par ailleurs, elle est systémique : l'immunité n'est pas restreinte au siège initial de l'infection.

Enfin, elle possède une mémoire : le système immunitaire reconnaît les agents pathogènes auxquels il a déjà fait face et va les attaquer plus rapidement.

2.1.3.1. Cellules principales de l'immunité adaptative

Les lymphocytes sont les cellules majeures de la réponse immunitaire adaptative. Ils sont de deux types : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B sont caractérisés par un BCR et les lymphocytes T par un TCR. Le BCR et le TCR leur permettent de reconnaître des fragments antigéniques.

Les lymphocytes T (LT) définissent l'immunité à médiation cellulaire. Les deux grandes familles de LT sont les lymphocytes CD4+ et les lymphocytes CD8+. La lignée CD4+ est composée de quatre sous-populations : les LT helper 1 (Th1) et 2 (Th2), les Th17 et les LT régulateurs (Treg). Ces cellules sécrètent des cytokines (IFN- γ pour les Th1, IL-4, IL-13 et IL-15 pour les Th2, IL-17 pour les Th17 et IL-10 et TGF- β pour les Treg).

La lignée CD8+ produit des LT cytotoxiques (Tc) qui sécrètent de l'IFN- γ . Ces cellules ont une cytotoxicité directe car elles sont capables de détruire un pathogène.

Les lymphocytes B (LB) définissent l'immunité humorale. Ils se différencient en plasmocytes et produisent des anticorps ou immunoglobulines (Ig) qui iront se fixer sur l'antigène (opsonisation), facilitant ainsi la phagocytose. Dans certains cas, ils peuvent se différencier en LB mémoire, ce qui permettra une réponse plus rapide en cas d'autres infections. 32

2.1.3.2. Reconnaissance et présentation de l'antigène

Les cellules dendritiques immatures vont internaliser les micro-organismes et présenter à leur surface les particules ingérées afin que les lymphocytes T les reconnaissent. Après un séjour de quelques jours dans les tissus périphériques, les cellules dendritiques se différencient en CD matures qui ne phagocytent plus et qui migrent des tissus périphériques vers les organes lymphoïdes où elles rencontreront les cellules T recirculantes.

2.1.3.3. Activation des effecteurs spécifiques

Les LT ne possèdent pas la capacité de reconnaître directement un peptide antigénique. Les CPA (cellules dendritiques, macrophages, LB) vont donc présenter le peptide par l'intermédiaire d'une molécule appelée complexe majeur d'histocompatibilité qui peut être de classe I (CMH I) ou de classe II (CMH II). Les LT interagissent avec le CMH par l'intermédiaire d'un récepteur TCR et des molécules de co-stimulation. Ainsi, au début de la RI, les CD vont présenter les antigènes par la molécule de CMH aux lymphocytes T naïfs au niveau d'un organe lymphoïde secondaire et vont entraîner la prolifération et la différenciation des lymphocytes naïfs en LT effecteurs de la lignée CD4+ ou CD8+. Ensuite, les lymphocytes activés vont pouvoir migrer vers les sites de l'infection et les barrières épithéliales. Ces LT activés vont alors interagir avec des macrophages sur le site de l'infection et produire des cytokines qui augmentent l'activité bactéricide des macrophages. Ils vont également pouvoir interagir avec des fragments peptidiques provenant de l'antigène lié par les immunoglobulines de surface et internalisé par les cellules B, et libérer des cytokines qui activent la prolifération des cellules B et leur différenciation en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Ces anticorps peuvent se fixer à la surface des virions ou des cellules infectées et sont alors appelés anticorps neutralisants. Ils peuvent également s'associer au complément pour opsoniser les cellules infectées ou les virions afin de favoriser la phagocytose. Les cellules peuvent également présenter des récepteurs Fc dérivés des anticorps et qui fixent un certain type d'immunoglobulines pour favoriser la phagocytose. Ces fragments Fc peuvent être également reconnus par les cellules NK et activer leur cytotoxicité, il s'agit de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

2.1.3.4. Régulation de la réponse immunitaire

Les lymphocytes Treg matures sont des cellules de régulation. En fait, ils libèrent des cytokines (IL-10, TGF- β) qui suppriment l'activité des lymphocytes B et T. Ils sont essentiels pour stopper la réaction immunitaire à la suite de l'inactivation et de la destruction de l'antigène et empêcheraient une suractivation du système immunitaire.

En raison de leur action inhibitrice, il semblerait que les lymphocytes régulateurs jouent un rôle important dans la prévention des réactions auto-immunes.

Les lymphocytes NKT peuvent augmenter ou supprimer la RI par la sécrétion rapide de cytokines. 44

A la fin de la RI, la plupart des LT et LB sont détruits à l'exception d'un petit nombre qui formeront les LT et les LB mémoires.

2.2. Flore intestinale

Dès les premiers jours suivant la conception, les fonctions immunitaires et métaboliques vont influencer le devenir de la personne. Les 1000 premiers jours de vie (de la conception aux deux ans de l'enfant) sont une période cruciale. En effet, l'ensemble des microbiotes maternels, vaginal, intestinal, oral, placentaire, et mammaire jouent un rôle fondamental dans le développement harmonieux du fœtus et impacte les premières années de la vie de l'enfant. Ensuite, dès la naissance, le nouveau-né va être colonisé par les micro-organismes de son environnement et cela va influencer son devenir pour plusieurs années.

Dans les années 80, le britannique David Barker a fait un lien entre le poids de naissance et le risque de décès par maladie coronarienne à l'âge adulte. C'est suite à cela que s'est imposé le concept d'une origine précoce des maladies chroniques et de l'existence d'une fenêtre de sensibilité de 1000 jours au cours de laquelle l'environnement pouvait influencer la santé future de l'enfant. Ces « 1000 jours » se sont révélés être une période cruciale dans la constitution d'un capital fonctionnel de plus ou moins bonne qualité, potentiellement propice au développement de maladies chroniques. Les microbiotes joueraient un rôle important dans ce phénomène. 45

2.2.1. Composition

Notre microbiote est constitué de cent mille milliards de bactéries. Ces dernières sont hébergées sur la peau et à la surface de nos muqueuses. Cela représente près de dix fois plus de micro-organismes que de cellules dans notre organisme et un nombre de gènes bactériens cent fois plus important que celui de notre propre génome. Les bactéries sont pour la plupart localisées au niveau intestinal et il existe une relation étroite et intime (symbiose) entre les bactéries du microbiote et leur hôte. 46

La flore intestinale est différente d'un individu à l'autre : c'est une empreinte individuelle. Le tube digestif est colonisé par environ 10^{14} bactéries et certains estiment qu'il contiendrait 400 à 500 espèces bactériennes. Cependant, beaucoup n'ont pas encore été caractérisées (surtout celles de l'intestin grêle et du côlon). La plupart des espèces ont été trouvées en analysant les excréments.

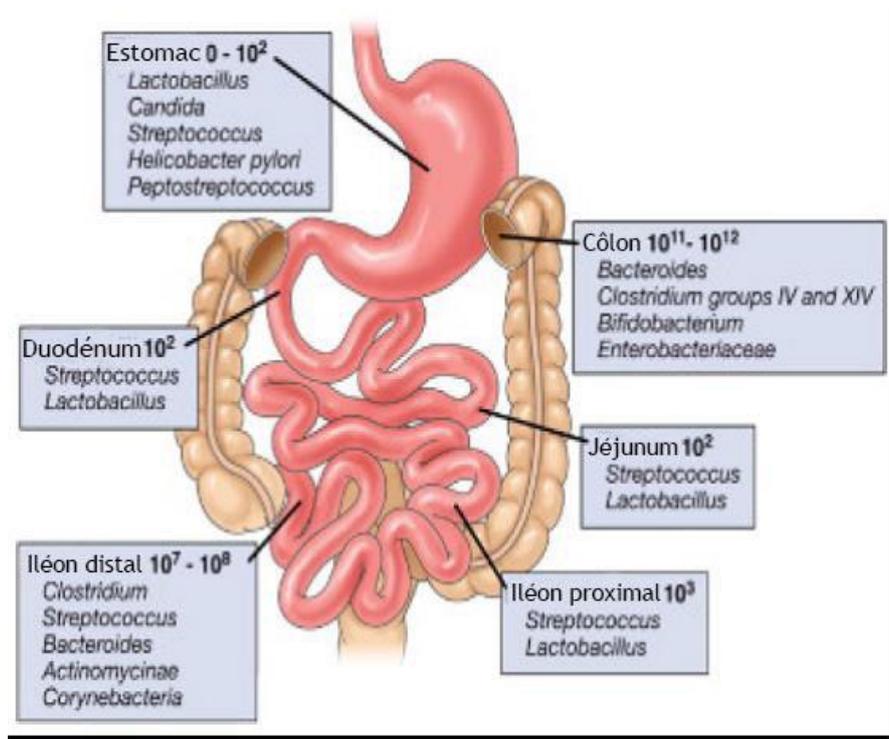
Les bactéries se disposent de manière graduelle :

- Concentration faible dans l'estomac : milieu acide, austère pour le développement des bactéries. On y retrouve jusqu'à 10^2 bactéries, essentiellement des lactobacilles, des streptocoques voire *Helicobacter pylori*.
- Au fur et à mesure que l'on descend dans le tube digestif (de l'intestin grêle vers le côlon), on retrouve un nombre croissant de bactéries : d'où une forte concentration dans le côlon.

Les formes bactériennes sont différentes selon les parties du tube digestif :

- Dans les parties hautes : essentiellement des bactéries anaérobies facultatives comme les lactobacilles, les entérocoques, les streptocoques et les staphylocoques.
- Dans les parties basses (surtout le côlon) : la flore dominante est anaérobie stricte, obligatoire (ex : bifidobactéries, Clostridium, Bacteroides...).

La colonisation est graduelle en termes de quantité et de qualité bactérienne.



Composition et nombre de bactéries dans les différentes portions du tube digestif (image 8A)

Les proportions entre les différentes souches de bactéries peuvent varier d'un individu à l'autre, en particulier en fonction de la nature des bactéries ayant colonisé l'intestin stérile du nouveau-né au moment de l'accouchement : plus de 1000 espèces différentes ont ainsi été répertoriées. 30

Il existe trois grands types d'écologies intestinales, appelées entérotypes. Le premier groupe est dominé par *Bacteroides*, le deuxième par *Prevotella* et le troisième par un ensemble de bactéries à Gram positif et d'Archées. Certains travaux ont montré que le groupe *Bacteroides* était plutôt associé à un régime fast-food et le groupe *Prevotella* à un régime riche en fibres. Des travaux récents de 2013 et 2014 ont comparé, d'une part, des populations européennes et africaines et, d'autre part, des populations nord-américaines et sud-américaines : l'entérotipe *Prevotella* est dominant dans les populations africaines ou sud-américaines, gros consommateurs de produits d'origine végétale. L'entérotipe *Bacteroides* serait fortement rencontré dans des microbiotes peu diversifiés, appauvris, liés au contexte le plus péjoratif d'une maladie. Il s'agit souvent d'une association avec une inflammation, que ce soit une inflammation systémique de bas grade, par exemple dans les maladies métaboliques ou une inflammation locale majeure dans les maladies inflammatoires de l'intestin.

La littérature nous renseigne sur le fait que la nutrition permet de moduler le microbiote intestinal. Une alimentation composée d'une grande variété de fibres, de très peu de graisse et d'un peu plus de protéines que la moyenne augmenterait la diversité du microbiote intestinal et pourrait potentiellement moduler les entérotypes, voire changer l'appartenance d'un individu à un entérotipe donné. 47

2.2.2. Le microbiote intestinal : une influence longtemps négligée

En 2014, des scientifiques ont montré que le microbiote intestinal de femmes ayant accouché prématurément était différent de celui de femmes ayant accouché à terme.
48

Ainsi, nous pouvons nous demander si cette dysbiose était la cause ou l'une des conséquences de l'accouchement prématuré?

La dysbiose intestinale maternelle serait également impliquée dans des anomalies du microbiote intestinal du nouveau-né.

L'antibiothérapie en cours de grossesse pourrait être un facteur de risque de survenue de plusieurs pathologies chez l'enfant :

- Asthme chez les enfants à risque en cas d'utilisation d'antibiotiques en fin de grossesse. 49
- Obésité en cas d'antibiothérapie lors de la grossesse. 50
- Allergies aux protéines de lait de vache. 51

2.2.3. Formation

Le microbiote s'établit dans l'intestin après la naissance. Les différentes étapes d'installation ne sont pas encore bien connues. En revanche, on sait qu'en une dizaine de jours l'intestin du nouveau-né est colonisé par 10^9 à 10^{10} bactéries/g de selles (poids sec) : dès l'accouchement par des aérobies (*Escherichia coli*, entérocoques), puis par des anaérobies facultatives qui préparent l'écosystème à utiliser l'oxygène comme source énergétique et enfin par des anaérobies strictes (bifidobactéries, Bacteroides, Clostridium). Vers deux ans, l'enfant possède un microbiote stable, dont la composition est proche de celui d'un type « adulte ».

2.2.3.1. Des phases successives de mise en place

Une étude a été réalisée chez 14 nouveaux-nés pendant les 200 premiers jours de vie. Il a été montré que le développement du microbiote était très différent d'un enfant à l'autre. Cependant les scientifiques ont mis en évidence des relations suivant le type d'accouchement et d'allaitement (au sein ou lait artificiel).

Cette étude a pris le cas d'un nouveau-né né par voie basse, nourri exclusivement au sein pendant 134 jours, puis partiellement jusqu'à l'âge de 9 mois. Son alimentation avait été diversifiée à partir de 4 mois. Les auteurs ont identifié différentes périodes dans la colonisation intestinale de ce nouveau-né. La première période (J3 à J84) correspondait à la colonisation par la flore vaginale et fécale de la mère avec apparition des Firmicutes, puis des Proteobacteria qui restaient minoritaires. La deuxième période (J100 à J160) correspondait à l'introduction du lait artificiel avec apparition des bifidobactéries qui se nourrissent des oligosaccharides du lait. Ces bifidobactéries sont restées majoritaires pendant 1 mois. La 3^{ème} période (J172 à J297) correspondait à la diversification alimentaire qui a entraîné une transition vers un microbiote de type « adulte » avec une majorité de Bacteroidetes. Une phase de transition (J371 à J441) a suivi, pendant laquelle l'enfant a reçu des antibiotiques du fait d'infections, et a arrêté les laits maternel et artificiel pour passer à une alimentation de type adulte avec du lait de vache. La 4^{ème} période (J454 à J838) correspondait à la diversification de plus en plus importante de l'alimentation et coïncidait avec un changement d'espèces au sein des Bacteroidetes vers la fin de la deuxième année de vie. Le microbiote intestinal était alors constitué de 60 % de

Bacteroidetes et de 30 % de Firmicutes, les 10 % restant étant partagés entre Proteobacteria et Actinobacteria. 52

En résumé, in utero, le tube digestif est complètement stérile. Le bébé né par voie basse va être colonisé par les bactéries vaginales et fécales de la mère et celui né par césarienne par les bactéries de l'environnement. On retrouve essentiellement des bactéries anaérobies facultatives ou des aérobies à savoir *Enterobacter*, streptocoques, staphylocoques. Elles vont favoriser la croissance des bactéries anaérobies obligatoires notamment les bifidobactéries. La flore intestinale normale se stabilise autour de l'âge de 1 à 2 ans. L'installation du microbiote intestinal est influencée par de nombreux facteurs exogènes qui peuvent être schématiquement regroupés selon leur origine alimentaire, environnementale ou thérapeutique.

2.2.3.2. L'influence de l'alimentation

Le lait maternel est composé de prébiotiques (oligosaccharides), lactoferrine et lysozyme et de bactéries spécifiques (bifidobactéries, *Lactobacillus*, staphylocoques, streptocoques, microcoques). Ainsi, les enfants allaités au sein hébergent plus de bifidobactéries, de *Lactobacillus* et de staphylocoques et moins d'EC et de *Clostridium*.

Les enfants nourris au lait artificiel présentent, quant à eux, un microbiote plus diversifié avec plus de Klebsielles, de nitrobactéries, de Bacteroides et de *Clostridium difficile*. 53

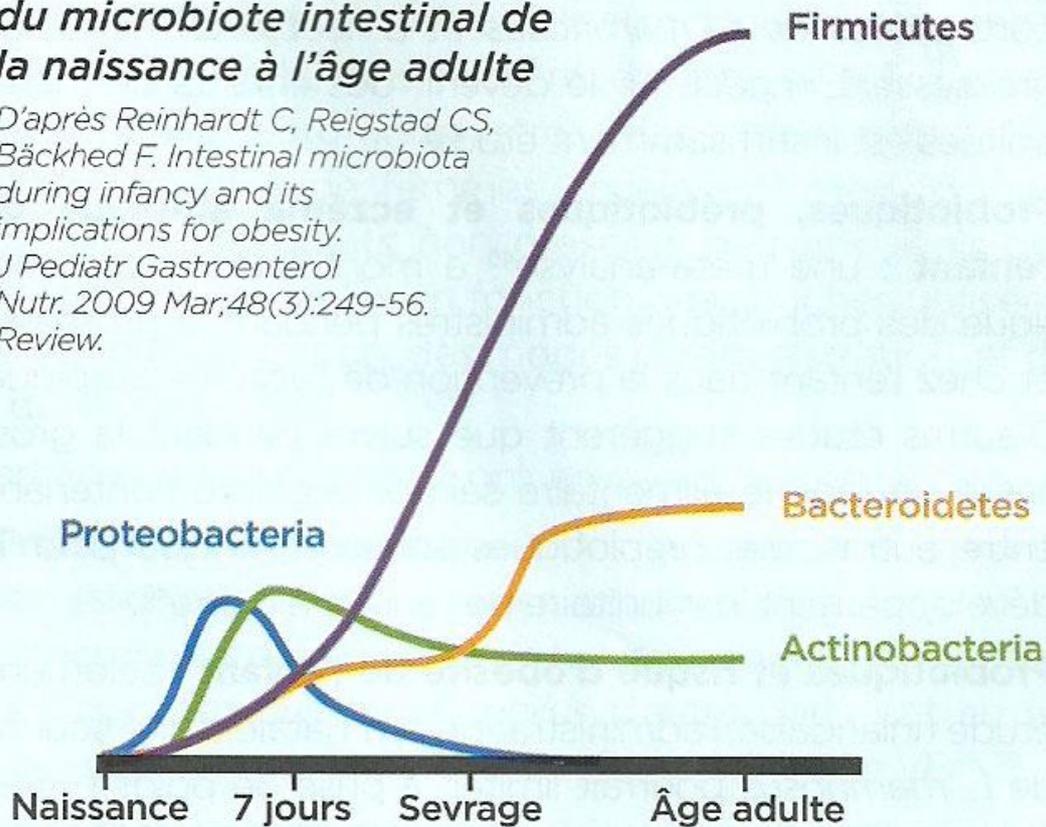
Cependant, si l'on ajoute des prébiotiques à l'alimentation d'enfants non nourris au sein, le nombre de bifidobactéries serait identique à celui présent au niveau du microbiote d'enfants nourris au sein. 54

Au moment du sevrage, les enfants allaités au sein hébergent plus de bifidobactéries et moins de Bacteroides que ceux qui consommaient du lait artificiel. 55

De Filippo *et al.* ont analysé le microbiote intestinal d'enfants occidentaux et africains âgés de 1 à 6 ans. Les enfants africains étaient alimentés au sein jusqu'à l'âge de 2 ans. Leur régime alimentaire était moins riche en graisses et en protéines mais plus riche en fibres et en amidon que le régime alimentaire occidental qui comportait une nourriture plus riche, calorique et transformée par l'industrie agro-alimentaire. Le microbiote intestinal des enfants africains était riche en Bacteroidetes mais également en acides gras à chaîne courte. Le microbiote des enfants occidentaux était moins diversifié et contenait plus de Firmicutes. 56

Évolution des principaux phyla du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte

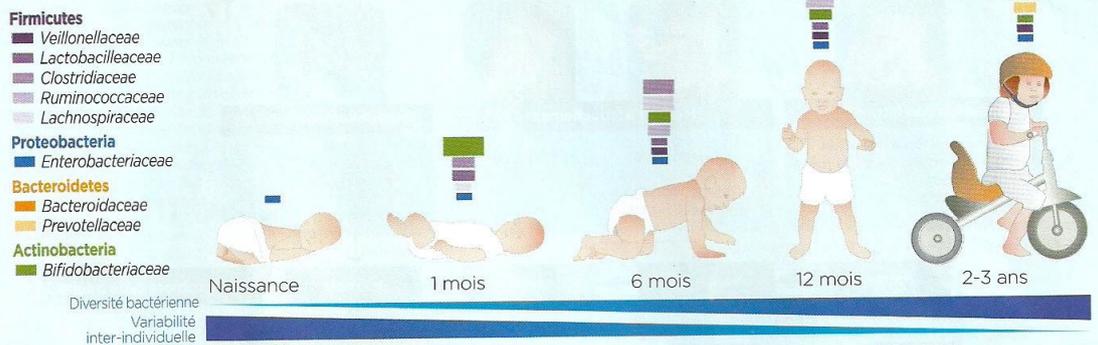
D'après Reinhardt C, Reigstad CS, Bäckhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Mar;48(3):249-56. Review.



Evolution des principaux phyla du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte (image 9A)

Évolution des principales familles du microbiote intestinal dans la petite enfance.

D'après Arrieta MC, Stiemsma LT, Arsenyogbe N, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014 Sep 5;5:427.



Evolution des principales familles du microbiote intestinal dans la petite enfance (image 10A)

2.2.3.3. Les facteurs environnementaux

Les nouveaux nés à moins de 30 SA possèdent un microbiote moins diversifié que ceux nés à plus de 30 SA. 57

Les enfants nés par césarienne sont colonisés par des bactéries présentes dans l'environnement (staphylocoques de la peau maternelle) et ont moins de bifidobactéries, d'*Escherichia*, de *Shigella* et de *Bacteroides fragilis* et plus de

Clostridium difficile que les enfants nés par voie basse, qui eux sont surtout colonisés par des *Lactobacillus*. 58

Par ailleurs, les enfants nés d'une mère obèse possèdent un microbiote moins riche en *Bacteroides-Prevotella* et plus riche en *Clostridium histolyticum*. 59

Aussi, un stress maternel prénatal majeur serait fréquemment associé à l'augmentation de bactéries ou genres bactériens connus pour leur pathogénicité (*Escherichia*, *Serratia* et *Enterobacter*) et à une diminution des bactéries lactiques (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Aerococcus*) et des bifidobactéries témoignant d'une inflammation ainsi qu'à une augmentation des symptômes gastrointestinaux et des réactions allergiques chez l'enfant. 60

Enfin, l'origine géographique est un autre facteur environnemental qui module la flore.

Il y aurait un gradient nord/sud avec une prédominance de bifidobactéries dans le nord et un microbiote plus riche en Bactéroidetes et plus diversifié dans le sud. 61

2.2.3.4. Conséquences des modifications de l'implantation du microbiote intestinal

Une dysbiose peut entraîner des pathologies digestives et extra-digestives. Chez le prématuré, un microbiote modifié serait lié à la survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante. 62

D'autre part, les enfants qui devenaient obèses hébergeraient moins de bifidobactéries et plus de staphylocoques que ceux qui avaient un poids normal. 63

Un microbiote moins diversifié chez un nourrisson aurait pour conséquence une augmentation du risque de survenue d'une allergie même s'il n'existe pas de terrain atopique familial. 64

Enfin, le suivi longitudinal d'une cohorte d'enfants depuis leur naissance a montré qu'une réduction de la diversité du microbiote intestinal survenait avant l'apparition d'auto-anticorps et de la maladie chez les enfants diabétiques de type 1. 65

L'hypothèse d'une implication précoce du microbiote dans la genèse de nombreuses maladies modernes (maladies inflammatoires, dysimmunitaires...) est donc à l'étude.

2.2.3.5. Conclusion et perspectives

Le microbiote humain s'implante à la naissance et se développe sur une à deux années de vie sous l'influence de nombreux facteurs exogènes et endogènes, pour finalement, ressembler à un microbiote « adulte », stable et composé de façon prédominante par des Firmicutes et des Bactéroidetes. Un microbiote plus diversifié, avec présence de bifidobactéries et de *Lactobacillus*, semble être favorable à la bonne santé de l'enfant. L'implication du microbiote dans la genèse de nombreuses maladies (maladie de Crohn, diabète, obésité) reste un mystère que les études en cours et à venir permettront d'élucider et la possibilité de le moduler grâce aux prébiotiques, probiotiques ou synbiotiques est un domaine porteur d'espoir.

2.2.4. Rôles

2.2.4.1. Rôle dans la maturation et le maintien de la barrière intestinale

Dans les premières semaines après la naissance (phase précoce de la vie), les bactéries sont essentielles dans la prolifération ou dans le renouvellement des cellules épithéliales, et le maintien de la barrière intestinale.

Elles participent à l'établissement de l'épithélium intestinal, de sa perméabilité, à l'angiogenèse ainsi qu'à l'innervation du tube digestif. On dit souvent que le tube digestif est un second cerveau car il est extrêmement innervé. Par exemple, le microbiote stimule la synthèse des IgA ce qui permet de renforcer les jonctions serrées entre les cellules épithéliales.

Par ailleurs, elles facilitent le transport des antigènes à travers la barrière intestinale et donc la digestion des grosses molécules.

2.2.4.2. Rôle nutritionnel = « rôle métabolique »

Les bactéries ont aussi un rôle important à jouer dans le métabolisme glucidique, lipidique et protéique. Elles sont essentielles dans la digestion des oligosaccharides non digestibles. Le métabolisme glucidique permet la production d'acides gras comme le butyrate. Ce dernier est le principal nutriment des colonocytes, il exerce donc une activité d'immunomodulation locale.

Les bactéries hydrolysent les protéines au niveau du côlon afin de récupérer l'azote et le carbone qui leur sont nécessaires.

Les bactéries jouent également un rôle dans la synthèse de vitamines (ex : vitamine K, vitamine B12 = cobalamine).

2.2.4.3. Rôle protecteur vis-à-vis des bactéries pathogènes

Elles empêchent la colonisation du tube digestif par les bactéries pathogènes. Les bactéries commensales sont beaucoup mieux adaptées à vivre dans ce milieu.

2.2.4.4. Rôle immunologique

Le microbiote joue un rôle important dans le développement et la maturation du système immunitaire. Certaines bactéries stimulent les Th17 et d'autres plutôt les Treg (tolérance qui empêche les cellules immunitaires associées au tube digestif de réagir contre les bactéries commensales et les antigènes alimentaires pour éviter les allergies alimentaires). La composition du microbiote est donc importante pour avoir un équilibre Th17/Treg. 66

2.2.5. Cas du nouveau-né

2.2.5.1. Antibiothérapie précoce et microbiote intestinal du nourrisson

De plus en plus d'études montrent un lien entre une prise précoce d'antibiotiques au cours de la vie et le développement ultérieur de maladies dans l'enfance. Il y aurait notamment un lien entre antibiothérapie précoce et maladie asthmatique dans

l'enfance mais également avec le développement de l'obésité et de maladies inflammatoires telles que la maladie de Crohn. Parallèlement, chez l'adulte, il est bien connu que la prise répétée d'antibiotiques engendre une déstructuration de la flore intestinale. 67 68 et 69

D'ailleurs, des scientifiques ont travaillé sur le microbiote intestinal de 26 nouveaux-nés dont 5 avaient été traités par un antibiotique (céfalexine 50 mg/kg x4/j) pendant les 4 premiers jours de vie. Une analyse a été faite à J5 ainsi qu'à 1 et 2 mois de vie. Les enfants qui avaient été traités par l'antibiotique avaient un microbiote contenant moins de bifidobactéries et plus d'*Enterococcus*. 70

Une autre étude a été réalisée par Azad *et al.* qui ont étudié à 3 et 12 mois de vie, le microbiote intestinal de 190 nourrissons nés à terme. Plus de 60 % d'entre eux avaient été exposés aux ATB au moins une fois pendant leur première année de vie (à l'amoxicilline pour 68 % d'entre eux). Ils ont observé qu'à l'âge de 3 mois la richesse et l'abondance de Bacteroidaceae diminuaient proportionnellement au nombre de cures d'ATB reçues, et d'autant plus que la première cure d'ATB était précoce. A l'âge d'un an, cette tendance était encore observée. En revanche, les Enterobacteriaceae ont augmenté avec la prise d'ATB. Or ces familles d'antibiotiques jouent un rôle important dans l'immunité.

Ces deux études soulignent le problème d'une antibiothérapie abusive chez les nouveaux-nés et les enfants. 71

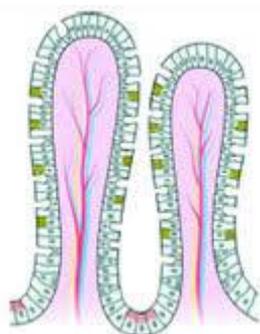
2.2.5.2. Des modifications précoces du microbiote intestinal peuvent précéder l'apparition d'une maladie allergique chez des nourrissons prédisposés et ce en dépit d'un environnement « favorable »

Aujourd'hui, dans les pays occidentaux, la prévalence des maladies allergiques et en particulier de l'allergie alimentaire ne cesse d'augmenter. Azad *et al.* ont comparé le microbiote intestinal de 166 nourrissons à l'âge de 3 et 12 mois à leur statut allergique déterminé par des tests cutanés à l'âge d'un an. Ils ont ainsi observé l'existence d'une dysbiose marquée, avec augmentation des Enterobacteriaceae et diminution des Bacteroidaceae, chez les nourrissons sensibilisés par rapport aux sujets témoins. A l'âge de 3 mois – mais pas à celui de 12 mois – une diminution de la richesse microbienne a également été observée chez les nourrissons sensibilisés. Cette association restait vraie, même chez les enfants nés par voie vaginale, exclusivement allaités et non exposés aux antibiotiques.

Cette étude confirme donc que des modifications précoces du microbiote intestinal peuvent précéder l'apparition d'une maladie allergique chez des nourrissons prédisposés, et ce en dépit d'un environnement « favorable ». Une attention doit être particulièrement portée à la prise d'antibiotiques à cet âge car ces mêmes auteurs ont décrit le même type de dysbiose chez des nourrissons exposés à une antibiothérapie avant l'âge d'un an. 72

2.3. Muqueuse intestinale

2.3.1. La muqueuse intestinale, 300 m² d'échanges avec le milieu extérieur



La muqueuse intestinale (image 11A)

La muqueuse intestinale recouvre un terrain de tennis avec plus de 300 m² de surface. Grâce aux microvillosités, elle représente une grande surface d'échanges entre le milieu extérieur (lumière du tube intestinal) et le milieu intérieur. Ces microvillosités forment un tapis de cellules, les entérocytes, également appelé « bordure en brosse » et recouvert d'un mucus formant un film favorisant les échanges avec les bactéries de la flore intestinale. La surface totale d'échanges peut ainsi représenter jusqu'à 600 m² si l'on considère cette bordure en brosse. Toutefois, cette surface est fine et fragile, de l'ordre du 1/40^{ème} de millimètres et peut être agressée par différents agents venant de l'extérieur : mastication insuffisante, alimentation inadaptée (excès de glucides ou de protéines alimentaires), stress oxydant, déficit d'apport en acides gras de type oméga 3, prise de médicaments (anti-inflammatoires, antibiotiques, antihistaminiques), activité physique répétée (notamment la course à pied associée à la déshydratation).

La muqueuse intestinale est le siège d'assimilation des nutriments issus de la digestion et d'exposition aux molécules étrangères à l'organisme (bactéries, virus, peptides alimentaires, endotoxines, etc...).

2.3.2. La muqueuse intestinale : second ou premier cerveau ?

L'intestin est constitué de 200 à 600 millions de neurones efférents, afférents et d'interneurones. Bien qu'ils soient tous les deux issus de la crête neurale, le système nerveux entérique et le système nerveux central possèdent des actions différentes. Les neurones sensoriels entériques régulent la tension et l'élasticité des parois intestinales, la composition chimique du contenu de l'estomac et de l'intestin ainsi que le taux de certaines hormones du sang.

Il existe des liens entre fonctions nerveuses et intestinales. En effet, de nombreuses ramifications existent entre le système nerveux central et le système nerveux entérique. De nombreux neuromédiateurs sont produits au niveau du système nerveux entérique : on dit souvent que lorsqu'une liaison nerveuse part du cerveau vers l'intestin, neuf reviennent de l'intestin vers le cerveau. Donc si la muqueuse intestinale ne fonctionne plus correctement, les neuromédiateurs ne seront plus

sécrétés correctement et cela va se répercuter au niveau du système nerveux central.

C'est pourquoi la muqueuse est également souvent nommée « second cerveau ».

2.3.3. La muqueuse intestinale est un organe d'assimilation des nutriments

Afin de franchir la barrière intestinale, les macronutriments sont hydrolysés par des enzymes. Ils passent ensuite dans le sang et vont au niveau des cellules cibles. D'autres enzymes, fonctionnant grâce à des vitamines, minéraux, oligo-éléments, vont les prendre en charge afin de servir de constituant ou de carburant aux molécules de l'organisme : les phospholipides (structure des membranes cellulaires, y compris les neurones), les triglycérides (structure des lipides), les protéines (enzymes, neuromédiateurs, hormones, peptides, protéines musculaires, etc) et le glycogène (forme de stockage des glucides dans le foie et dans le muscle).

La muqueuse participe à l'assimilation des différentes familles de nutriments. Tout d'abord, les vitamines et minéraux, qui n'ont pas subi de digestion en tant que telle mais sont libérés des aliments digérés par les enzymes. Par ailleurs, les acides gras et monoglycérides issus de la digestion des graisses qui seront transformés en triglycérides une fois la barrière intestinale franchie. Aussi, les acides aminés et les peptides, petits fragments protéiques composés de 2 à 3 acides aminés et issus de la digestion des protéines. Enfin, les monosaccharides issus de la digestion des glucides : fructose, glucose et galactose.

2.3.4. La muqueuse intestinale est un organe barrière

La muqueuse est un organe « barrière » entre le milieu intérieur de l'organisme et la lumière intestinale. En situation normale, les entérocytes sont ultra-sélectifs et ne laissent passer ni les agents pathogènes ou leurs toxines, ni les protéines ou les peptides alimentaires à caractère antigénique, ou en quantité insuffisante pour déclencher une réaction. Si la muqueuse se transforme en « passoire », le système immunitaire s'activera et attaquera ces molécules étrangères.

2.3.5. Composition du système immunitaire intestinal

Comme nous l'avons stipulé précédemment, il est composé de plusieurs familles de cellules immunitaires tels que les lymphocytes B, les lymphocytes T (CD4 et CD8), les macrophages et les plasmocytes à l'origine de la sécrétion d'immunoglobuline de type A (IgAs) disséminés dans l'ensemble de la muqueuse intestinale. Ils sont en première ligne contre les toxines et les agents infectieux qui seraient en contact de la muqueuse. Un déficit en IgA peut donc être associé à des infections digestives.

Le système immunitaire intestinal est également composé de follicules lymphoïdes et de plaques de Peyer : les plaques de Peyer contiennent des cellules M, intercalées entre les entérocytes et jouant le rôle de cellules présentatrices d'antigène.

2.4. Déséquilibre de cet écosystème

L'équilibre intestinal sera déséquilibré lorsqu'un des trois éléments du trépied intestinal sera perturbé. Une flore intestinale déstructurée ou une agression répétée

de la muqueuse peut engendrer une « hyperperméabilité intestinale », ce qui va permettre aux protéines ou peptides alimentaires de passer à travers cette « passoire » qui ne joue plus son rôle de filtre. Cela va activer le système immunitaire. Cette activation dépendra de la prédisposition génétique et du niveau d'exposition. En effet, chez certains individus, ces protéines ou peptides alimentaires seront bien tolérés par l'organisme alors que d'autres déclencheront des réactions exacerbées (inflammatoires ou immunitaires). Les symptômes iront de l'inflammation intestinale localisée à la maladie auto-immune. Nous pouvons par exemple citer les tendinites chroniques, les troubles ostéo-articulaires, les colites, les troubles fonctionnels intestinaux, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, les infections ORL et bronchiques à répétition (sinusites, otites, bronchites, etc...), les migraines, le syndrome de Ménière, la sclérose en plaque, la fibromyalgie ou encore la polyarthrite rhumatoïde. 30

2.4.1. Déséquilibre de la flore ou dysbiose

2.4.1.1. Syndrome du côlon irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) représente le plus fréquent des troubles fonctionnels gastro-intestinaux. Sa prévalence dans la population générale est extrêmement importante allant de 3 à 20 %. Le diagnostic du SII repose sur les critères de ROME III qui associent des signes cliniques dont le principal est la douleur abdominale et/ou la sensation d'inconfort abdominal associée à des troubles du transit. Chez ces patients, les troubles du transit définissent 3 sous-groupes : le SII avec constipation, le SII avec diarrhée, et le SII avec alternance diarrhée-constipation.

2.4.1.2. Candidose vaginale/digestive

Le spectre des candidoses et autres levuroses est particulièrement étendu, allant de la surinfection cutanée et de l'infection unguéale à l'infection disséminée. Les levures rencontrées en pathologie humaine sont peu nombreuses par rapport à l'ensemble du monde fongique. Elles ont des biologies différentes mais partagent la particularité d'être essentiellement des agents opportunistes qui n'expriment donc leur pouvoir pathogène qu'en présence de facteurs de risque. La levure la plus souvent impliquée est *Candida albicans*. C'est une levure commensale des muqueuses digestives et vaginales, et sa présence ne signe pas son caractère pathogène. 73

2.4.1.2.1. Candidose vaginale

La candidose vulvo-vaginale récidivante (CVVR) est un problème majeur pour les femmes en âge de procréer. Certaines personnes ont montré qu'un déficit immunitaire local était la cause de CVVR. Pour cela les scientifiques ont étudié la sécrétion différentielle des anticorps de type IgG et IgA anti-*C.albicans* au niveau des sécrétions vaginales de patientes atteintes de CVV, CCVR et de femmes asymptomatiques : 14 patientes ayant une CVVR, 8 patientes ayant une CVV et 17 femmes témoins. Les résultats sont les suivants : la prévalence des IgA et des IgG chez les patientes ayant une CVV (75 % et 37 %) et CVVR (86 % et 43 %) a été supérieure à celle observée chez les femmes témoins (61 % et 18 %, respectivement). En résumé, cette étude a montré que la prévalence de détection des IgA et des IgG chez les patientes était supérieure à celle chez les femmes

témoins. Néanmoins, la CVVR ne peut pas être attribuée uniquement à la déficience de l'immunité humorale locale. 74

En parallèle, une étude observationnelle Candiflore a été menée concernant le traitement préventif de la candidose vulvovaginale récidivante par probiotique vaginal.

Le traitement d'une CVVR est difficile du fait de la pathogénèse multifactorielle de cette affection. Le traitement d'entretien traditionnel par antifongique oral ou vaginal doit être de 6 mois au moins, mais le taux de rechutes reste élevé avec 60 à 70 % des femmes qui présentent une récurrence dans les deux mois suivant l'arrêt du traitement. 75

Les antifongiques sont fréquemment prescrits mais leur utilisation au long court peut favoriser la survenue d'une vaginose bactérienne. Les probiotiques (*Lactobacillus*) peuvent constituer une bonne alternative. En effet, ils permettent de reconstituer la flore vaginale et sont capables d'inhiber la croissance de *Candida albicans*. 76

L'étude Candiflore évaluait l'efficacité d'un traitement préventif par un probiotique administré par voie vaginale (Gynophilus^o) en comparant le nombre de récurrences symptomatiques d'un groupe traité à celui d'un groupe non traité. Cette étude a permis de démontrer la capacité de la souche Lcr35^o à s'implanter dans l'épithélium vaginal et à y demeurer. Cette souche a une capacité d'acidification similaire à celle du pH vaginal mesuré dans le cas d'une flore normale riche en lactobacilles endogènes et une capacité d'inhibition de la croissance de germes pathogènes responsables de mycoses (*Candida albicans*) ou de vaginoses bactériennes (*Gardnerella vaginalis* et *Prevotella bivia*) en produisant diverses substances bactéricides.

Dans cette étude, 288 patientes ont été traitées par Gynophilus^o : dans le groupe traité 43,4 % des patientes ont présenté au moins une récurrence versus 71,1 % des patientes non traitées. On a noté également un nombre moyen de récurrences symptomatiques significativement moindre (0,86 pour les femmes traitées versus 1,36 pour les femmes non traitées). De plus, le traitement préventif a nettement amélioré la symptomatologie de la CVVR par rapport au groupe contrôle, avec des pourcentages significativement plus faibles de femmes se plaignant de signes fonctionnels (dyspareunie 27,9 % versus 45,4 % ; sensation d'inconfort 40,4 % versus 54,6 % ; sensation de brûlures 27,5 % versus 39,5 % ; dysurie 4,5 % versus 13,4 % ; érythème 31,7 % versus 46,2 % ; oedèmes 11,5 % versus 22,7 % ; fissures 9,1 % versus 19,3 % ; leucorrhées 33,4 % versus 53,8 %).

Par ailleurs, chez le groupe de femmes traitées, la qualité de vie est améliorée (48,9 % versus 26,1 %). La tolérance, évaluée chez les 364 femmes (sur les 514 incluses) ayant reçu Gynophilus^o a été excellente, seules 1,6 % des patientes ont signalé un effet indésirable local de faible intensité pouvant être lié au produit (prurit, sensation d'inconfort ou pertes vaginales). Pour la majorité des patientes (81,4 %), l'acceptabilité de ce traitement a été très satisfaisante ou satisfaisante. 77

Lorsque la flore vaginale est déséquilibrée, la prolifération de *Candida* est facilitée. Les probiotiques ont alors leur place afin de reconstituer cette flore. Les effets des probiotiques sont souches dépendants et, pour une même espèce, ils ne peuvent être extrapolés d'une souche à l'autre. Les données in vitro et in vivo disponibles à ce jour suggèrent que l'utilisation de certains probiotiques de *Lactobacillus*, administrées par voie vaginale, sont une option thérapeutique potentiellement intéressante pour prévenir les récurrences de CVV.

Cela présente des limites. En effet, la plupart des essais cliniques réalisés portent sur de petits effectifs, qu'il s'agisse du nombre de femmes incluses ou de celles terminant l'étude. De plus, dans la plupart de ces études, il n'est pas mentionné si les épisodes de CVVR rapportés avant la sélection des patientes avaient été confirmés par des cultures des sécrétions vaginales ou avaient été simplement autodiagnostiqués par les patientes.

Même si les preuves cliniques disponibles sont encore limitées, les *Lactobacillus*, notamment *L.rhamnosus*, *L.acidophilus*, *L.cristaptus* et *L.fermentum*, sont considérés comme des agents potentiellement préventifs chez les femmes avec une fréquence de récurrences élevée (plus de 3 épisodes par an), notamment en cas d'effets indésirables ou de contre-indications aux antifongiques, puisque les effets indésirables de ces probiotiques sont très rares. 76

2.4.1.2.2. Candidose digestive

La candidose oropharyngée résulte d'une prolifération excessive dans la cavité orale d'une levure commensale saprophyte du tube digestif appelée « Candida ». En quantité excessive, la levure devient pathogène. Cela se manifeste par trois grandes formes cliniques :

- Le muguet, ou larges plaques blanchâtres confluentes sur un fond érythémateux.
- La perlèche, ou érosion des commissures des lèvres pouvant être associée à une chéilite.
- La forme érythémateuse, ou atteinte inflammatoire atrophique des muqueuses.

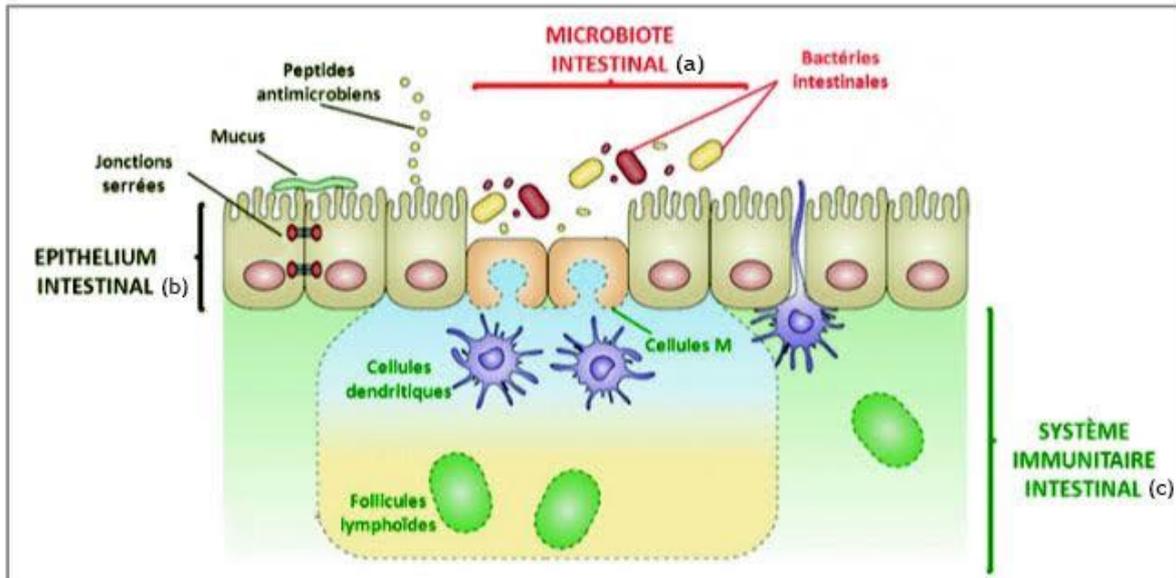
Les espèces *Candida* constituent la troisième cause d'infection chez le prématuré. Elles sont responsables de morbidité, d'altération du développement nerveux, voire de mortalité. Une étude clinique italienne a été réalisée auprès de 80 prématurés (poids inférieur ou égal à 1,5 kg) : dès les trois premiers jours de la vie, les nouveaux-nés ont reçu soit du lait maternel seul, soit du lait maternel enrichi en *Lactobacillus GG*, pendant 6 semaines ou jusqu'à la sortie de l'unité de soin. Chez les enfants ayant reçu le probiotique, seuls 23,1 % d'entre eux ont été colonisés par le *Candida* contre 48,1 % chez les témoins. Néanmoins il faut noter que ce résultat est constaté uniquement chez les enfants ayant un poids allant de 1 kg à 1,5 kg. 78

2.4.2. Hyperperméabilité intestinale

2.4.2.1. Importance de la barrière intestinale

L'intestin est la surface de contact et d'échange la plus importante chez l'Homme. Il permet le passage d'éléments nutritifs exogènes, mais il possède également un rôle de défense en évitant le passage d'éléments indésirables (aliments, virus, bactéries, xénobiotiques).

Ce fonctionnement intelligent de l'intestin est principalement assuré par quatre lignes de défenses naturelles :

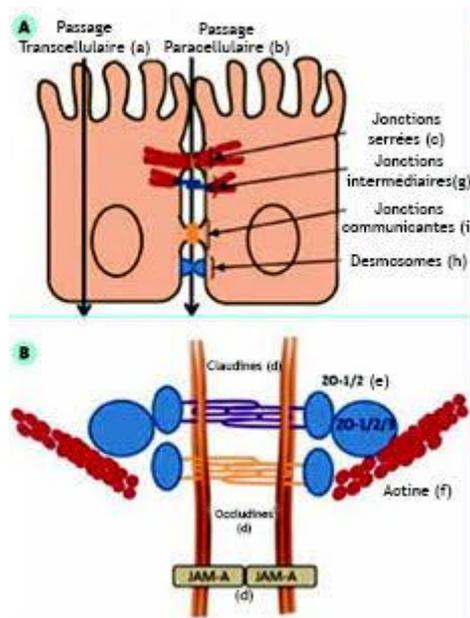


Les quatre lignes de défense naturelle (image 12A)

- Une barrière physique représentée par les mouvements péristaltiques intestinaux qui empêche la rétention et la prolifération des bactéries dans l'intestin ainsi que leur absorption à travers la muqueuse intestinale.
- Le microbiote intestinal qui contribue à l'absorption des nutriments, inhibe l'invasion des pathogènes et participe également au développement et au fonctionnement optimal du système immunitaire de l'hôte. (a ; image 13)
- L'épithélium intestinal avec une superficie de 300 m² compte près de 300 millions d'entérocytes qui sont entièrement renouvelés en quatre à six jours. Il assure le passage sélectif des molécules ainsi que la sécrétion du mucus et des peptides antimicrobiens tels que les β -défensines. L'une des principales fonctions de l'épithélium polarisé est également de séparer les espaces tissulaires et réguler les échanges de matières entre eux. Pour assurer ces fonctions, les jonctions serrées, structures protéiques macromoléculaires qui relient les cellules épithéliales les unes aux autres, forment une barrière intercellulaire qui maintient une perméabilité intestinale équilibrée. (b ; image 13)
- Le système immunitaire intestinal qui contient 60 à 70 % de la totalité des cellules lymphoïdes de l'organisme. Il exerce principalement deux fonctions essentielles pour le maintien de l'homéostasie intestinale : une fonction de défense contre les micro-organismes potentiellement dangereux et une fonction de tolérance en empêchant les réponses immunes excessives contre les protéines alimentaires et les composants bactériens du microbiote intestinal. (c ; image 13)

2.4.2.2. Notion de perméabilité intestinale

La fonction de barrière « mécanique » de l'intestin (donc non immunitaire) vis à vis des substances potentiellement toxiques ou antigéniques est souvent résumée sous le terme de perméabilité intestinale qui peut donc être définie comme la facilité avec laquelle l'épithélium intestinal permet le passage passif de molécules. Les solutés peuvent emprunter deux voies pour traverser l'épithélium : le passage transcellulaire (à travers la cellule) (a ; image 13A) et le passage paracellulaire (contournement de l'entérocyte). (b ; image 13A)



Les différents types de passage et les jonctions (image 13A)

Le passage transcellulaire comporte deux barrières physiques : la membrane apicale et la membrane basolatérale de l'entérocyte. Les propriétés biophysiques des membranes vont dicter le passage des molécules. Les membranes sont relativement imperméables notamment aux solutés hydrophiles de large taille ou de taille intermédiaire (> 0,4 nanomètres) ainsi qu'aux ions. On considère donc que 85 % des solutés qui traversent l'épithélium empruntent le passage paracellulaire.

Le passage des molécules de moyenne et de grande taille (jusqu'à 10 kDa) se réalise par voie paracellulaire en impliquant les jonctions intercellulaires et l'espace entre les membranes latérales des entérocytes.

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

Les cellules épithéliales interagissent donc fortement entre elles par l'intermédiaire de plusieurs complexes de jonctions intercellulaires, l'ensemble constituant la véritable frontière entre la lumière intestinale et le milieu intérieur. Celles-ci permettent de maintenir une cohérence mécanique et chimique, tout en favorisant la communication entre les cellules. Il existe quatre types de jonctions intercellulaires. Les jonctions serrées (tight junctions) (c; image 13A) assurent l'étanchéité des épithéliums entre deux compartiments tissulaires. Elles jouent un rôle fondamental dans le maintien de la fonction de filtre sélectif de l'épithélium. Au plan moléculaire, les jonctions serrées sont composées d'une cinquantaine de protéines transmembranaires (occludines, claudines et JAM-A, Junctional Adhesion Molecule) (d; image 13A) auxquelles se fixent les protéines intracellulaires (ZO, Zonula Occludens). (e; image 13A) Ces dernières assurent la liaison avec les protéines du cytosquelette (les filaments d'actine). (f; image 13A) Les jonctions serrées, de par leur localisation au niveau du pôle apical de la cellule, représentent l'étape limitante et assurent à elles seules la perméabilité de l'épithélium intestinal. Les jonctions

serrées interdisent donc tout échange moléculaire passif entre le versant luminal et le versant basolatéral. Cette étanchéité est nécessaire au niveau de la paroi du tube digestif au risque de voir les molécules de l'alimentation pénétrer directement dans l'organisme.

Les jonctions intermédiaires (adherens junctions) jouent un rôle important dans la cohésion des tissus épithéliaux. (g ; image 13A)

Les desmosomes assurent la solidité mécanique et la répartition des forces dans les épithéliums. (h ; image 13A)

Les jonctions communicantes (gap junctions) (i ; image 13A) permettent la communication entre le cytoplasme de deux cellules voisines et assurent un couplage électrique.

L'étanchéité des jonctions serrées est influencée par de nombreux facteurs physiologiques et pathologiques. Ainsi dans des situations pathologiques, les cellules inflammatoires, les médiateurs de l'inflammation (IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-3,...) ou encore les pathogènes (*E.Coli*, toxines de *C.difficile*,...) augmentent la perméabilité intestinale paracellulaire. L'ensemble de ces facteurs peut agir soit directement sur les protéines constituant les jonctions serrées (en modifiant la structure ou la distribution des protéines) soit sur le cytosquelette d'actines les soutenant. Le stress induit également un relâchement des jonctions serrées qui assurent l'intégrité physique de la barrière épithéliale. La perméabilité paracellulaire colique est notamment augmentée aussi bien dans des modèles de stress aigu que chronique. Cet effet est la conséquence d'une activation des mastocytes sous-muqueux, capables de libérer des produits de dégranulation qui activeraient la sécrétion d'IFN- α . Enfin, la consommation de certaines molécules (AINS, alcool...) peut dans certaines situations affecter la perméabilité intestinale. 79

2.4.2.3. Hyperperméabilité et infections intestinales

Les gastroentérites infectieuses engendrent une augmentation de la perméabilité intestinale qui peut durer plusieurs mois après l'infection. Les pathogènes impliqués dans l'hyperperméabilité via une altération de l'agencement des protéines des jonctions serrées sont par exemple : *Escherichia coli*, *Salmonella thyphimurium* ou les Rotavirus. 80

Dans une étude, des cellules épithéliales ont été mises en culture et infectées par le rotavirus Rhésus ou par *E.Coli*. Les scientifiques ont noté une perturbation des jonctions serrées caractérisées par une altération de la localisation de plusieurs protéines (ZO-1, claudine-1, occludine). Ils ont montré la capacité de la toxine A de *C.difficile* à induire la translocation de ZO-1 des jonctions serrées vers le cytoplasme des cellules. 81

2.4.2.4. Hyperperméabilité dans le syndrome de l'intestin irritable

Au cours du SII, une augmentation des perméabilités intestinale et colique a été observée et plus particulièrement chez les patients présentant un SII post-infectieux ou un SII diarrhée. 82

Lors d'un SII diarrhée, la perméabilité colique est proportionnelle à la fréquence des selles et à la sévérité des symptômes. 83

L'augmentation de la perméabilité paracellulaire est suivie d'une phosphorylation accrue des chaînes courtes de la myosine ainsi qu'une réduction de l'expression de l'ARNm de ZO-1 et un retard de son internalisation. Cela engendre une destructuration au niveau des jonctions serrées. 84

Enfin, l'expression de la claudine-1 et de l'occludine sont diminuées chez les patients avec un SII diarrhée, les quantités d'occludine étant négativement corrélées avec la sévérité des douleurs abdominales. 85

2.4.2.5. Hyperperméabilité dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Avec une prévalence estimée à plus de un sujet pour 1000 dans la population occidentale, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) constituent un problème majeur de santé publique. Les MICI regroupent deux affections distinctes : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les MICI sont caractérisées par une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse, dirigée contre des éléments du microbiote intestinal, survenant chez des patients génétiquement déterminés.

2.4.2.5.1. Généralités sur les MICI

Ces MICI surviennent chez des sujets beaucoup plus jeunes (aux alentours de 20 ans). De plus, le diagnostic de ces maladies est difficile et se fait sur le long terme, les symptômes se produisant par poussées évolutives.

Il est important de faire la différence entre :

- Une rectocolite hémorragique (RCH) très spécifique.
- Et une maladie de Crohn (MC) qui posera d'autres problèmes, aura un traitement différent, et présentera des récurrences.
- Avec les colites ayant d'autres causes (infectieuses, médicamenteuses, toxiques ...).

La difficulté de diagnostic différentiel repose sur le fait que toutes ces maladies ont des symptômes communs.

Les MICI sont caractérisées par une inflammation chronique de l'appareil digestif (potentiellement de tout l'appareil digestif) associée à un infiltrat important de cellules immunitaires: lymphocytes, macrophages, granulocytes (surtout des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles) à l'origine de la destruction des tissus. On arrive à décrire ces maladies du point de vue physiopathologique mais leur étiologie reste complètement inconnue. On ne connaît pas les éléments précoces de ces maladies.

2.4.2.5.2. Aspects Anatomo-pathophysiologiques des MICI



Schémas représentant la maladie de Crohn (gauche) et la RCH (droite) (image 14A)

La MC (schéma de gauche) peut potentiellement toucher tout le tube digestif de la bouche jusqu'à l'anus, mais elle est extrêmement rare au niveau de l'œsophage. Les formes les plus fréquentes sont situées surtout au niveau de l'iléon, de la partie terminale de l'iléon, du cæcum, de l'ensemble du côlon, de l'anus (région anale et péri-anale). En général, le rectum est laissé indemne lors de la maladie.

En revanche, la RCH (schéma de droite) a une topographie exclusivement colique et cæcale. Cela peut toucher le rectum mais l'anus n'est jamais atteint.

2.4.2.5.3. Manifestations cliniques

Dans la MC, on va avoir des signes typiques tels que des douleurs abdominales, des diarrhées avec ou sans émission de glaire et de sang, une atteinte de la région anale avec des fissures, fistules et abcès.

Dans la RC on aura des signes typiques : douleurs rectales et abdominales ainsi que des rectorragies c'est-à-dire des diarrhées avec émission de sang et de glaire.

Dans les deux cas on aura une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement (dû aux difficultés d'alimentation). Il y aura une évolution par poussées, alternance avec des périodes de rémissions.

Des symptômes extra-digestifs peuvent également survenir. En fait, les MICI peuvent toucher les articulations, les yeux, la peau et les muqueuses.

2.4.2.5.4. Distribution lésionnelle

Les deux maladies ont des distributions lésionnelles différentes, cela constitue une signature importante de pathophysiologie.

Dans la maladie de Crohn les lésions seront discontinues au niveau de la muqueuse, on aura des intervalles de parois intestinales saines et de parois inflammées. Dans la RCH, l'atteinte est complètement diffuse et continue (sans intervalle de paroi saine), c'est l'ensemble de la paroi colique qui est inflammée. Les lésions sont uniquement muqueuses et sous-muqueuses, l'atteinte est superficielle (elle ne touchera jamais la musculuse ni la séreuse).

2.4.2.5.5. Etiologie

Elle est totalement inconnue pour les deux maladies, mais elles sont multifactorielles. On connaît des facteurs pour lesquels on sait s'ils sont protecteurs ou néfastes.

2.4.2.5.5.1. Facteurs environnementaux

- Tabac

Pour la MC le tabac est un facteur aggravant, on a deux fois plus de MC chez les fumeurs. Par contre pour la RCH, le tabac est un facteur bénéfique et protecteur.

- L'eau du robinet

Pour les deux maladies elle semblerait avoir un effet bénéfique.

- Appendicectomie

Elle serait délétère dans la MC mais bénéfique dans la RCH.

2.4.2.5.5.2. Facteurs géographiques

Certaines personnes parlent de gradient Nord/Sud: la prévalence est plus importante dans les pays industrialisés (Europe) et quasiment nulle ou très faible dans les pays en voie de développement.

2.4.2.5.5.3. Facteurs microbiens

La flore intestinale est indispensable dans le déclenchement des deux maladies. Une preuve est que chez des souris dont on supprime totalement la flore commensale, on n'observe pas de colites. La bactérie est nécessaire au développement de la colite.

2.4.2.5.5.4. Facteurs génétiques

On retrouve l'influence des facteurs génétiques davantage dans la MC que dans la RCH. Les fréquences des formes familiales varient de 8 à 10 %. Une preuve de l'importance du facteur génétique dans la MC est le taux de concordance chez les vrais jumeaux (homozygotes) qui est de 50 %. C'est-à-dire que dans un couple de vrais jumeaux s'il y en a un qui a la MC, l'autre jumeau a un risque sur deux de faire la maladie. 86

2.4.2.5.6. La situation pathologique au cours des MICI

2.4.2.5.6.1. Rupture de l'homéostasie intestinale

Le ou les évènements précoces, initiateurs de la pathologie est ou sont encore inconnu(s). Par contre, on est capable de décrire certains évènements de la cascade inflammatoire, ce qui permet d'avoir des stratégies de traitements différentes.

Dans les MICI, à un moment on va perdre cette tolérance, cet équilibre TGF- β et IL-10 dépendant. De ce fait, le système immunitaire va commencer à répondre de façon complètement inappropriée contre des antigènes luminaux du tube digestif.

Il se produit donc une dérégulation complète de la réponse immunitaire muqueuse. Les bactéries de la flore commensale sont essentielles au développement des MICI car l'intestin réagit contre des bactéries contre lesquelles il est normalement muet. Il y a une nécessité d'avoir une flore commensale. 87

2.4.2.5.6.2. Diminution de la barrière épithéliale

On observe fréquemment, chez les patients souffrant de MICI, une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal qui laisse passer des antigènes.

Au cours des MICI, la muqueuse intestinale est atteinte dans sa fonction de barrière : la présence d'anticorps sériques anti-protéines de l'alimentation, d'anticorps anti-bactéries intestinales, de complexes antigènes-anticorps circulants, et d'un nombre accru de translocations bactériennes, sont autant de marqueurs indirects de l'augmentation de la perméabilité intestinale.

Cette augmentation de la perméabilité est associée à une diminution de l'expression des protéines de jonctions serrées, principalement de l'occludine, et des protéines des jonctions intermédiaires.

L'équipe de Michel Neunlist a montré chez l'animal que la stimulation nerveuse des cellules intestinales permettait de renforcer cette barrière et renforcer sa réparation.

88

2.4.2.5.6.3. Déséquilibre de la balance effecteur / régulateur

Les effecteurs sont de type Th1, Th2 et Th17. Les régulateurs sont les lymphocytes T régulateurs. Normalement, on a un équilibre entre les 2 : c'est l'homéostasie intestinale.

A un moment donné, on va avoir un déséquilibre en faveur du profil inflammatoire.

Deux hypothèses sont mises en avant :

- Soit à cause d'un excès de cellules inflammatoires : augmentation de Th1 ou Th17 non contrôlée par exemple.
- Soit à cause d'un défaut de cellules régulatrices, les cellules effectrices prennent le dessus.

Ce déséquilibre se traduit par des modifications du profil de cytokines. Elles ont un rôle majeur dans la polarisation, l'amplification et la localisation de la réponse inflammatoire intestinale.

MC et RCH sont bien différentes au niveau du profil de cytokines. La MC est mieux décrite que la RCH.

Dans la Maladie de Crohn on a une très forte orientation Th1 (on a donc une réponse cellulaire) et Th17. On a un excès d'INF- γ .

L'orientation Th1 est caractérisée par un ensemble de cytokines dont l'INF- γ , IL-6, IL-12 indispensables au développement de Th1 et l'IL-23 importante pour les Th17.

Pour la RCH, cela est beaucoup plus confus.

2.4.2.6. Hyperperméabilité dans les maladies inflammatoires extra-intestinales

L'hyperperméabilité intestinale est responsable du passage d'antigènes, de certaines protéines alimentaires dans l'organisme à l'origine d'une réaction immunitaire exacerbée. Ce mécanisme peut être impliqué dans de nombreuses pathologies inflammatoires et/ou immunitaires :

- Les pathologies auto-immunes: polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, lupus, sclérodermie, spondylarthrite ankylosante, spondylarthropathie.
- Les pathologies dites « d'encrassage » : au niveau cutané (acné, eczéma, urticaire), bronchique (asthme, bronchite), sphère ORL (otites, sinusites,

rhinites, angines), tendons et muscles (tendinites, douleurs musculaires chroniques), cérébral et oreille interne (migraines, syndrome de Ménière, autisme, schizophrénie).

- Allergies : maladie cœliaque.
- Hypersensibilités alimentaires, diagnostiquées ou non par une mesure positive d'IgG : intolérance au gluten ou aux protéines de lait de vache principalement. 90

2.4.2.7. Hyperperméabilité dans les allergies alimentaires

Une augmentation de la perméabilité intestinale a également été mise en évidence chez des sujets présentant des allergies alimentaires. Afin de faciliter les réponses immunitaires appropriées vis-à-vis des antigènes alimentaires, la perméabilité doit permettre un passage efficace des nutriments et limiter l'entrée des molécules plus grandes considérées comme agressives pour l'organisme. Chez les individus génétiquement prédisposés et présentant une hyperperméabilité intestinale une dégradation de la tolérance orale peut se produire, entraînant une production inadéquate d'IgE allergéniques spécifiques et le recrutement de mastocytes dans la muqueuse gastro-intestinale. Lorsque les mastocytes se dégranulent, une série de médiateurs inflammatoires tels que les protéases et les cytokines (IL-13, TNF- α et IL-8) sont libérés et affectent encore la perméabilité intestinale. Cela conduit à une augmentation du passage des allergènes et contribue à perpétuer la réaction inflammatoire. 91

2.4.2.8. Hyperperméabilité et maladies auto-immunes

La maladie cœliaque est une pathologie déclenchée suite à l'ingestion de gluten. Dans cette pathologie, une hyperperméabilité intestinale a également été mise en évidence.

Chez les adultes atteints de maladie cœliaque non traitée, il existe une augmentation de l'excrétion urinaire des disaccharides, témoignant d'une perméabilité paracellulaire accrue. Après mise en route d'un régime sans gluten, la perméabilité intestinale aux disaccharides se normalise dans un délai de 3 à 5 mois. Chez l'enfant et l'adulte présentant une maladie cœliaque, il a été observé une diminution significative de l'expression de la protéine de jonction serrée (TJP1) et une diminution des concentrations protéiques en ZO-1 associée à une redistribution des filaments d'actine. 92

De plus, Yacyshyn *et al.* ont démontré qu'environ 25 % des patients présentant une sclérose en plaque avaient une perméabilité intestinale augmentée. 93

2.4.2.9. Hyperperméabilité et obésité

Chez l'animal obèse (souris génétiquement obèses ou soumises à un régime hypergras), les altérations de la perméabilité intestinale sont associées aux altérations métaboliques. L'augmentation de la perméabilité intestinale est corrélée à une diminution de l'expression des protéines de jonctions serrées (claudine-1 et -3, occludine, JAM-1 et ZO-1). Ainsi, dans l'étude récente de Lam *et al.*, les souris soumises à un régime gras, comparativement à un régime contrôle, présentaient une augmentation de la perméabilité paracellulaire au niveau du côlon proximal d'environ 38 %, une diminution de l'expression des ARNm de ZO-1 de 40 %, et enfin une élévation des taux d'ARNm codant pour la cytokine pro-inflammatoire TNF- α d'un facteur 6,6. 94

Chez l'Homme, les résultats restent encore contradictoires. Une étude récente a été menée chez 40 femmes (20 femmes minces et 20 femmes obèses). Celle-ci a montré une augmentation significative de l'excrétion de lactulose chez les femmes obèses, ce qui laisse supposer une perméabilité paracellulaire augmentée. 95

2.4.2.10. Autres

Avec le développement des tests de perméabilité paracellulaire, un nombre croissant de pathologies ont été associées à des anomalies de la perméabilité intestinale. C'est le cas chez les patients cirrhotiques, ou présentant une stéatose hépatique non alcoolique, chez les grands brûlés et les patients hospitalisés en réanimation, ainsi que chez les autistes. Une augmentation de la perméabilité intestinale a ainsi été mise en évidence chez 36,7 % des patients autistes et 21,2 % de leurs proches (comparativement à 4,8 % chez des sujets contrôles). Les valeurs de perméabilité intestinale sont réduites chez les sujets sous régimes sans gluten et caséine. 96

2.4.2.11. Symptômes et progression de l'hyperperméabilité intestinale

Ballonnements, sensibilité alimentaire, problème de thyroïde, fatigue, douleurs articulaires, maux de tête, problèmes de peau comme l'acné et la rosacée, problèmes digestifs, gain de poids sont les symptômes témoignant d'une hyperperméabilité intestinale.

2.4.2.12. Causes de l'hyperperméabilité intestinale

Il y a quatre causes principales de l'intestin perméable :

- Mauvaise alimentation.
- Stress chronique.
- Surcharge toxique.
- Déséquilibre bactérien.

2.4.2.12.1. Mauvaise alimentation

Les composés susceptibles de provoquer une hyperperméabilité intestinale sont les protéines présentes dans les graines non germées, le sucre, les OGM et les produits laitiers.

Les graines non germées sont composées de lectines et de phytates. Les lectines sont des protéines qui, consommées en excès agressent l'intestin et provoquent une inflammation. Les aliments les plus riches en lectine sont le soja, les céréales, les produits laitiers et le maïs. Afin de réduire le taux de phytates et de lectines il est recommandé de faire germer ou fermenter les graines. Attention, les OGM ont été modifiés afin de résister aux insectes, ils seront par conséquent plus riches en lectine.

De plus, les céréales contenant du gluten peuvent endommager la muqueuse intestinale et provoquer l'hyperperméabilité intestinale.

Le lait de vache et plus précisément la protéine de caséine A1, peut également engendrer une hyperperméabilité au niveau de l'intestin. Il est donc recommandé au patient souffrant d'hyperperméabilité intestinale de consommer uniquement des produits laitiers de vache, chèvre, et brebis nourries à l'herbe, bio et non pasteurisés (la pasteurisation détruit les enzymes, cela rend le lactose plus difficile à digérer).

Le sucre peut également abimer la muqueuse intestinale. Il s'agit d'une source alimentaire pour la croissance des levures, Candida et mauvaises bactéries qui seront néfastes pour l'intestin.

2.4.2.12.2. Stress chronique

Le stress chronique est un autre facteur qui cause l'hyperperméabilité intestinale. En effet, avec le temps, il affaiblit le système immunitaire, ce qui inhibe la capacité à combattre les agents extérieurs comme les mauvaises bactéries et les virus menant à l'inflammation et à l'hyperperméabilité intestinale.

2.4.2.12.3. Surcharge toxique

Chaque jour, l'Homme est confronté aux produits chimiques et aux toxines (antibiotiques, pesticides, eau du robinet, aspirine, AINS). Ces différents facteurs causent une hyperperméabilité intestinale.

2.4.2.12.4. Déséquilibre bactérien

La dysbiose est un déséquilibre du microbiote intestinal. Plusieurs facteurs tels que la sur-utilisation des antibiotiques, l'eau du robinet contenant du chlore et du fluor, et le manque d'aliments riches en probiotiques contribuent à ce déséquilibre entre les bonnes et les mauvaises bactéries. 97

2.4.2.12.5. Conclusion

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

2.4.2.13. Allergies et intolérances

2.4.2.13.1. Définition

Les allergies sont des réponses immunologiques et inflammatoires qui sont altérées, mal contrôlées, vis-à-vis de substances (protéines) appelées allergènes.

L'allergie est multifactorielle (avec notamment une composante génétique). Les individus atopiques, qui sont génétiquement prédisposés à produire des IgE en plus grand nombre sont plus prédestinés à développer des allergies.

La plupart des allergies alimentaires débutent pendant les premières semaines de la vie. La sensibilisation peut être très précoce et peut s'effectuer in-utéro (les allergènes pouvant passer par le placenta de la mère à l'enfant). Elles ont une nature

évolutive, elles persistent parfois chez l'adulte, ou peuvent disparaître au bout de deux ou trois ans. Elles sont à prédominance infantile : des études montrent au niveau des pays développés une prévalence chez les enfants de 4 à 6 % pour les allergies alimentaires.

De nombreux aliments (> 70) peuvent déclencher des allergies, mais on retiendra surtout 8 allergènes principaux (trophallergènes) qui représentent 90 % des allergies alimentaires : le lait, l'arachide, le soja, les œufs, le maïs, les noix (fruits à coque), les mollusques et crustacés.

En temps normal, la protéine alimentaire est dans un profil de tolérance. En fonction de la prédisposition génétique, de la nature et de la dose de l'antigène présent, de la fréquence d'ingestion, de l'âge du premier contact avec l'antigène, ce seuil sera ou non dépassé et au-delà du seuil apparaîtra une réaction immunitaire. 30

On distingue les allergies des intolérances alimentaires. Tout d'abord, dans le mécanisme de l'allergie nous retrouvons la production d'immunoglobulines (IgE). Il s'agit d'un marqueur biologique de référence qui apparaît rapidement (quelques secondes à quelques minutes) après le contact avec l'antigène. A contrario, pour les intolérances alimentaires, la réaction apparaît plus tardivement et s'avère plus discrète. Aussi, les symptômes sont moins spécifiques et moins importants. Il s'agit souvent de réactions inflammatoires chroniques et d'hyperperméabilités intestinales non décelables par les marqueurs biologiques traditionnels. Parfois, certaines immunoglobulines de type IgG peuvent être détectés dans les cas les plus significatifs.

2.4.2.13.2. Mécanismes immunologiques de la réaction allergique

La réaction allergique se déroule en deux phases, la phase de sensibilisation et la phase de réaction allergique.

2.4.2.13.2.1. Phase de sensibilisation

Des séquences allergéniques sont captées au niveau du tube digestif, par les cellules dendritiques qui bordent les cellules épithéliales au niveau de la lamina propria.

Celles-ci les appréhendent, et les présentent à des lymphocytes T, notamment de type Th2 (prédisposés à produire de l'IL-4, IL-5, IL-13).

Ces lymphocytes s'activent et prolifèrent et vont coopérer avec les lymphocytes B.

Ceux-ci vont se différencier en plasmocytes. L'environnement immunologique fait qu'ils vont produire des IgE. L'individu est donc sensibilisé, mais pas pour autant allergique.

Ces IgE sont susceptibles de se fixer à la surface de cellules inflammatoires, notamment les polynucléaires basophiles, éosinophiles, ou les mastocytes, qui expriment des récepteurs FcεRI.

Ces cellules inflammatoires contiennent des sacs remplis de médiateurs inflammatoires préformés. En absence d'allergène, il n'y aura pas de libération de ces composés.

2.4.2.13.2.2. Second contact avec l'allergène (phase de réaction allergique)

En cas de prédisposition à développer une allergie, les IgE à la surface des mastocytes (par exemple) vont être pontés par l'antigène, ce qui entraîne la dégranulation du mastocyte puis il y aura la libération de l'histamine, des cytokines (=médiateurs préformés) et aussi de molécules qui seront synthétisées ensuite comme les leucotriènes et les prostaglandines (médiateurs néoformés). Ces médiateurs inflammatoires vont provoquer la réaction allergique.

99

2.4.2.13.3. Cause de l'augmentation des allergies alimentaires

Il s'agit d'une hypothèse, beaucoup d'articles vont dans ce sens. Cette théorie associe la réduction de l'exposition à des infections (due à la diminution des maladies infectieuses liée aux vaccins, à la prise d'antibiotiques, à l'hygiène...) et l'apparition de phénomènes allergiques dans la population. Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué précédemment, les infections (ex: colonisation du tube digestif) impliquent une immunité inflammatoire de type Th1, et sachant qu'il existe une compétition entre les profils Th1 et Th2, cette orientation vers Th1 diminuerait l'apparition du profil Th2. Parallèlement, dans notre société, la diminution de l'exposition microbienne entraînerait une diminution du profil Th1, et donc une augmentation du profil Th2 et donc de la production de cytokines induisant la synthèse des IgE responsables de l'apparition des allergies dont la prévalence augmente dans les pays industrialisés.

Ces phénomènes semblent se présenter très tôt dans l'enfance, lors de la colonisation du tube digestif du nourrisson, où le profil Th1 est normalement actif en réponse à une exposition précoce aux endotoxines bactériennes ; de plus en plus, la colonisation est moins variée, provoquant une diminution de l'importance de ce profil au bénéfice du profil Th2.

Par ailleurs, un microbiote intestinal déstructuré peut engendrer une faille dans la tolérance orale. En cas de dérégulation de la flore digestive qui privilégierait le profil Th2, il y aurait une diminution de la tolérance orale aboutissant à la production d'IgE et donc à l'apparition des allergies alimentaires.

La tolérance s'effectue grâce à l'existence de certaines bactéries de la flore, qui ont pour but de limiter l'action du système immunitaire vis-à-vis des peptides alimentaires. L'absence de ces bactéries au sein de la flore pourrait d'ailleurs être à l'origine de certaines intolérances alimentaires ou de pathologies. Pour exemple citons la maladie de Crohn. Cela va se répercuter par des réponses immunitaires exacerbées contre des protéines alimentaires et non contre des agents infectieux. 30

Par ailleurs, le milieu rural favoriserait une plus forte exposition à des microbes beaucoup plus diversifiés aboutissant à une prédominance plus importante du profil Th1 et donc à une meilleure tolérance orale que chez les habitants des villes, donc une prévalence moindre des allergies en milieu rural.

Egalement liée à la modernisation de la société, la mondialisation permet l'importation des produits que l'on n'avait pas l'occasion de consommer par le passé, comme par exemple les fruits exotiques. Cette richesse alimentaire aboutit à un contact à de nouveaux allergènes.

En outre, l'alimentation était majoritairement d'origine artisanale, alors qu'elle est de plus en plus issue aujourd'hui de l'industrie agro-alimentaire qui utilise de nombreux additifs (liants, colorants, conservateurs...) qui rajoutent un potentiel allergénique aux aliments : ce sont des antigènes émergents.

Il peut aussi y avoir des cross-contamination entre différentes récoltes, on peut évoquer également les procédés de stockage (ex: le murissement excessif d'une pomme peut conduire à l'apparition de nouveaux allergènes), de conservation, de récolte qui augmentent la possibilité de créer des allergies. Il en est de même avec les OGM.

Il existe enfin les allergies croisées. Pour exemple prenons les personnes qui manipulent des aliments avec des gants en latex et peuvent laisser des particules de latex sur les aliments pouvant entraîner des allergies croisées. 100

2.4.2.13.4. Allergies au gluten et aux protéines de lait de vache

2.4.2.13.4.1. Le blé

Le gluten est une protéine qui entre dans la composition du blé, de l'orge, du seigle, de l'avoine. En revanche, le riz, le maïs et les céréales africaines (millet, sorgho, fonio) n'en contiennent pas. Certains scientifiques pensent que le gluten aurait subi (au même titre que le maïs) beaucoup trop de modifications génétiques pour que les enzymes digestives et les mucines d'une partie de la population humaine puissent être capables de le reconnaître et le digérer totalement. Le gluten est composé de deux structures protéiques : les gluténines et les glyadines. Les glyadines sont très mal tolérées du fait de la complexité de la structure biochimique.

2.4.2.13.4.2. Le lait

L'Homme d'aujourd'hui consomme régulièrement du lait: vache, chèvre, brebis, ânesse, bufflesse, chamelle, yack, jument etc. En France, la consommation de lait de vache est beaucoup plus importante en comparaison à celle de lait de chèvre et encore moins à celle de lait de brebis. Le lait de vache et le lait humain n'ont pas la même composition : le lait maternel est plus pauvre en caséine, en bêtaglobuline et en IgG que le lait de vache. A l'inverse, il est plus riche en alphalactalbumine, en lysozyme, en lactotransferrine (servant au transport du fer et du zinc dans l'intestin) et en IgA sécrétoires. A cause des nouvelles techniques de conservation du lait notamment la méthode UHT (Ultra Haute Température), les protéines laitières bovines ne seraient pas correctement digérées par les enzymes humaines et passeraient à travers la muqueuse intestinale et cela activerait le système immunitaire. Ce phénomène est fréquemment rencontré chez le jeune enfant, chez qui l'intestin n'est pas encore parfaitement mature.

Les symptômes rencontrés en cas d'allergie au gluten ou aux protéines de lait de vache sont essentiellement gastro-intestinaux (syndrome oral, vomissements, diarrhées) et cutanés. Très rarement peuvent se produire un risque d'asthme voire un choc anaphylactique.

La réaction immunitaire face à la présence d'une protéine dépend de plusieurs facteurs tels que la prédisposition génétique, la nature et la dose de l'antigène présent, la fréquence d'ingestion et l'âge du premier contact avec l'antigène.

Chez les personnes souffrant d'allergies alimentaires il est important de traiter le terrain en restaurant l'équilibre intestinal et de procéder à une éviction des protéines de lait de vache et de gluten. Des aliments alternatifs pourront être proposés au patient.

2.4.2.13.4.3. L'éviction des protéines de lait de vache

Les protéines de lait de vache entrent dans la composition de beaucoup d'aliments. Pour exemples citons les crèmes desserts, la crème fraîche, certains biscuits, les viennoiseries, les pâtisseries et plats composés, la charcuterie, les préparations panées, les pâtes à tartiner, etc.

Il est recommandé aux personnes présentant les problèmes évoqués précédemment de privilégier les produits laitiers (lait, yaourt, desserts lactés) à base de lait végétal : soja, riz, amande, avoine. De part sa faible composition en protéine, très souvent le patient peut continuer à consommer du beurre.

2.4.2.13.4.4. L'éviction du gluten

Le gluten entre dans la composition du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine. Il est donc présent dans de nombreux aliments : biscuits, viennoiseries, pâtisseries, biscottes, céréales, pâte à pizza, pâte à tarte, pâtes, semoule...

Par ailleurs, le gluten est rajouté en tant qu'auxiliaire technologique dans de nombreux aliments : dans le pain, la charcuterie, les produits panés, frits, les sauces, les potages industriels, etc. Autrement dit dans la plupart des produits industriels ou composés.

Les alternatives aux produits contenant du gluten sont : le riz, le quinoa, le millet, le sarrasin, le soja, les légumineuses, la pomme de terre, le maïs, etc. Aujourd'hui, lorsque l'on parcourt les rayons de nos supermarchés nous pouvons trouver de plus en plus de produits sans gluten : le pain sans gluten, biscuits, crackers de sarrasin, galettes de riz.

2.4.2.13.5. Inflammation

Plusieurs facteurs peuvent favoriser une inflammation intestinale : pathologies, infections, alimentation inadaptée ou mastication insuffisante, prise de médicaments, pratique sportive régulière.

2.4.2.13.5.1. Inflammation et alimentation

L'alimentation module le microbiote intestinal. Les bactéries se nourrissent des débris alimentaires peptidiques et glucidiques au niveau de l'intestin. Les substrats utilisés par la flore de fermentation sont les glucides, et ceux utilisés par la flore de putréfaction sont les déchets protéiques. Ensuite, ces bactéries produiront elles-mêmes des métabolites : des acides gras à chaîne courte (dont le butyrate) pour la flore de fermentation et des amines (putrescine ou la cadaverine) pour la flore de putréfaction. Ces amines agressent les jonctions serrées des cellules intestinales, favorisant ainsi l'inflammation de la muqueuse, voir l'hyperperméabilité de l'intestin. Lorsque le temps de mastication est insuffisant, ou si une famille de nutriments est consommée en excès, des fragments non digérés de glucides et/ou de protéines arrivent au niveau de l'intestin et seront utilisés comme nutriment à l'une des familles

de flore, favorisant ainsi leur croissance au détriment de l'autre. La flore de putréfaction sera dominante si la consommation de protéines animales ou de produits hyperprotéinés est privilégiée. Les amines deviendront toxiques pour la muqueuse. La flore de fermentation sera développée en cas de consommation importante de fibres et de glucides. Cela provoquera des ballonnements, des gaz et de l'inconfort intestinal. 30

Les apports alimentaires spontanés sont à l'origine d'un déficit accru en acides gras polyinsaturés de type oméga 3, précurseurs de prostaglandines à visée anti-inflammatoire. Ce à quoi se rajoute des apports alimentaires souvent excessifs en acide arachidonique (oméga 6) précurseur de prostaglandines à visée pro-inflammatoire. 101

2.4.2.13.5.2. Inflammation et infections digestives

Certaines infections bactériennes, en particulier aux staphylocoques et au *Candida albicans*, peuvent générer des lésions cellulaires et tissulaires importantes, favorisant une hyperperméabilité intestinale, voire une libération de toxines à l'origine d'un développement de l'inflammation et d'une surcharge du foie.

2.4.2.13.5.3. Inflammation et médicaments

2.4.2.13.5.3.1. Antibiotiques

Les antibiotiques comme leur nom l'indique sont des médicaments « contre la vie ». Avant d'être absorbés, ils passent par l'intestin et tuent au passage certaines bactéries de la flore intestinale. Il est donc fortement conseillé de prendre un probiotique dès lors que l'on commence un antibiotique afin de reconstituer la flore intestinale et de stimuler l'immunité intestinale.

2.4.2.13.5.3.2. Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des molécules très prescrites. Leur toxicité ne se limite pas à l'estomac mais s'étend au niveau intestinal. Ils ont pour mécanisme d'action la réduction de la production des prostaglandines donc une diminution de l'inflammation : il s'en suit alors une diminution des défenses de la muqueuse, un écartement des entérocytes et un ralentissement de leur renouvellement d'où une hyperperméabilité intestinale.

Or l'hyperperméabilité intestinale qui en résulte est elle-même génératrice d'inflammation, notamment suite au passage d'endotoxines bactériennes à l'origine d'une production importante de cytokines à visée pro-inflammatoire (IL1- α , TNF- α). C'est un cercle vicieux. 30

2.4.2.14. Fatigue

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est une maladie complexe qui survient le plus souvent chez les femmes âgées de 40 à 59 ans. Ce syndrome est caractérisé par une profonde fatigue qui n'est pas soulagée par le repos et est aggravée par l'effort mental ou physique. Les symptômes associés incluent faiblesse, douleurs musculaires, mauvaise immunité et infections fréquentes ou enflure des ganglions lymphatiques, mauvaise mémoire ou fonction cognitive, maux de tête et insomnie. 102

Les causes du SFC sont multiples. Certains facteurs supposés sont l'infection virale telle que le virus d'Epstein-Barr (EBV), un déficit ou une irrégularité immunitaire, les carences alimentaires, ainsi que le stress et les problèmes de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

La prise en charge inclue la thérapie cognitivo-comportementale et la gestion pharmacologique de la douleur, de l'humeur, et de l'insomnie. L'exercice d'intensité faible à modérée peut aussi être une option thérapeutique utile. 103

Elle comprend également une évaluation des déficits en nutriments et si besoin une supplémentation : vitamines B, vitamine B12, vitamine D, fer et magnésium. 104 D'ailleurs, certains scientifiques ont démontré que l'administration intraveineuse de magnésium, de vitamines B et de vitamine C soulageait les symptômes des patients atteints de SFC. 105

2.4.3. Surcharge hépatique

2.4.3.1. Définition

Suite à une hyperperméabilité intestinale, des éléments qui ne devraient pas passer la barrière intestinale vont passer et se retrouver dans le sang. Le foie va se retrouver face à ces éléments et devra faire le tri. Si les éléments toxiques sont en nombre raisonnable, le foie réussit à travailler correctement. En revanche, si les toxines et les agents agresseurs sont en surnombre, les hépatocytes ne sont plus capables d'assumer leur rôle, elles s'épuisent et laissent passer dans le sang agents infectieux, débris alimentaires et polluants qui engendreront une toxicité au niveau des organes. Par la suite, bactéries pathogènes, virus, parasites, *Candida albicans* ou autres polluants vont envahir l'organisme. 106

2.4.3.2. Symptômes

La perte de tonus accompagne l'épuisement hépatique, la bile est épaissie par les déchets métaboliques qui peuvent obstruer le canal cholédoque. Si le duodénum est enflammé, il ne parvient plus à produire l'hormone sécrétine stimulant les sécrétions pancréatiques, ce qui a pour conséquence une digestion de plus en plus difficile, longue faute d'enzymes pancréatiques. Le repas « reste sur l'estomac », des rots et gaz signalent les putréfactions du bol alimentaire.

Les principaux symptômes sont la bouche pâteuse, les cernes et la mauvaise haleine. Les personnes souffrent également, en général, de fermentation intestinale, avec gaz et gonflement du ventre après les repas, d'un teint jaunâtre, de nausées, de maux de tête, de bouffées de chaleur et d'insomnie, avec réveil entre une heure et trois heures du matin. Ces signes indiquent un manque de bile. 107

2.4.3.3. Quand le foie fonctionne mal

Si le foie fonctionne mal et qu'il ne produit pas assez de bile cela engendre divers mécanismes. Tout d'abord, les toxines du sang ne seront plus correctement évacuées et stagnent dans l'organisme ainsi que dans le foie provoquant plusieurs pathologies telles que des allergies, de l'asthme, des maladies auto-immunes, de la dépression, des maladies cardiaques, de l'obésité, de la fatigue chronique.

Par ailleurs, la bile stagne dans la vésicule biliaire (située entre le foie et l'intestin). Elle s'épaissit et les déchets commencent à s'agglomérer pour former des calculs qui

augmentent peu à peu de volume. Avec le temps, la vésicule devient paresseuse et l'écoulement de la bile vers l'intestin ralentit encore. Des calculs quittent la vésicule et se coincent dans les canaux, créant des crises très douloureuses. 108

2.4.3.4. Détoxification hépatique

2.4.3.4.1. Point de vue nutritionnel

La détoxification du foie passe par un ramollissement des matières grasses et des toxines pour en faciliter l'évacuation. En ce qui concerne les aliments il faudra éviter les protéines animales (viande, volaille, poissons, œufs, fruits de la mer), les produits laitiers y compris le lait, le fromage blanc, le yaourt, les aliments réduits en purée puis frits, la nourriture épicée, les sauces, la mayonnaise, le café, l'alcool, le chocolat, les aliments et boissons réfrigérés ou glacés. En revanche, il faudra penser à boire au moins deux litres de liquide par jour, ingérer de petites quantités de nourriture (150 à 200 g) toutes les quatre heures ou faire cinq repas par jour, manger lentement et bien mastiquer. Il est essentiel de prendre une collation le matin et en fin d'après-midi. Celle-ci peut être composée de fruits, de jus divers, de noix, de biscuits à la farine de blé complète, de fromage frais additionné de confiture sans ajout de sucre ou de miel, d'un mini-sandwich de pain complet (avec du fromage blanc, de la mozzarella, des tomates, de l'avocat). 109

2.4.3.4.2. Point de vue phytothérapie

2.4.3.4.2.1. Artichaut (*Cynara scolymus*)

L'artichaut est une plante dycotylédone de la famille des Astéracées. Les effets bien connus de l'artichaut sur le foie sont probablement dus à son contenu en acides phénoliques (chlorgénique, caféique et cynarine), en sesquiterpènes et en flavonoïdes (scolymoside, cynaroside et lutéoline). 110

Il aide le foie dépassé dans ses fonctions de détoxification grâce à la cynarine qui agit sur la vésicule biliaire en augmentant la sécrétion de bile. 111 Un peu à la façon du chardon-marie, l'artichaut a des propriétés hépatoprotectrices très intéressantes grâce à l'effet antioxydant de ses flavonoïdes. Traditionnellement, l'artichaut est utilisé comme apéritif, dépuratif et diurétique. 110 Cette plante renferme également de l'inuline, un sucre non digestible de la famille des fructanes. L'inuline est qualifiée de prébiotique, elle stimule la croissance de souches probiotiques bénéfiques pour le microbiote intestinal comme les bifidobactéries. Ces dernières ont des effets positifs sur la régulation de la glycémie et la réduction des taux de lipides sanguins (cholestérol et triglycérides). Les fructanes étant des fibres très fermentescibles, elles ont tendance à entraîner des ballonnements.

L'artichaut est très riche en fibres (8 g pour 100 g de chair), solubles et insolubles. Les premières contribuent à la prévention des maladies cardiovasculaires et au contrôle du diabète de type 2. Quant aux fibres insolubles, elles favorisent le bon fonctionnement du transit intestinal et préviennent la constipation. De plus, une alimentation riche en fibres variées est associée à un plus faible risque de cancer du côlon.

Les parties comestibles de l'artichaut renferment une grande variété d'antioxydants tels que les polyphénols et des anthocyanines. L'artichaut est aussi une bonne source de vitamines : C, K, B9 (une portion de 100 g couvre le tiers de nos besoins quotidiens en folates). Et il n'omet pas les minéraux : cuivre, fer, magnésium, manganèse, calcium, phosphore, potassium. 111

Etant donné que l'artichaut stimule la production de bile, il est contre-indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires. 112

2.4.3.4.2.2. Desmodium (*Desmodium adscendens*)

Il s'agit d'une plante herbacée bisannuelle de la famille des Fabacées. Originaires des zones équatoriales d'Afrique et d'Amérique latine, elle est très répandue dans la zone équatoriale africaine où elle pousse à l'état sauvage contre les troncs des palmiers à huile ou des cacaoyers ou dans les jardins potagers. En Afrique, le *Desmodium adscendens* est utilisé par les tradipraticiens pour diverses affections hépatiques. 113

Naturellement riche en flavonoïdes et en tryptamine, le desmodium favorise le bon fonctionnement du foie en le protégeant contre les agressions toxiques (pesticides, herbicides...).

Le desmodium joue également un rôle de draineur hépatique : il soutient le foie dans ses fonctions d'élimination des toxines. 114

2.4.3.4.2.3. Chardon-marie (*Silybum marianum*)

Le chardon-marie est une plante de la famille des Astéracées. Il s'agit probablement de la plante médicinale la plus puissante pour détoxifier le foie. Il a été démontré que le chardon-marie soulageait les dyspepsies, agissait comme hépatoprotecteur et aidait à régénérer les hépatocytes dans des cas de cirrhose et d'hépatite. On l'utilise pour soulager tous les maux reliés au foie, de la perte d'appétit jusqu'aux problèmes inflammatoires chroniques. Ses principaux constituants sont des flavanolignans (silybine, isosilybine, silychristine et silydianine) que l'on désigne sous le nom général de silymarines. 115

3. Solutions apportées par la micronutrition : un intérêt grandissant

3.1. Définition de la micronutrition

3.1.1. Origines

Aujourd'hui, beaucoup de traitements visant à traiter les symptômes de pathologies ne sont pas satisfaisants. Des médicaments « anti-tout » ont été développés : les antihistaminiques, les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les antidépresseurs... Ils sont efficaces sur les symptômes mais participent au dérèglement de la physiologie de l'organisme. Ce dernier ne se défend pas qu'avec des « anti » mais aussi avec des « pro ». Dans ce sens, la micronutrition est complémentaire des traitements symptomatiques et permet de défendre l'organisme contre les agents stressants. 116

En 1992 fut créé le concept de micronutrition. La micronutrition fait le lien entre alimentation, santé et prévention. Elle s'intéresse aux molécules composant notre assiette et la façon dont notre organisme les utilise. Dans le monde d'aujourd'hui celle-ci est très intéressante puisque l'alimentation se caractérise par l'augmentation de l'apport calorique au détriment de la qualité et de la quantité en micronutriments. C'est ce que l'on appelle les « calories vides ». Par ailleurs, la micronutrition voit chaque individu comme unique et adapte l'alimentation à chacun d'eux. Une alimentation, même équilibrée, peut parfois ne pas répondre aux besoins d'un individu. 117

En micronutrition toute cellule fonctionne grâce aux nutriments apportés. Autrement dit, le manque de motivation, les problèmes de sommeil, les troubles du comportement alimentaire seraient entre autres dépendants de ce que l'on mange et pourraient par conséquent être améliorés grâce aux changements alimentaires.

Les « macronutriments » sont les carburants, ils ont pour rôle de délivrer de l'énergie à l'organisme alors que les micronutriments présents en plus faibles quantités, sont les pièces du moteur. Ces macronutriments sont les glucides (40 à 55 % des apports journaliers), les lipides (28 à 38 % des apports) et les protéines (15 à 30 % des apports). 27

La notion de « fonctionnalité » a été introduite par Roberfroid. Il s'agit de « l'interaction d'un nutriment avec une ou plusieurs fonctions ». Il a considéré l'aliment comme un ensemble de molécules capables d'agir sur différentes fonctions au niveau de l'organisme. En fait, il faut regarder la cellule et définir ses besoins. Afin que les processus physiologiques se déroulent correctement, les enzymes, les transporteurs, les récepteurs et autres ont besoin de beaucoup de molécules. Néanmoins, il ne faut pas que chaque molécule apportée interfère avec les autres nutriments requis. 118

En micronutrition, il s'agit de faire de la complémentation mais à dose physiologique et de façon cohérente.

A ce jour, la micronutrition n'est pas encore reconnue officiellement par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou la Haute Autorité de Santé (HAS). Elle

est enseignée par l'Institut Européen de Diététique et Micronutrition (IEDM) depuis 1997, mais aussi à Dijon depuis 2001 dans le cadre d'un DU « alimentation santé et micronutrition ».

3.1.2. La prise en charge micronutritionnelle des carences et déficits en vitamines et minéraux

3.1.2.1. La notion de carence

La carence est définie comme étant la perte totale des réserves de l'organisme en un nutriment ou micronutriment. Elle est rare dans les pays développés. Lorsqu'elle est présente, elle est souvent isolée, résulte d'une malabsorption augmentant les pertes ou, plus souvent, d'une augmentation des besoins non compensés par les apports.

3.1.2.2. La notion de déficit

Le déficit est défini comme étant un manque d'apport en nutriment ou micronutriment sans que les conséquences touchent à la santé de l'individu. Néanmoins, il est important de dépister un déficit avant le stade de carence car les déficiences en certains micronutriments peuvent engendrer des répercussions sur la santé, notamment fonctionnelles. Par exemple, un déficit en fer avant d'engendrer à un stade avancé une anémie, peut se traduire par une diminution des performances physiques et/ou intellectuelles, de l'irritabilité. Un déficit en vitamines et minéraux aux propriétés anti-oxydantes pourrait entraîner l'installation d'effets délétères dûs à l'hyperproduction de formes radicalaires oxygénées. Par ailleurs, la régulation des fonctions immunitaires est étroitement dépendante d'un certain nombre de micronutriments. Il serait donc très intéressant de dépister des déficits chez des personnes présentant des infections chroniques.

3.1.2.3. Les dépistages des risques de déficience

En Europe il n'existe pas de situation de carence ni de situation de surcharge caractérisées par un effet toxique mais il existe des déficiences plus ou moins importantes, variables selon le lieu et l'âge.

Les besoins en minéraux et vitamines sont variables selon les individus et les populations de l'ensemble du globe et dépendent de facteurs nutritionnels, génétiques et environnementaux. Les valeurs nutritionnelles de référence permettent de donner une indication concernant les apports journaliers en micronutriments nécessaires pour un adulte-type moyen.

3.1.2.3.1. Les minéraux

Le tableau suivant détaille les valeurs nutritionnelles de référence (VNR) en minéraux pour un adulte-type moyen.

Minéraux	Valeurs nutritionnelles de référence (VNR)
Potassium	2000 mg
Chlorure	800 mg
Calcium	800 mg
Phosphore	700 mg
Magnésium	375 mg
Fer	14 mg
Zinc	10 mg
Cuivre	1 mg
Manganèse	2 mg
Fluorure	3,5 mg
Sélénium	55 µg
Chrome	40 µg
Molybdène	50 µg
Iode	150 µg

Valeurs nutritionnelles de référence (VNR) en minéraux pour un adulte-type moyen (tableau 1B)

3.1.2.3.2. Les vitamines

Le tableau suivant détaille les valeurs nutritionnelles de référence (VNR) en vitamines pour un adulte-type moyen.

Vitamines	Valeurs nutritionnelles de référence (VNR)
Vitamine A	800 µg
Vitamine D	5 µg
Vitamine E	12 mg
Vitamine K	75 µg
Vitamine C	80 mg
Vitamine B6	1,4 mg
Acide folique	200 µg

Valeurs nutritionnelles de référence (VNR) en vitamines pour un adulte-type moyen (tableau 2B)

3.1.2.3.3. La supplémentation

Il existe des différences nutritionnelles en fonction des zones géographiques et de l'âge. En effet, la consommation en fruits et légumes est plus faible dans l'Est que dans le Sud ou Sud-Ouest, et pour les personnes qui ont moins de 30 ans.

Il n'est pas simple de modifier ses habitudes alimentaires afin de mettre en place un équilibre alimentaire. Les professionnels de santé tels que les pharmaciens

d'officines ont un rôle à jouer très important pour aider le patient. En réponse à un manque de vitamines, il est nécessaire d'adopter une alimentation équilibrée et diversifiée, privilégiant notamment les fruits et légumes de saison : il faut mettre de la couleur dans son assiette ! Si cela n'est pas suffisant, il sera possible de combler les déficits et d'optimiser les fonctions cellulaires grâce à des compléments alimentaires. La supplémentation se fera essentiellement dans les groupes à risque de déficience ou chez les personnes qui ont des déficits objectivés par la biologie nutritionnelle.

Les groupes à risque de déficience comprennent essentiellement :

- Les adolescents.
- Les femmes enceintes ou allaitantes.
- Les personnes pratiquant régulièrement des régimes restrictifs.
- Les sportifs et les sujets à activité physique intense.
- Les personnes âgées.
- Les personnes présentant des troubles du comportement alimentaire.

3.1.2.3.4. Groupes à risque de déficience

3.1.2.3.4.1. Adolescents

Chez les adolescents le risque de déficience s'explique par le fait que les repas ne sont pas toujours très équilibrés mais aussi par un grignotage de plus en plus fréquent. Par ailleurs, de nouvelles habitudes alimentaires sont apparues notamment l'alimentation de type fast-food. Ceci ne garantit pas toujours la couverture de tous les besoins. Pour les adolescentes se rajoute le problème des restrictions alimentaires pour satisfaire aux canons de l'image corporelle actuelle. C'est également parmi les adolescentes que l'on trouve la majorité des anorexiques, trouble du comportement qui engendre des déficits importants voire des carences.

3.1.2.3.4.2. Femmes enceintes ou allaitantes

Chez les femmes enceintes ou allaitantes, les besoins sont fortement accrus. Des déficits peuvent être antérieurs à la grossesse, notamment en fer et folates, et devront être pris en charge dès le début de la grossesse. Il en est probablement de même concernant le zinc dont le déficit peut perturber le déroulement de la grossesse, par des dérèglements de certaines fonctions hormonales.

3.1.2.3.4.3. Régimes restrictifs

Le fait d'exclure certains groupes d'aliments entraîne des déficits en minéraux et vitamines importants, notamment celles qui ont des stocks corporels limités. Lors de régimes hypoglucidiques nous pouvons noter une diminution des vitamines B1, B6 et B9. Parallèlement, lors de régimes appauvris en graisses ce sont les apports en vitamine E qui se voient diminuer. Il semble très difficile, voire impossible, avec des apports de l'ordre de 1000 à 1200 kcal/j, de couvrir les besoins vitaminiques.

3.1.2.3.4.4. Personnes âgées

Il existe une grande hétérogénéité dans cette population. On passe ainsi des sujets en excellente forme aux vieillards dénutris.

Chez certaines personnes âgées les inadéquations alimentaires sont fréquentes. De nombreuses causes peuvent cumuler leurs effets :

- Troubles de l'appétit, du goût, de l'odorat.

- Pathologies qui agissent sur le statut vitaminique et minéral lui-même.
- Baisse des réserves nutritionnelles, notamment de la masse musculaire.
- Changements dans les modes de vie (isolement, vie en institution...).

Le sujet âgé est donc un sujet à risque de déficience alors que ses besoins en micronutriments sont souvent augmentés.

3.1.2.3.4.5. Sportifs et sujets à activité physique intense

Le déficit en micronutriments est largement fonction des pertes sudorales chez le sportif. Certains régimes (priviliégiant les pâtes) ou certains régimes restrictifs peuvent également entraîner un risque de déficit.

3.1.2.3.5. Prise en charge des déficits micronutritionnels

Afin d'assurer un apport suffisant en micronutriments qui permettrait d'apporter un bon équilibre énergétique, il est essentiel de créer une diversité au niveau de l'alimentation. Il faut éviter d'adopter une alimentation monotone excluant certains aliments : tous les groupes d'aliments doivent être représentés. Si cela n'est pas suffisant, le recours à des compléments alimentaires pourra se faire. 119

3.1.2.3.6. Conclusion

La nutrition a pour objectif de définir l'alimentation idéale, celle qui serait capable de couvrir de façon optimale les besoins d'un individu et de le maintenir en bonne santé. Cette démarche est valable pour des populations mais elle ne peut pas s'appliquer individuellement car chaque individu possède une constitution génétique unique. Ainsi, les enzymes et autres protéines participant à l'assimilation, à la digestion et au métabolisme des aliments, expriment un phénotype propre à chaque individu. Une population est un ensemble constitué d'individus dont les besoins sont variables, directement dépendants de leur patrimoine génétique. La démarche nutritionnelle doit donc être personnalisée.

Comblé un déficit ou rétablir l'équilibre est la seule façon d'optimiser les fonctions cellulaires. Cette prise en charge globale du patient permettra en cas de déficit, de restaurer les fonctions métaboliques défaillantes et ainsi de relancer les fonctions physiologiques qui en dépendent.

Les connaissances et certitudes scientifiques acquises ces dernières années sur les déficits micronutritionnels et leurs conséquences sur la santé font de la diététique et la micronutrition deux acteurs incontournables de la pratique médicale.

3.2. Intérêts de la micronutrition

3.2.1. Rétablir l'équilibre de la flore intestinale et l'immunité intestinale

3.2.1.1. Les probiotiques

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui, administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice sur la santé.

Ils peuvent être présents ou introduits dans certains aliments, ou disponibles sous forme de compléments alimentaires ou médicaments. 120

3.2.1.1.1. Historique

La notion de probiotique est retrouvée dans l'ancien testament. Il a été écrit que la longévité d'Abraham était associée à la consommation de lait. C'est la première observation à ce sujet. Donc cela montre que la consommation d'un aliment fermenté peut avoir un effet sur la santé. Plus tard, un historien romain, Plinius (-76), a recommandé l'utilisation de produits fermentés laitiers pour le traitement des gastroentérites. Au début du 20^{ème} siècle, Elie Metchnikoff (collaborateur Russe de Pasteur) a observé que les paysans Bulgares, qui consommaient quotidiennement des produits fermentés, étaient en bonne santé et présentaient une certaine longévité. En 1916, Nissle (un chercheur Allemand) a isolé dans la microflore intestinale d'un soldat, qui a résisté à l'épidémie de shigellose, une souche d'*Escherichia coli* qui pourrait prévenir les infections entériques. C'est une souche de « fort index » capable de tuer *Salmonella typhi*. En 1985, Gorbach et Goldin (Américains) isolent *Lactobacillus rhamnosus* ou souche GG ou LGG. C'est la souche la plus étudiée jusqu'à présent dans le monde. C'est en 1995 que le terme probiotique apparaît. 121

3.2.1.1.2. Définition

Le terme probiotique vient du grec et signifie « pour la vie ». La définition des probiotiques a été établie par la FAO/OMS en 2001 : « micro-organisme vivant qui, une fois administré en quantité adéquate, confère un bénéfice de santé à l'hôte » a été conservée et jugée applicable aux travaux actuels et à venir.

Les experts ont établi un consensus dont voici les principaux points :

- Définir comme probiotique toute espèce microbienne dont il a été prouvé par des études contrôlées le bénéfice sur la santé.
- Toute déclaration du type « contient des probiotiques » doit être dûment étayée.
- Les cultures vivantes (ex : aliments fermentés) sans preuve de bénéfice sur la santé ne peuvent être considérées comme des probiotiques.
- Les nouveaux commensaux et les consortia contenant des souches définies provenant d'échantillons humains ayant prouvé leur efficacité et leur sécurité sont des probiotiques. 122

Les probiotiques les plus fréquemment documentés sont les bactéries lactiques (lactobacilles, streptocoques et lactocoques) et les bifidobactéries. La classification des probiotiques est stricte et organisée en genres bactériens, composés eux-mêmes d'espèces puis de souches. Cette classification est importante à considérer car les effets bénéfiques des probiotiques sur la santé sont non seulement doses dépendants mais également souches dépendants. 121

3.2.1.1.3. Mécanismes d'action

3.2.1.1.3.1. Régulation de la flore intestinale

Une étude a été menée en 2002 par Collins *et al.* et a consisté en l'administration d'un lait fermenté contenant *L.salivarius* chez 80 volontaires. Les scientifiques ont comparé les résultats avec ceux ayant reçu un lait frais. L'apport de *L.salivarius* entraînait une augmentation des lactobacilles et des entérocoques fécaux. Par ailleurs une augmentation d'IgA salivaires a également été notée.

Les probiotiques présentent un rôle protecteur vis-à-vis des pathogènes grâce à un processus de compétition (pour l'environnement intestinal, pour la nutrition...) permettant de prévenir la colonisation des pathogènes dont le métabolisme est moins adapté et de prévenir l'adhésion aux cellules épithéliales. Cela empêche le développement et la prolifération des bactéries pathogènes. Pour exemple citons les lactobacilles. Elles sont capables de produire des acides (acides gras par exemple) et d'acidifier le milieu (en diminuant le pH) ce qui est défavorable aux pathogènes. Elles produisent également des bactériocines (rôle d'antibiotiques actifs sur les bactéries sensibles) et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), via le métabolisme oxydatif, qui modifie l'environnement aérobie en anaérobie (surtout pour les parties hautes du tube digestif) ce qui est peu favorable à la prolifération des bactéries pathogènes.

3.2.1.1.3.2. Modulation de la réponse immunitaire

Les probiotiques sont capables de renforcer la réponse immunitaire. Ils ont un effet bidirectionnel : ils sont capables de stimuler l'immunité, que ce soit l'immunité innée ou adaptative (ils favorisent l'élimination des pathogènes) tout en limitant l'inflammation qui pourrait être délétère pour les tissus environnants.

3.2.1.1.3.2.1. Immunité innée

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'immunité innée est caractérisée par l'expression de récepteurs Toll (TLR2, TLR9, TLR5) et NOD à la surface des cellules épithéliales et des cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques). Cela permet de reconnaître les bactéries commensales pour induire une immunité physiologique et les bactéries pathogènes pour induire une réponse inflammatoire afin de les éliminer. Les probiotiques agissent via ces récepteurs pour stimuler la réponse inflammatoire, quand certaines bactéries sont détectées dans le lumen intestinal.

Ils renforcent cette réponse :

- Via la production de cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-18...) après avoir interagi avec les récepteurs. L'intensité de la réponse étant souche et dose dépendante.
- Via l'activation des cellules NK.
- Via l'activité de phagocytose des macrophages de la muqueuse.
- En favorisant la maturation ou l'activité des cellules dendritiques. Rappelons que ce sont des cellules clés qui permettent d'induire le développement d'une réponse immunitaire adaptative et sont capables de capter l'antigène ou les bactéries et de les présenter aux LTCD4 (pivots de la réponse immunitaire, ils orientent la réponse en fonction des signaux apportés par la cellule dendritique).

D'ailleurs, une étude a été réalisée par Schultz *et al.* et consistait en l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG chez des patients pendant 5 semaines. Il a été observé une augmentation de l'activation des LTCD4 par la flore fécale. Cependant, la sécrétion des cytokines TNF- α , IL-6 et IFN- γ stimulées par la flore était moins importante en présence de *L.rhamnosus* GG alors que les sécrétions d'IL-10 et d'IL-14 étaient augmentées. Cela démontre la présence de cellules T régulatrices. *L.rhamnosus* GG engendre une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation des cytokines suppressives.

Cependant, peu d'études ont étudié l'impact de la supplémentation en probiotiques sur les infections. En effet, Turchet *et al.* ont mené une étude : l'administration d'un lait fermenté contenant *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* et *L. casei* dans un groupe de

personnes n'a pas permis d'augmenter la résistance aux infections hivernales par rapport au groupe témoin. En revanche, la durée des épisodes infectieux était plus courte.

3.2.1.1.3.2.2. Immunité adaptative

Les composants de la réponse immunitaire adaptative au niveau muqueux sont les LT et B. Elle est essentiellement orientée vers la production d'IgA.

Par exemple, le *Lactobacillus rhamnosus* GG est capable :

- D'augmenter la production d'IgG, IgM et d'IgA.
- De renforcer la réponse des LTCD4 contre les composants des bactéries intestinales. 123

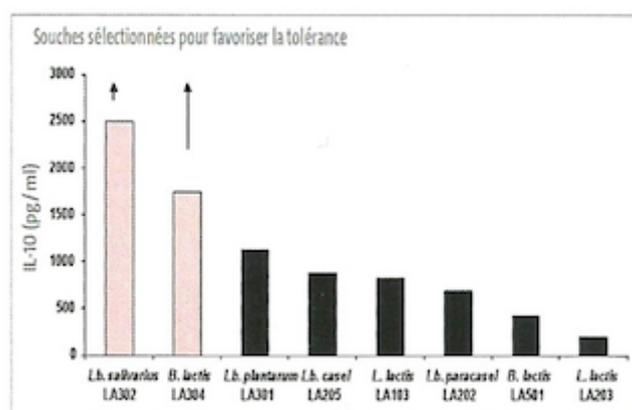
D'ailleurs, chez la personne âgée, l'efficacité des probiotiques est plus particulièrement documentée en complément de la vaccination grippale; une augmentation des taux d'anticorps spécifiques (IgA et IgG) de souches virales de la grippe (H1N1 et H3N2) a notamment été observée dans différentes études contrôlées. 124

3.2.1.1.3.2.3. Prévention de l'inflammation

Les probiotiques possèdent également un potentiel certain dans la modulation de l'inflammation intestinale et colique. Ainsi dans différents modèles de stress inflammatoire aigu, l'administration de certains mélanges probiotiques permet de prévenir l'inflammation et de restaurer la balance des cytokines vers un statut anti-inflammatoire.

Les probiotiques jouent un rôle dans la prévention de l'inflammation :

- En augmentant la sécrétion de cytokines immunosuppressives.
- En diminuant les cytokines pro-inflammatoires.
- En augmentant l'expression d'un récepteur nucléaire que l'on appelle le PPAR- γ , capable d'inhiber l'activation du facteur NF- κ B (facteur de transcription qui permet la transcription et la traduction des gènes des cytokines inflammatoires).
- En favorisant l'induction de LT régulateurs. 125



Etude in vitro des propriétés immunomodulatrices de différentes souches probiotiques (image 15A)

Les souches *Lactobacillus salivarius* LA 302 et *Bifidobacterium lactis* LA 304 sont capables de stimuler l'expression des cytokines IL-10 anti-inflammatoires. 125

3.2.1.1.4. Principaux probiotiques

Les principaux probiotiques sont :

- Les bifidobactéries :

Ce sont des anaérobies obligatoires retrouvées au niveau de la partie basse du tube digestif. On en retrouve 25 % dans le côlon adulte et 95 % dans celui des nourrissons allaités. Au départ, le nourrisson est axénique, son tube digestif est complètement stérile, il va être colonisé par les bactéries de la mère (flore vaginale et fécale) mais également par les bactéries de l'allaitement. En effet, le lait apporte les éléments nutritifs à la bonne croissance des bifidobactéries mais présente aussi dans sa composition des bactéries (notamment des bifidobactéries).

Nous retrouvons donc chez les nourrissons allaités par la mère pendant 6 mois, une population assez homogène, constituée essentiellement de bifidobactéries. Chez les nourrissons non allaités nous retrouvons une population beaucoup plus hétérogène sauf si le lait est à base de pro- ou prébiotiques.

- Les lactobacilles :

Ce sont des anaérobies facultatives voire aérobies retrouvées au niveau de la partie haute du tube digestif. Elles sont capables d'inhiber la croissance de bactéries pathogènes, de produire des bactériocines et de l' H_2O_2 . *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) est la souche probiotique la plus étudiée. 123

3.2.1.1.5. Critères présidant à l'efficacité des probiotiques (définis par l'OMS)

1. Origine connue et identification précise des souches probiotiques utilisées. Des souches d'origine humaine qui colonisent naturellement notre intestin sont préférables.
2. Innocuité pour l'Homme. Des souches soumises à des études ayant prouvé leur innocuité et leur bonne tolérance seront également préférables. De plus, si elles sont utilisées depuis quelques années, un recul suffisant donnera une garantie supplémentaire.
3. Survie des probiotiques durant le processus de fabrication du produit. Le choix de souches ayant une bonne stabilité est important. Le processus industriel de fabrication doit préserver leur intégrité.
4. Stabilité des probiotiques pendant toute la durée de conservation du produit. Un produit de qualité doit pouvoir garantir une stabilité relativement longue (minimum deux ans). Cette stabilité doit être contrôlée au cours du temps par différentes analyses.
5. Résistance suffisante aux acides gastriques et aux sels biliaires de façon à arriver vivants sur leur lieu d'action: l'intestin. Les souches humaines naturellement adaptées à notre environnement digestif résisteront mieux. De plus, un enrobage résistant au suc gastrique permettra aux souches d'arriver intactes dans l'intestin.
6. Capacité d'interaction avec la muqueuse intestinale. Un bon probiotique doit pouvoir adhérer aux cellules de la muqueuse intestinale pour permettre un échange d'informations et par exemple stimuler l'immunité.
7. Effets bénéfiques démontrés par des études scientifiques. 126

3.2.1.1.6. Applications des probiotiques

3.2.1.1.6.1. Intolérance au lactose

L'intolérance au lactose se trouve diminuée si le lait est remplacé par des produits fermentés (ex : le yaourt). En effet, le yaourt contient des lactobacilles possédant la lactase, enzyme bactérienne présente dans le duodénum et l'iléon et capable d'hydrolyser le lactose après consommation de yaourt. Par ailleurs, le lactose est déjà partiellement hydrolysé dans les produits fermentés.

Les propriétés visqueuses du yaourt prolongent le transit intestinal et assurent une meilleure hydrolyse du lactose. Les produits fermentés favorisent l'absorption du lactose chez les sujets intolérants à ce sucre.

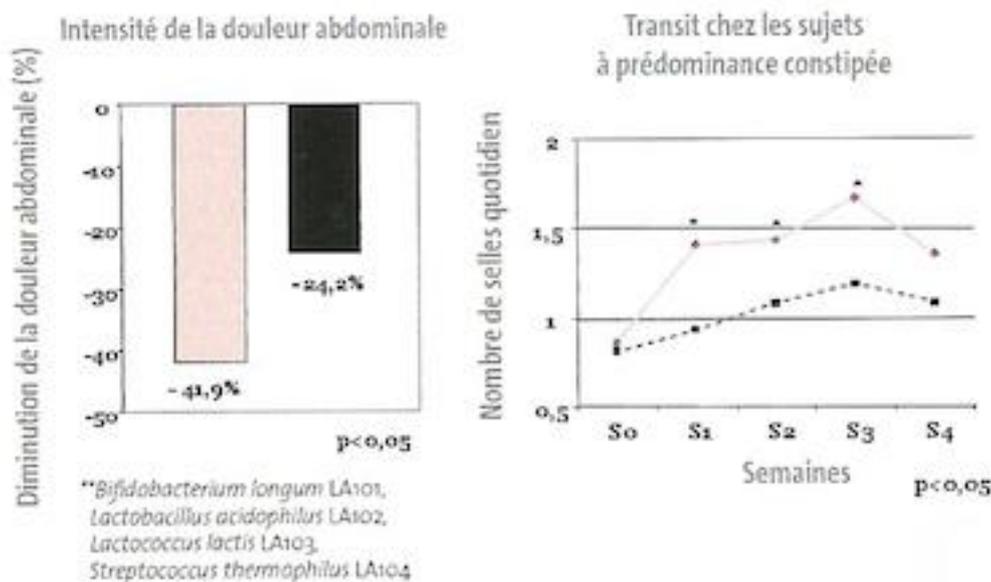
Des études ont montré que les souches telles que *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* amélioreraient la digestion du lactose et réduisaient les symptômes liés à une intolérance au lactose. 121

3.2.1.1.6.2. Syndrome de l'intestin irritable

Des analyses ont montré que certains probiotiques (lactobacilles, bifidobactéries) pouvaient réduire les symptômes cliniques et notamment les symptômes abdominaux :

- Réduction des ballonnements intestinaux et flatulence.
- Réduction des douleurs (*Bifidobacterium infantis* 35624).
- Diminution des diarrhées (*Lactobacillus reuteri*).

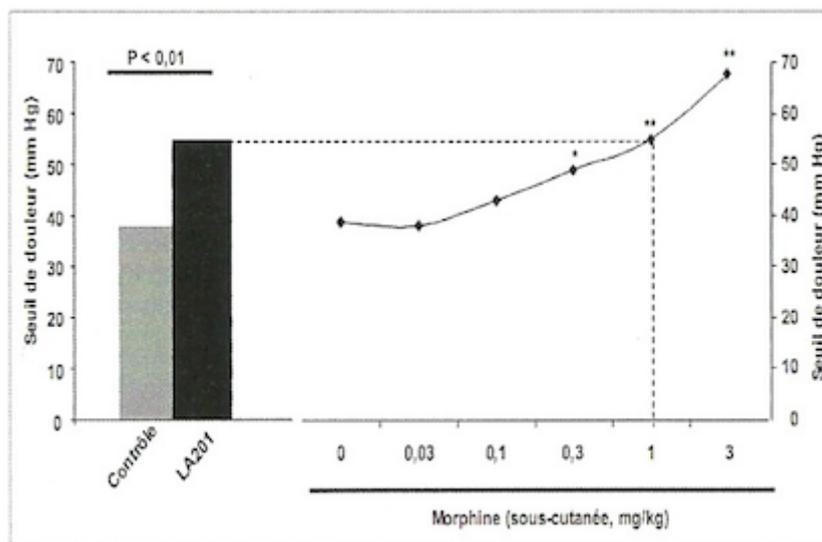
Il a été montré que *Lactobacillus acidophilus* était capable de diminuer la douleur intestinale en induisant l'expression de récepteurs opioïdes et cannabinoïdes permettant ainsi d'abaisser le seuil des morphiniques chez les patients traités. 121



Drouault-Holowacz et al., 2006

Efficacité d'un mélange de 4 souches probiotiques chez 100 patients présentant un syndrome de l'intestin irritable (image 16A)

Cette étude clinique, réalisée par Drouault-Holowacz *et al.* chez des patients présentant un syndrome de l'intestin irritable, montre que la complémentation en certaines souches de probiotiques (*Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus acidophilus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103, *Streptococcus thermophilus* LA104) permet de diminuer considérablement les douleurs abdominales et d'améliorer le transit chez les personnes à prédominance constipée. 125



Seuil de la douleur chez la souris (en mm Hg) en fonction de la dose de morphine injectée en sous-cutanée (en mg/kg) (image 17A)

Une étude a été réalisée *in vivo* chez la souris : l'administration orale pendant 15 jours de la souche LA 201 permet de diminuer la douleur au niveau du côlon de 20 %. Le bénéfice observé est équivalent à celui de la morphine (1 mg/kg). 127

En parallèle, dans une étude réalisée chez 90 bébés nourris au sein, *Lactobacillus reuteri* a permis d'améliorer les symptômes de coliques en une semaine.

3.2.1.1.6.3. Maladies diarrhéiques

Sur un plan curatif, les probiotiques semblent atténuer et raccourcir les diarrhées. Le raccourcissement de la durée des diarrhées a surtout été montré avec le LGG. La combinaison LGG + réhydratation chez les enfants (1-36 mois) a permis de diminuer la durée et la sévérité des diarrhées. Cependant, des résultats similaires ont été observés avec *L. reuteri*, *S. boulardii*, *E faecium* SF68, *E. coli*.

3.2.1.1.6.3.1. Diarrhées à Rotavirus

LGG semblerait être un traitement efficace (production d'IgA). Cependant, plusieurs souches ont été testées et elles ne seraient pas toutes efficaces.

3.2.1.1.6.3.2. Diarrhées associées à la prise d'antibiotiques

Les antibiotiques peuvent modifier la flore intestinale au profit des bactéries pathogènes et entraîner un changement dans le métabolisme des sucres et des acides gras.

Les lactobacilles (LGG) (notamment *Lactobacillus rhamnosus*) et *Saccharomyces boulardii* (Ultralevure[®]) ont prouvé leur utilité dans la réduction de la sévérité et de la durée des diarrhées liées à la prise d'antibiotiques.

3.2.1.1.6.3.3. Diarrhées à *Clostridium difficile*

Elles peuvent être dues à la prise d'antibiotiques (métronidazole, vancomycine). Cela va entraîner une perturbation de la flore intestinale. D'après les études, *Lactobacillus casei* semblerait efficace.

3.2.1.1.6.3.4. Diarrhée du voyageur (Turista)

Il n'y a pas de recommandation officielle stipulant que les probiotiques préviennent ou ont un effet curatif. Il n'y aurait pas de bénéfices démontrés de manière constante. 121

3.2.1.1.6.3.5. Diarrhées du nouveau-né

Plusieurs études et méta-analyses ont également indiqué que les probiotiques pouvaient réduire l'incidence et raccourcir la durée des diarrhées virales entériques, de manière plus marquée chez l'enfant.

Dans l'étude contrôlée de Szajewska *et al.*, l'utilisation prophylactique de la souche de *L.rhamnosus* à raison de 6×10^9 UFC/jour a permis de réduire le risque de gastroentérite à rotavirus chez le nourrisson (2,2 % dans le groupe probiotique versus 16,7 % dans le groupe placebo). 128

3.2.1.1.6.4. Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Gionchetti *et al.* ont montré que l'administration d'un mélange contenant des lactobacilles, des bifidobactéries et un streptocoque diminuait l'apparition des pouchites (maladies inflammatoires). 129

Les probiotiques jouent également des effets positifs sur la rectocolite hémorragique. Il y aura une restauration de la flore intestinale (augmentation des lactobacilles et des bifidobactéries). En revanche, la revue Cochrane a conclu qu'il n'existait pas d'évidence en faveur d'un effet bénéfique des probiotiques dans la maladie de Crohn. L'efficacité est donc essentiellement démontrée pour la rectocolite et la pouchite. 121

3.2.1.1.6.5. Allergies

Une étude randomisée en double aveugle contrôlé contre placebo a été réalisée chez 188 familles concernées par les maladies allergiques. A partir de la 36^{ème} semaine de grossesse et jusqu'à l'accouchement, les mamans ont reçu quotidiennement un supplément de *Lactobacillus reuteri* ou un placebo. Les enfants ont été supplémentés avec le même probiotique pendant leurs 36 premiers mois. L'incidence de l'eczéma a été identique dans les deux groupes (environ 35 %). Cependant, il a été observé qu'au cours de la deuxième année, les enfants supplémentés avaient moins d'IgE associés à l'eczéma (8 contre 20 %). Rappelons que l'IgE est l'anticorps prédominant associé à l'allergie. Aussi, les enfants qui avaient été supplémentés ont moins réagi aux tests cutanés (14 contre 31 %). 130

Dans une autre étude croisée en double aveugle contrôlée contre placebo, deux souches de lactobacilles ont été données pendant 6 semaines à des enfants âgés de 1 à 13 ans souffrant de dermatite atopique. Les résultats ont montré que les probiotiques pouvaient réduire la production de cellules générant l'inflammation, l'accessibilité des allergènes, normaliser la microflore intestinale et avoir un impact sur la fonction barrière, réguler la sécrétion des médiateurs de l'inflammation et favoriser le développement convenable du système immunitaire de certains sujets.

131

3.2.1.2. Les prébiotiques

3.2.1.2.1. Définition

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires résistants aux étapes de la digestion qui confèrent un effet psychologique bénéfique en stimulant de manière sélective la croissance favorable ou l'activité d'un nombre limité de micro-organismes. Ils induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé. 121 Ce sont nos aliments. Leur disponibilité exerce une pression de sélection sur le microbiote intestinal et sur le microbiote tissulaire en aval. 48

3.2.1.2.2. Le concept des prébiotiques

Gibson et Roberfroid ont défini les prébiotiques comme « des ingrédients alimentaires qui influencent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de groupes bactériens dans le côlon et qui améliorent ainsi la santé de l'hôte ».

Les prébiotiques agissent sur la flore intestinale endogène. Ils sont spécifiques, différents et complémentaires des fibres alimentaires et des probiotiques. Néanmoins, les fibres alimentaires et les prébiotiques ont des caractéristiques communes : leur non digestibilité dans l'intestin grêle et leurs effets sur la flore colique. Les prébiotiques sont spécifiquement utilisés par la flore colique, qui favorise la croissance et l'activité de seulement quelques populations bactériennes considérées comme favorables, alors que la fermentation de la majorité des fibres alimentaires est non spécifique et implique la totalité des bactéries dominantes. Les prébiotiques ont pour cibles les lactobacilles et les bifidobactéries. Tous les prébiotiques sont des fibres mais toutes les fibres ne sont pas prébiotiques. Les prébiotiques sont très souvent des glucides d'origine végétale ou synthétique, mais d'autres sont d'origine animale ou microbienne. Des protéines ou certains peptides ainsi que des lipides pourraient aussi être des prébiotiques. Les prébiotiques les plus connus et les mieux caractérisés sont les fructanes, polymères de fructose, parmi lesquels on trouve l'inuline, présente dans plusieurs végétaux (oignons, ail, asperges, artichauts, banane, certaines céréales, etc.) et les fructo-oligosaccharides (FOS) produits soit par hydrolyse de l'inuline, soit par biosynthèse à partir de saccharose et fructose. D'autres oligosaccharides possèdent aussi des propriétés prébiotiques caractérisés principalement in vitro : les galacto-oligosaccharides (TOS), les xylo-oligosaccharides (XOS), les maltodextrines résistantes, le lactulose, etc. Par ailleurs, la petite taille des chaînes moléculaires semblant un critère favorisant les propriétés prébiotiques des glucides, des oligomères de nombreux glucides (pectines, alginates, guar, etc.) sont testés.

Néanmoins, les preuves sont encore tout à fait insuffisantes pour considérer tous ces produits comme des prébiotiques.

La gomme d'Acacia, fibre soluble sans viscosité, stimule de façon spécifique la prolifération des bactéries productrices d'acide lactique in vitro et augmente la concentration fécale des bifidobactéries chez l'Homme sans affecter les concentrations des anaérobies totaux.

Cependant, pour l'instant, les prébiotiques les plus étudiés, et dont les effets sur la physiologie de l'hôte sont les plus documentés, sont l'inuline et les FOS ou oligofructose. Il est nécessaire de réaliser des nouvelles études afin de démontrer que les candidats répondent à tous les critères du concept.

Les prébiotiques se retrouvent naturellement dans les aliments tels que les poireaux, les asperges, la chicorée, les topinambours, l'ail, les oignons, le blé, l'avoine et le soja.

3.2.1.2.3. Critères définissant les prébiotiques :

Les critères définissant les prébiotiques sont :

- La résistance aux acides gastriques.
- La résistance à l'hydrolyse enzymatique.
- L'absorption gastrointestinale.
- La fermentation nécessaire par la microflore.
- La croissance sélective des bactéries non pathogènes contribuant à la santé (bifidobactéries, lactobacilles par exemple). 132

3.2.1.2.4. Les effets sur la flore intestinale

Pendant plusieurs années on pensait qu'à partir du moment où la composition bactérienne de la flore intestinale était fixée, dès le plus jeune âge pour chaque individu, l'alimentation ne l'influçait plus. Les prébiotiques ont montré qu'il était possible de moduler l'équilibre entre les populations bactériennes dominantes chez l'enfant et l'adulte, au moins pendant un certain temps. Cette modulation a plusieurs conséquences sur l'activité métabolique de la flore et influence à la fois la fermentation et d'autres activités enzymatiques impliquées dans les nombreuses fonctions des bactéries coliques.

3.2.1.2.4.1. Modification de la composition bactérienne

Les prébiotiques engendrent une augmentation sélective de la concentration fécale des populations dominantes de bactéries produisant de l'acide lactique, c'est-à-dire les bifidobactéries chez l'Homme, ou les lactobacilles chez le rat et la souris. 133

Les FOS permettent la croissance des bifidobactéries dans le côlon. Il existe une proportionnalité entre la dose de FOS et la quantité de bifidobactéries dans les selles. 134

Par ailleurs, les prébiotiques peuvent entraîner une diminution de la quantité d'autres populations bactériennes dominantes, telles que les Bacteroides, les fusobactéries ou les Clostridies. 135

La majorité des études réalisées chez l'Homme ont montré que l'effet du prébiotique persistait pendant toute la durée de son ingestion puis diminuait progressivement à

son arrêt. Cependant, ces essais ont porté sur de courtes durées d'ingestion, de une à quatre semaines au maximum. Chez le rat, l'ingestion de FOS pendant deux semaines a augmenté de façon spécifique les concentrations fécales des bactéries lactiques (de 10,3⁸ à 10,6⁹ unités/g), en particulier des lactobacilles ; sa prolongation au-delà de 1 mois a conduit à la disparition de l'effet, qui n'était pas ré-apparu après six mois de consommation chronique. 136

Aujourd'hui, les effets des prébiotiques sont connus chez certaines populations bactériennes mais pas pour toutes.

Les bifidobactéries produisent des acides organiques bactériostatiques qui diminuent le pH luminal. Dans ces conditions, les germes pathogènes ne peuvent pas se développer. Aussi, les bactéries stimulées vont prendre la place des bactéries pathogènes, cela va donc diminuer leur colonisation. 137

3.2.1.2.4.2. Tolérance intestinale des prébiotiques

Lors de la consommation de certains prébiotiques, des symptômes d'inconfort intestinal peuvent survenir, principalement des flatulences, ballonnements et crampes abdominales. 138

Ces symptômes s'expliquent par le fait que des gaz sont produits pendant la fermentation colique. La tolérance des prébiotiques dépend de leur structure chimique : les oligosides à chaînes courtes sont moins bien tolérés que ceux à longues chaînes car les petites molécules sont plus rapidement fermentées. La dose ingérée ainsi que le mode de consommation influencent aussi la fréquence des symptômes. Alors que 25 % des sujets ont signalé des symptômes d'inconfort lors de l'ingestion de FOS à la dose de 2,5 g/jour, plus de 75 % des sujets ont perçu ces symptômes avec une dose de 20 g/jour. 139

La tolérance au prébiotique serait propre à chaque individu. Actuellement, de nouveaux prébiotiques font leur entrée sur le marché, ils sont composés de plus grosses molécules. Ainsi, la fermentation est plus progressive dans le côlon. Chez les sujets sains adultes, la consommation d'une dose quotidienne raisonnable (5 à 15 g/jour) d'ingrédients prébiotiques bien choisis, incorporés dans une matrice alimentaire, ne devrait donc pas poser de problèmes majeurs d'inconfort intestinal.

Chez des nourrissons recevant une préparation contenant un mélange de FOS et GOS (0,8 g/100 mL), aucun symptômes d'inconfort n'a été observé par les mères. 140

Néanmoins, chez les patients souffrant de troubles digestifs fonctionnels, l'ingestion de prébiotiques pourrait aggraver leurs symptômes. Deux études cliniques ont été conduites chez des patients ayant un syndrome du côlon irritable, très susceptibles d'avoir une tolérance diminuée pour les prébiotiques donnant des gaz. Toutefois, les deux essais indépendants, contrôlés, concluent de la même façon que l'ingestion de FOS, aux doses de 6 g/jour dans la première étude et de 20 g/jour dans la seconde, n'a pas amélioré les symptômes des patients, mais ne les a pas aggravés non plus. 141

Pour les autres troubles fonctionnels, digestifs, les études sont rares et très éparses. Chez des sujets mal-digesteurs du lactose ou hypolactasiques, une dose aigue de 25 g de lactulose ou de FOS a entraîné plus de symptômes d'intolérance que la même dose chez des sujets digérant le lactose. 142

Cependant, l'interprétation de ces études est délicate car aucune donnée ne permet d'estimer quelle aurait été la tolérance de ces patients à des doses plus faibles, et surtout sur une plus longue durée.

3.2.1.2.5. Effets sur les fonctions intestinales

Les substrats atteignent le côlon et influencent l'excrétion des selles de façon dose-dépendante. Les prébiotiques augmentent la masse bactérienne fécale, la teneur en selles en eau libre et/ou liée aux bactéries. La forte teneur en eau des selles permet un changement de leur consistance et cela facilite leur exonération. Les polysaccharides non fermentés augmentent la teneur en eau des selles, ce qui entraîne des selles volumineuses, faciles à libérer. Les fibres fermentiscibles telles que l'inuline et les FOS auront un pouvoir laxatif moindre. 143

3.2.1.2.6. Effets curatifs et/ou préventifs sur les maladies intestinales

3.2.1.2.6.1. Constipation

Les prébiotiques améliorent la consistance des selles et augmentent la fréquence d'exonération chez les sujets légèrement constipés. L'effet est dose-dépendant, et il est modéré aux doses attendues dans l'alimentation (<20 g/jour). Toutefois, un excès de prébiotiques pourrait entraîner une diarrhée osmotique. 121

3.2.1.2.6.2. Diarrhées infectieuses

Contrairement aux probiotiques, il existe très peu de données concernant les prébiotiques. L'hypothèse est que les prébiotiques, de part leurs mécanismes d'action, devraient protéger contre le risque de diarrhées, en réduisant la durée de celles-ci et en améliorant la récupération de l'intégrité de l'épithélium, mais aussi en réduisant le risque d'infection.

Une étude a été menée afin d'évaluer l'impact des prébiotiques sur le risque de turista : plus de 244 volontaires sains partant pour des destinations à risque moyen ou élevé de turista ont reçu un complément alimentaire contenant soit 10 g/jour d'oligofructose, soit un placebo. Ils ont commencé leur traitement deux semaines avant leur départ et l'ont poursuivi pendant deux semaines durant leur voyage. Les épisodes de diarrhée n'ont pas été significativement diminués par le prébiotique. En revanche, les voyageurs ayant reçu le prébiotique ont ressenti un bien-être supérieur pendant leur voyage.

L'oligofructose n'aurait donc pas d'effet préventif majeur sur l'incidence des diarrhées infectieuses, mais il pourrait réduire la sévérité des symptômes associés et améliorer le bien-être pendant les épisodes diarrhéiques. 144

3.2.1.2.6.3. Maladies inflammatoires intestinales

Des études ont été réalisées chez les animaux et montrent que certains prébiotiques réduisent les lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale grâce à la production de butyrate qui possède des propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes. 145

Une étude a été réalisée et consistait en l'addition d'inuline (24 g/jour), pendant trois semaines, à la nutrition entérale de patients ayant une poche iléo-anale. Les résultats ont montré que l'administration d'inuline réduisait l'inflammation de la muqueuse du réservoir iléal en comparaison au placebo. 146

3.2.1.2.7. Conclusion

Les études réalisées corroborent l'hypothèse que certains prébiotiques jouent un rôle dans le fonctionnement de l'intestin que cela soit en préventif ou en curatif. Cependant, ces dernières ont porté sur quelques groupes de bactéries. Il est donc essentiel de continuer ce travail de recherche en s'intéressant aux groupes bactériens sous-dominants. Aussi, elles ont souvent été réalisées sur des courtes périodes, on ne connaît donc pas les résultats pour des périodes plus grandes. Enfin, il serait nécessaire de mieux caractériser les prébiotiques présents dans notre alimentation. En effet, la plupart des études ont porté sur l'inuline et les fructo-oligosaccharides, il n'y a pas beaucoup de travaux réalisés sur les autres candidats prébiotiques.

3.2.1.3. Les synbiotiques

3.2.1.3.1. Définition

Le terme synbiotique désigne un mélange de probiotiques et de prébiotiques dont on attend un effet synergique. En effet, l'agent microbien bénéfique (le probiotique) est administré en même temps que son substrat spécifique (le prébiotique) avec pour objectif d'améliorer la survie et la croissance du probiotique pour en accroître les propriétés biologiques.

Les probiotiques et les prébiotiques influenceraient la flore endogène. Ils peuvent donc trouver leur place dans des thérapies humaines, particulièrement dans la prévention des maladies digestives. 147

3.2.1.3.2. Etude observationnelle : incidence des maladies infectieuses chez les bébés nourris avec un lait de suite enrichi en synbiotique

Aux Etats-Unis, plus de 40 % des hospitalisations pédiatriques sont dues aux maladies infectieuses, entraînant des coûts totaux annuels d'environ 690 millions de dollars en 2003 pour les hôpitaux. Les maladies diarrhéiques et les infections du tractus digestif sont les maladies infectieuses les plus fréquentes chez les nourrissons.

Les formules enrichies en synbiotiques (FE) imitent les effets bénéfiques du lait maternel sur les maladies infectieuses. Une étude a été réalisée sur des nourrissons passant à un lait de suite afin de déterminer les effets des formules enrichies en synbiotiques par rapport à des formules standard (FS). Entre janvier et juin 2007, 771 nourrissons en bonne santé ont été recrutés dans l'étude : 35,4 % d'entre eux ont eu au moins une maladie infectieuse pendant la période de l'étude qui s'est étalée sur trois mois. Parmi les plus courantes figuraient les infections gastro-intestinales (5 %). Les enfants nourris avec une formule enrichie en synbiotique ont manifesté significativement moins de maladies infectieuses (FE:31 % ; FS: 40,6 %, p=0,005) et significativement moins de maladies infectieuses gastro-intestinales (FE:31 % ; FS:40,6 %, p=0,005) et significativement moins de maladies infectieuses

gastro-intestinales (FE:3,5 % ; FS:6,8 %, p=0,03). Pendant la période de suivi, la prise de poids était significativement plus élevée (p=0,0467) chez les enfants nourris avec la formule enrichie en synbiotiques (18,3 +/- 8,7 g/jour) par rapport à ceux nourris avec la FS (16,9 +/- 7,5 g/jour).

	Groupe FE (419)	Groupe FS (347)	Tous nourrissons (771)
Maladies infectieuses (%)	31,0	40,6	35,4
Infections des voies respiratoires supérieures (%)	22,0	26,6	24,1
Otite (%)	5,2	8,3	6,6
Diarrhée aiguë (%)	3,5	6,8	5,0
Maladies infectieuses des voies respiratoires inférieures (%)	5,2	4,3	5,8
Infections des voies génitales et urinaires (%)	0,2	0,2	0,2
Infections dermatologiques (%)	0,7	1,1	0,9
Infections ophtalmologiques (%)	1,6	1,4	1,5
Maladies infectieuses dermatologiques liées à un virus (%)	0,9	1,4	1,1
Nombre mensuel de maladies infectieuses (n)	0,23	0,25	0,24

Incidences des maladies chez le nourrisson en fonction de la prise ou non de formules enrichies en synbiotiques (image 3B)

Cette étude nous permet de conclure sur le fait que les nourrissons nourris par un lait enrichi en prébiotiques développent moins d'infections digestives et extra-digestives. En effet, nous avons noté que l'intestin était notre deuxième cerveau et que les problèmes digestifs pouvaient se répercuter au niveau extra-digestif notamment d'un point de vue dermatologique, ORL etc... Cependant, une alimentation enrichie en prébiotiques ne protège pas contre les infections ophtalmologiques, au contraire elle augmente légèrement le risque de développement.

La supplémentation avec des synbiotiques peut avoir des effets bénéfiques sur l'incidence des maladies infectieuses et la croissance des nourrissons. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer les doses optimales et la composition des synbiotiques dans les laits infantiles. 148

3.2.1.4. Zinc

Le zinc est l'élément trace le plus abondant après le fer. Il s'agit d'un oligo-élément. Son absorption s'effectue au niveau du duodénum et du jéjunum et est inversement liée aux apports. 149

Le zinc joue un rôle important pour le développement et le fonctionnement normal

des cellules de l'immunité adaptative (LT et LB) et innée (neutrophiles, NK, macrophages). Les processus de phagocytose, de destruction intracellulaire et la production de cytokines sont également dépendants du statut en zinc. 150

Une consommation adéquate de zinc favorise une réponse immunitaire Th1 avec production suffisante de cytokines pro-inflammatoires qui maintiennent une immunité efficace et évitent un changement vers une réponse immunitaire type Th2 et un risque accru d'infections extracellulaires. 151

Chez l'Homme, il a été montré que la supplémentation en zinc chez des sujets carencés, de manière expérimentale ou dans un contexte pathologique, restaurait les altérations du système immunitaire comme le maintien de la réponse Th1 en augmentant notamment le nombre de cellules CD8+, la capacité de phagocytose des macrophages et des neutrophiles, l'activité des cellules NK. 151

Ce minéral est un cofacteur essentiel à la thymuline qui est une hormone nécessaire à la différenciation et à la maturation des lymphocytes. 152

Par ailleurs, des données expérimentales suggèrent que le zinc pourrait avoir un effet antiviral direct en interagissant avec les agents infectieux. 153

Des travaux menés chez l'enfant ont montré un effet bénéfique du zinc dans les diarrhées aiguës et chroniques. 154

Le mécanisme par lequel le zinc agit est mal connu. Il pourrait s'agir d'une action « stabilisatrice » de la membrane comme l'ont suggéré Kazimierczak et Chvapil et/ou d'un phénomène d'interaction avec le calcium au niveau des sites membranaires.

Les viandes et les laitages sont les principales sources de zinc. Les aliments les plus riches en zinc sont les huîtres, le bœuf, le pain complet, le jaune d'œuf.

L'éviction des produits d'origine animale peut exposer à un risque accru de déficit, même chez des sujets consommant des produits alternatifs tels que : chili végétariens, lasagnes aux légumes ou au tofu ou biscuits à la caroube, moins bien dotés en zinc que les produits d'origine animale. 27

3.2.1.5. Magnésium

3.2.1.5.1. Introduction

Le magnésium est le deuxième cation intracellulaire le plus abondant et le quatrième cation le plus abondant dans le corps. Il participe à de nombreux mécanismes physiologiques dans l'organisme. Il doit être apporté par l'alimentation ou par un complément pour combler les besoins, prévenir des situations de déficits ou soulager certains troubles ou pathologies. 155

3.2.1.5.2. Physiologie du magnésium

Des mécanismes de régulations sont mis en place pour maintenir une concentration plasmatique nécessaire au bon fonctionnement cellulaire.

3.2.1.5.2.1. Sels de magnésium

Le magnésium est transporté par un sel et sa capacité d'assimilation dépend de ce sel. Dans l'alimentation ou dans un complément alimentaire, le magnésium est présent sous forme d'ions Mg^{2+} associé à d'autres ions pour former un sel de magnésium. Sous l'effet de l'acidité de l'estomac, le sel de magnésium va être dissocié, puis assimilé par les entérocytes et va pénétrer ainsi l'organisme. Il existe plusieurs types de sels de magnésium :

- Les sels inorganiques : chlorure et oxyde.
- Les sels organiques : citrate, lactate, pidolate, aspartate, gluconate.
- Les sels liposolubles et chélatés.

Il existe très peu d'études comparatives des sels de magnésium oraux disponibles sur le marché pharmaceutique en ce qui concerne leur tolérance digestive et leur efficacité. Néanmoins, les études réalisées suggèrent que les sels organiques sont mieux tolérés et leur effet laxatif est moindre comparé aux sels inorganiques. Coudray *et al.* ont montré que, chez les rats souffrant d'hypomagnésémie, la biodisponibilité des sels organiques de magnésium était légèrement supérieure à celle des sels inorganiques. Le gluconate était le sel qui présentait la meilleure biodisponibilité. 155

Concernant les effets indésirables il est préférable d'éviter les chlorures et les lactates. Le chlorure de magnésium est plus acidifiant et favorise les diarrhées. Les lactates sont des molécules acidifiantes et encrassantes.

En termes de teneur réelle en magnésium, l'oxyde de magnésium est le plus avantageux avec 60 % de magnésium alors que les aspartates et les pidolates sont les plus « pauvres » en magnésium. 156

L'oxyde de magnésium encore appelé « magnésium marin » est un sel inorganique mais il est considéré par les laboratoires comme bien absorbé et toléré.

3.2.1.5.2.2. Métabolisme du magnésium

Le magnésium est absorbé au niveau de l'intestin puis stocké dans les os, les muscles et d'autres tissus mous. Il est ensuite excrété par les reins. 155

3.2.1.5.2.3. Stockage du magnésium dans les tissus

Le corps humain contient 21 à 28 g de magnésium. Celui-ci se trouve en quasi-totalité au niveau intracellulaire (99 %), le reste se situant dans l'espace extracellulaire (1 %). Chez les personnes en bonne santé, les concentrations plasmatiques vont de 17 à 27 mg/L. La majeure partie du magnésium intracellulaire est localisée dans les os (50 à 60 %), dans les muscles squelettiques (20 %), dans quelques tissus mous du système nerveux et dans les organes à haute activité métabolique tels que le myocarde, le foie, les reins, le tube digestif ou les glandes endocrines. 157

3.2.1.5.2.4. L'excrétion du magnésium

Environ 2,4 g de magnésium sont filtrés quotidiennement par les glomérules. Les 100 mg restants sont excrétés du corps par les urines. Le magnésium est aussi excrété en plus faibles quantités dans les sécrétions intestinales et sudorales.

3.2.1.5.2.5. Régulation du métabolisme du magnésium

Pour maintenir une homéostasie magnésique, l'absorption du magnésium sera modulée selon les apports alimentaires. En effet, l'absorption sera forte en cas de faibles apports dans l'alimentation, et sera moindre en cas d'apports conséquents.

158

3.2.1.5.3. Magnésium et immunité

Le magnésium intervient dans de très nombreux processus métaboliques et biochimiques.

Au niveau du système immunitaire le magnésium intervient dans la synthèse des immunoglobulines.

Il joue également un rôle dans l'adhérence des cellules immunitaires qui permettent la reconnaissance spécifique entre les cellules ou la destruction des cellules immunitaires.

En diminuant l'expression et la libération de substance P et d'autres molécules pro-inflammatoires, le magnésium est considéré comme un agent anti-inflammatoire. Il influence également l'immunité acquise en régulant la prolifération et le développement des lymphocytes. 159

Enfin, des mutations dans un canal magnésium (MagT) sont responsables d'une immunodéficiences et ont été associées à une diminution des taux de lymphocytes T. 160

3.2.1.5.4. Déficit en magnésium

La dose quotidienne recommandée de magnésium est de 4,5 mg/kg/jour. Celle-ci est plus importante en période de grossesse, d'allaitement, après une longue maladie et en période de croissance. Des études récentes ont montré que l'apport moyen dans de nombreux pays occidentaux était inférieur à la DJR. 155

Le magnésium est un cation intracellulaire et seule une très faible proportion du magnésium corporel circule (moins de 1 %), la magnésémie n'est donc pas un bon reflet du statut en magnésium. Un dosage du magnésium tissulaire (érythrocytaire ou globulaire, voire sur les cellules périphériques mononuclées) ou la magnésurie seront des meilleurs indicateurs d'un déficit en magnésium. 161

3.2.1.5.4.1. Causes du déficit en magnésium

Plusieurs facteurs peuvent entraîner un déficit en magnésium. Il s'agira par exemple des apports alimentaires insuffisants, une augmentation des besoins de l'organisme, une diminution de l'absorption intestinale ou une augmentation des pertes gastro-intestinales ou rénales.

La carence en magnésium est fréquemment observée dans des conditions provoquant une stéatorrhée ou une diarrhée chronique sévère telle que la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la maladie cœliaque.

En général, le degré d'épuisement du magnésium est corrélé à la gravité de la diarrhée. 155

3.2.1.5.4.1.1. Faibles apports journaliers

L'étude SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-Oxydants) a été réalisée en France pendant huit ans (1994-2002) auprès d'environ 13 000 hommes et femmes âgés de 35 à 60 ans et a étudié les apports alimentaires en magnésium. Celle-ci a révélé que l'apport alimentaire en magnésium était insuffisant chez 77 % des femmes et 72 % des hommes. 162

3.2.1.5.4.1.2. Augmentation des besoins

Lors de certaines périodes de la vie, les besoins en magnésium sont augmentés. Chez l'enfant, les apports quotidiens en magnésium doivent être augmentés par rapport à ceux de l'adulte. En effet, le magnésium permet d'assurer sa croissance, de soutenir son métabolisme en raison d'une importante activité motrice et intellectuelle, et de répondre aux besoins pour le développement du système nerveux. Les réserves magnésiques accumulées par le fœtus pendant la grossesse vont être rapidement épuisées, puisque l'alimentation du nouveau-né et du nourrisson est pauvre en magnésium.

Par ailleurs, pendant la grossesse les besoins en magnésium de l'organisme augmentent. Cela s'explique par le fait que les vomissements fréquents lors du 1^{er} trimestre de grossesse entraînent une perte de magnésium qui génère à son tour nausées et vomissements, créant un cercle vicieux de carence magnésique. Par ailleurs, la formation des tissus du fœtus, particulièrement le système nerveux, nécessite un apport important de magnésium qui se fera au dépend du capital de la mère.

Du fait de l'anabolisme gravidique, le risque de carence en magnésium est donc accru : de faibles concentrations de magnésium ont été observées à partir de la 33^{ème} semaine de grossesse. Ces valeurs peuvent même parfois chuter en dessous de la concentration plasmatique normale (inférieure à 17 mg/L), à partir de la 38^{ème} semaine. Cette insuffisance en magnésium peut être l'origine de prééclampsie ou éclampsie. 158

3.2.1.5.4.1.3. Diminution de l'absorption intestinale

Une hypomagnésémie peut être d'origine génétique. Environ 15 gènes sont impliqués dans des formes héréditaires d'un déficit en magnésium. 158

3.2.1.5.4.1.4. Modification de l'homéostasie du magnésium

L'absorption et/ou l'excrétion du magnésium peuvent être modifiées par notre alimentation ou par la prise de médicaments. En effet, le calcium et le magnésium utilisent partiellement les mêmes transporteurs : l'absorption du calcium est susceptible de rentrer en compétition avec celle du magnésium. Par conséquent, il est conseillé de ne pas prendre en même temps le calcium et le magnésium. 163

Aussi, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent être à l'origine d'une hypomagnésémie 164

En fait, il est possible que la diminution du pH dans la lumière intestinale consécutive à l'utilisation des IPP modifie l'affinité des canaux pour le magnésium, réduisant son absorption intestinale. 165 Un traitement par IPP devrait donc être associé à une supplémentation en magnésium.

Les diurétiques peuvent aussi induire des hypomagnésémies puisqu'ils entraînent une augmentation des pertes rénales de magnésium. De plus, il a été montré chez la souris que cette molécule réduisait l'expression rénale des transporteurs TRPM6, expliquant l'augmentation de l'excrétion urinaire de magnésium. 166

3.2.1.5.4.1.5. Effets du stress sur l'élimination du magnésium

Le stress peut être la cause d'un déficit en magnésium. Aussi, le magnésium empêche l'augmentation du cortisol donc il ne permet pas l'établissement d'un stress au niveau de l'organisme.

Le stress provoque la libération de doses supra-physiologiques d'adrénaline, hormone régulatrice du métabolisme magnésique. Une grande quantité de catécholamines est ensuite libérée induisant une hypermagnésurie. Le stress augmente également les fuites de taurine dans les urines, qui favoriseraient le déficit en magnésium. 167

Le déficit en magnésium se comporte en facteur « conditionnant » qui augmente la sensibilité au stress, il diminue également la phase de résistance au stress, favorisant le passage à l'épuisement. Ainsi, déficit en magnésium et stress s'aggravent l'un et l'autre et forment un véritable « cercle vicieux pathogène ». Le déficit en magnésium, qu'il soit aigu ou chronique, intense ou modéré, constitue donc un facteur de stress. 168

3.2.1.5.4.2. Signes d'un déficit en magnésium

Les symptômes signifiant un déficit en magnésium sont les suivants :

- Signes musculaires : crampes, oppression des muscles respiratoires et des muscles de la gorge, crises de tétanie.
- Signes cardiaques : troubles du rythme, douleurs à la poitrine.
- Signes psychiques : nervosité, irritabilité, sentiment dépressif, hyperémotivité, anxiété, fatigue, troubles de la mémoire.
- Signes cutanés : ongles et cheveux cassants, peau sèche.
- Signes ostéo-articulaires : douleurs quotidiennes et tenaces de la nuque et du cou, pouvant parfois irradier vers le bras, douleurs du dos et des vertèbres lombaires.
- Signes digestifs : crampes d'estomac souvent accompagnées de douleurs, spasmes de l'intestin avec des crises de colite, ballonnement intestinal, mauvais fonctionnement du foie et de la vésicule biliaire.

Les principaux signes d'un déficit magnésique peuvent être résumés par la triade suivante : des signes psychiques, des signes musculaires et des signes cardiaques, rassemblés sous le terme « excitabilité neuromusculaire ». 169

3.2.1.5.5. Améliorer ses apports en magnésium

Le magnésium, apporté par la nourriture ou en complément d'une alimentation équilibrée, peut présenter un intérêt dans le traitement préventif et/ou curatif de certaines pathologies. Cet apport peut être optimisé en choisissant un sel de magnésium adapté, mais également en y associant des molécules épargnantes magnésiques ou en éliminant les facteurs pouvant perturber son métabolisme.

3.2.1.5.5.1. Privilégier les sources alimentaires riches en magnésium

Une alimentation équilibrée et suffisante couvre théoriquement les besoins quotidiens en magnésium. Pourtant, la majorité des adultes ont des apports en magnésium inférieurs aux recommandations. Le magnésium est abondant dans les légumes à feuilles vertes, dans les céréales, dans les noix, dans les chocolats, dans les légumes, dans les fruits, dans les viandes et poissons. Les produits laitiers sont pauvres en magnésium. L'eau potable peut être une source importante de magnésium. Le raffinage ou le traitement des aliments peuvent réduire la teneur en magnésium de près de 85 %. En outre, la cuisson, en particulier l'ébullition des aliments riches en magnésium, entraînera une perte importante de magnésium. 155

Top des aliments riches en magnésium (mg/100g)				Concentration en magnésium (mg/L)	
Cacao	200-250	Crevettes	90-100	Badoit	85
Chocolat à croquer	292	Fèves de soja	255	Quézac	95
Chocolat au lait	120	Haricots secs	160	Salvetat	15
Noix	150	Pois chiches	120	St Yorre	11
Noisettes	150	Flageolets	183	Vichy Célestins	10
Cacahuètes	170	Son	420	Perrier	7
Noix de cajou	267	Maïs frais	120	Contrex	84
Amandes	255	Pain complet	90	Hépar	119
Bigorneaux	415	Pain de seigle complet	130	Courmayer	59
Coques	246	Riz brun	106	Rozanna	160
Buccins	160	Bettes	113		

Teneur en magnésium de différents aliments et eaux de boisson (tableau 4B)

3.2.1.5.5.2. Améliorer la biodisponibilité du magnésium

3.2.1.5.5.2.1. Choix du sel de magnésium

En cas de déficit en magnésium, une augmentation des apports par l'alimentation ou par un complément alimentaire est le plus souvent nécessaire. Augmenter sa consommation n'est pas toujours la meilleure solution car le risque est d'augmenter les pertes dans les urines. Le choix des sels de magnésium est primordial pour s'assurer de la meilleure biodisponibilité du minéral.

3.2.1.5.5.2.2. Médicaments « anti stress »

Les tranquillisants vont diminuer le stress et vont donc agir indirectement sur les pertes de magnésium en diminuant la magnésurie. En effet, en cas de stress aigu, il y aura une libération importante d'adrénaline par la glande surrénale ce qui va provoquer une contraction musculaire et le magnésium va quitter les cellules musculaires pour aller dans le plasma. Le rein va éliminer l'excès de magnésium présent dans le plasma. Cela va créer une boucle : le stress provoquera une perte de magnésium et le manque de magnésium engendrera un stress. 170

3.2.1.5.5.2.3. Les magnésosfixateurs

Les composés magnésosfixateurs s'associent au magnésium pour lui permettre de pénétrer plus efficacement ou de rester plus longtemps dans la cellule.

3.2.1.5.5.2.3.1. La taurine

C'est un dérivé d'acides aminés soufrés. La taurine améliore l'incorporation intracellulaire du magnésium et réduit l'hyperexcitabilité des cellules. Elle diminue également la sécrétion d'hormones induisant un déficit en magnésium : l'adrénaline sécrétée par les glandes surrénales et la noradrénaline sécrétée par le système nerveux central soumis à un stress. 171

3.2.1.5.5.2.3.2. La vitamine B6

Elle améliore le transport actif du magnésium vers l'intérieur de la cellule en formant des complexes avec le magnésium. 168

3.2.1.5.5.2.3.3. La vitamine D

Elle favorise le passage du magnésium intra-cellulaire vers les tissus.

Afin d'optimiser ses apports en magnésium et garantir son efficacité, il est donc essentiel de choisir le sel de magnésium le plus adapté, associé de préférence à des molécules qui vont diminuer les pertes mnésiques ou améliorer son incorporation dans les cellules. 163

3.2.2. Restaurer l'intégrité de la muqueuse de l'intestin grêle

3.2.2.1. Glutamine

Il s'agit de l'acide aminé le plus abondant de l'organisme, la première navette azotée entre les organes, ainsi que le principal carburant des cellules à multiplication rapide telles que les entérocytes. La glutamine (Gln) est en effet la première source d'énergie des entérocytes. Par ailleurs, elle participe à la synthèse protéique et notamment d'ARN au sein de l'entérocyte. In vitro, l'absence de glutamine induit une altération des activités enzymatiques des cellules épithéliales (activités disaccharidases, glucoamylase et ATPase notamment). La viande, le poisson, les produits laitiers, les céréales et les légumineuses sont de bonnes sources de glutamine. 172

L'intestin joue un rôle dans le métabolisme protéique, et plus particulièrement dans le métabolisme de la glutamine. L'oxydation de la glutamine couvre 35 % des besoins énergétiques de l'intestin grêle. L'entérocyte est très dépendant des apports exogènes en glutamine : c'est un acide aminé qui n'est pas considéré comme essentiel puisqu'il peut être fabriqué par l'organisme mais bien souvent il n'est pas fabriqué assez rapidement.

Des études ont été réalisées chez des animaux et montrent que la glutamine améliore la trophicité de la muqueuse de l'intestin grêle. Par exemple, l'infection et le « repos digestif » par mise sous nutrition parentérale totale (NPT) entraînent une atrophie de la muqueuse rapide chez le rat. Cet effet est atténué par l'addition de glutamine à la NPT. 173

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

Le stress augmente l'utilisation intestinale de glutamine. Son déficit qui survient lors des « agressions » pourrait compromettre l'efficacité de la « barrière intestinale » (et donc favoriser les infections d'origine intestinale) et amoindrir la fonction des cellules immunitaires. Les mécanismes des effets présumés de la glutamine sur la trophicité et la protection de la barrière intestinale pourraient impliquer :

- Un effet purement « nutritif » (l'apport d'énergie augmente la synthèse de protéines intestinales).
- Une stimulation de la synthèse d'acides nucléiques.
- Une stimulation du système immunitaire intestinal ou de l'ensemble des capacités immunitaires de l'organisme, puisque la glutamine est le carburant principal des lymphocytes et des macrophages et augmenterait la sécrétion d'IgAs. 174

Cependant, une étude randomisée contrôlée menée chez 18 enfants atteints de MC en poussée n'a pas corroboré ces déclarations puisqu'aucun bénéfice n'a été montré suite à une nutrition entérale enrichie en glutamine (42 %) versus une nutrition pauvre en glutamine (4 %). L'obtention d'une rémission n'était pas meilleure (44,4 % contre 55,5 % dans le groupe contrôle). 175

3.2.2.2. N-butyrate

Les acides gras à chaîne courte (AGCC) proviennent de la fermentation colique des glucides. Ce sont les acides acétique, propionique et butyrique. Ils sont rapidement absorbés par la muqueuse colique selon des mécanismes passifs ou facilités. Le butyrate fournit plus de 70 % des besoins énergétiques des colonocytes. Plusieurs études réalisées chez l'Homme et les animaux ont montré que les AGCC pouvaient modifier l'activité motrice gastrointestinale et colique, exercer un effet trophique sur l'épithélium intestinal et colique et augmenter également les défenses de la muqueuse intestinale. 176

Le butyrate est l'AGCC le plus important pour les cellules épithéliales du côlon car il permet la prolifération des colonocytes. 177

Les résultats d'une étude réalisée chez des rats, dont l'alimentation était pauvre en butyrate, ont montré une atrophie marquée de la muqueuse colique par rapport à des rats ayant une alimentation normale. En revanche, l'apport d'AGCC répare rapidement la muqueuse lésée. 178

De plus, des études à partir de biopsies du côlon humain confirment les propriétés du butyrate et du propionate à être des facteurs trophiques pour l'épithélium du côlon. 179

3.2.2.3. Zinc

Près de 200 enzymes utilisent le zinc dans leur activité (rôle au niveau structural,

régulateur et catalytique). Il est notamment impliqué dans le métabolisme des acides nucléiques, des protéines, des glucides, des lipides ou encore dans la détoxification des radicaux libres. Ainsi, le zinc est indispensable à un certain nombre de fonctions physiologiques impliquées dans le processus de réparation et de cicatrisation tissulaires ainsi que dans la modération des réactions inflammatoires. 180

Le zinc contribue à la défense de l'hôte puisqu'il entre dans la composition de la barrière épithéliale digestive et permet le maintien de son intégrité. Une étude in vitro a montré que la privation en zinc de cellules épithéliales s'accompagnait d'une altération des jonctions serrées et adhérentes, avec une délocalisation de ZO-1, de l'occludine, de la β -caténine et de la E-cadhérine. 181

Une supplémentation en zinc a permis de réduire la perméabilité intestinale chez des cochons d'inde présentant une malnutrition, chez des enfants bangladais atteints de shigellose et de diarrhées aiguës ou persistantes, et également chez des patients atteints d'une MC en rémission. Cependant, cet effet est peut-être lié à l'effet antiseptique du zinc.

Le mécanisme d'action du zinc n'est pas encore connu : il pourrait agir en se liant à certaines protéines constitutives du cytosquelette telles que l'actine ou la tubuline ou en régulant l'expression de ces protéines au niveau transcriptionnel. 182

3.2.2.4. Les probiotiques

Plusieurs études ont été réalisées dans différents modèles animaux caractérisés par une hyperperméabilité intestinale et ont montrées que certaines souches probiotiques étaient capables de moduler la perméabilité intestinale aux protéines, aux macromolécules, aux antigènes et aux bactéries.

Deux modèles animaux, dont la muqueuse intestinale est altérée, ont été utilisés afin de réaliser une étude : il leur a été administré un mélange Mix 5sp comprenant cinq souches de probiotiques (*Bifidobacterium lactis* LA 303, *Bifidobacterium lactis* LA 304, *Lactobacillus acidophilus* LA 201, *Lactobacillus plantarum* LA 301 et *Lactobacillus sallisvarius* LA 302). L'administration de ce mélange permet de prévenir l'hypersensibilité viscérale et l'hyperperméabilité intestinale induites mais aussi de restaurer l'expression de l'occludine iléale et colique. En parallèle, ce même mélange à des cellules épithéliales en culture permet également d'augmenter les résistances transépithéliales et de diminuer le passage des molécules, avec une augmentation significative de l'expression de l'occludine, de ZO-1, et de l'E-cadherine. 183

L'administration de certains mélanges probiotiques permet de prévenir l'inflammation au niveau de la muqueuse colique et de restaurer la balance des cytokines vers un statut anti-inflammatoire. Aussi, les probiotiques inhibent l'adhésion des antigènes aux cellules intestinales en modifiant biochimiquement le mucus. Ainsi, ils limiteraient toute augmentation de la perméabilité intestinale. 184

3.2.2.5. Les prébiotiques

Une étude a été réalisée chez des porcelets nouveau-nés : il leur a été administré une préparation contenant des FOS. Les résultats ont montré une hypotrophie, une augmentation de la densité cellulaire et une augmentation des bifidobactéries dans la muqueuse colique. On dit donc qu'ils sont fortement bifidogènes. En augmentant les bifidobactéries, ils modulent l'activation des lymphocytes et des

macrophages, la production d'anticorps (IgAs) et accroissent la résistance aux infections par des organismes pathogènes. Aussi, les prébiotiques permettent de réduire les risques d'atrophie, stimulent la récupération d'un épithélium endommagé, inhibent l'hyperprolifération et stimulent l'apoptose. 185

Une étude a été réalisée chez l'Homme : elle a consisté en une administration d'inuline (2,4 g/jour) par voie entérale chez des sujets souffrant d'inflammation intestinale. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas eu de modification au niveau de la morphologie de la muqueuse, l'index de prolifération et le rapport des entérocytes pro-apoptotiques et anti-apoptotiques étaient identiques par rapport à l'administration d'un placebo.

Cette étude démontre qu'il faut continuer à réaliser d'autres études chez l'Homme afin de corrélérer les résultats avec ceux obtenus chez les animaux. 186

Par ailleurs, chez la souris à flore humaine, les FOS ont augmenté l'épaisseur de la couche protectrice de mucus dans le côlon, ce qui pourrait avoir un côté protecteur dans certaines pathologies. De plus, les FOS renforcent l'absorption intestinale de certains minéraux, comme le calcium et le magnésium.

Les mécanismes de ces effets ne sont pas établis, mais l'hypothèse est qu'ils ont pour origine les interactions entre les bactéries de la flore colique stimulées par les prébiotiques et le système immunitaire intestinal. Cette hypothèse reste cependant à vérifier chez l'Homme. L'ensemble de ces résultats préliminaires suggèrent que certains prébiotiques ont le potentiel de renforcer la barrière intestinale. Cependant, il n'existerait pas à ce jour de donnée expérimentale ou clinique, relative aux effets des prébiotiques sur la perméabilité intestinale. A l'heure d'aujourd'hui, les autorités sanitaires considèrent qu'il n'y a pas d'élément scientifique qui pourrait s'opposer à un apport supplémentaire quotidien en prébiotiques. 187

3.2.3. Réduire l'inflammation et l'oxydation

3.2.3.1. Acide gras oméga 3

Les acides gras oméga 3 constituent une famille d'acides gras essentiels, c'est-à-dire nécessaires au bon fonctionnement du corps humain mais que notre corps ne sait pas fabriquer. Ils seront fabriqués à partir de leur précurseur à condition qu'il soit apporté par l'alimentation.

Le précurseur de la famille des acides gras oméga 3 devant être apporté par l'alimentation est l'acide alpha-linolénique (ALA). Ce dernier est indispensable au développement et au bon fonctionnement de l'organisme. L'organisme synthétise, à partir de celui-ci, d'autres acides gras oméga 3, notamment les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA). Cependant, le taux de conversion de l'ALA en DHA est trop faible pour couvrir les besoins en DHA qui est donc également considéré comme indispensable et doit aussi être apporté par l'alimentation. 188

Plusieurs études réalisées chez l'Homme ont montré que les acides DHA et EPA suppriment la production d'éicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique responsables de l'inflammation.

Les oméga 3 sont aussi les précurseurs d'autres médiateurs appelés résolvines qui ont une action anti-inflammatoire importante.

Nous pouvons penser qu'une supplémentation en oméga 3 pourrait faire partie des nouvelles stratégies thérapeutiques de modulation de la réponse inflammatoire. D'ailleurs, différentes études démontrent que les oméga 3 pourraient jouer un rôle thérapeutique sur les pathologies intestinales (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie coéliqua) puisqu'ils préserveraient l'intégrité de la barrière intestinale. 189

Les acides gras joueraient un rôle très important dans les réactions immunitaires. D'ailleurs, Calder en 1997, publiait deux revues de la littérature démontrant que les oméga 3 modulaient les fonctions lymphocytaires in vitro et que chez des animaux dont l'alimentation était riche en oméga 3, il se produisait une diminution de la production d'interleukines 1 ; 2 et 6. 190

Parallèlement, des études chez l'Homme ont été réalisées et vont dans le même sens que celles réalisées chez les animaux à savoir une diminution de la production d'interleukines après un régime enrichi en oméga 3. 191

Les aliments les plus riches en oméga 3 sont issus de végétaux terrestres (la noix, l'huile de colza, de soja, de lin) qui contiennent de l'ALA. Ils sont également issus d'animaux marins (les poissons gras comme le saumon, le thon, le maquereau, le hareng, la sardine et l'anchois) qui contiennent de l'EPA et du DHA. Certaines huiles riches en acides gras oméga 3 (essentiellement ALA) ne supportent pas la friture et le chauffage intense et doivent donc être utilisées en assaisonnement. Cependant, en France, les produits qui apportent le plus d'oméga 3 sont les produits animaux terrestres (viandes, œufs, produits laitiers) car même s'ils ont des teneurs plus basses en acides gras oméga 3, ils sont consommés en plus grandes quantités que les huiles végétales ou les poissons gras. 192

3.2.3.2. Antioxydants

Les antioxydants sont des composés qui protègent les cellules des dommages causés par les radicaux libres. Ces derniers sont des molécules très réactives qui seraient impliquées dans le développement de plusieurs maladies. Plus précisément, les radicaux libres peuvent être générés par une réduction partielle de l'oxygène. Les espèces radicalaires oxygénées les plus souvent impliquées sont l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et le monoxyde d'azote. L'électron célibataire augmente la réactivité chimique et l'agressivité du radical. Son appariement avec un autre radical pourra aboutir à une molécule stable. Souvent, une réaction en chaîne se produira à la suite d'échanges de l'électron célibataire et entraînera l'apparition de nouvelles espèces radicalaires. Les radicaux libres ont une origine environnementale (pollution, fumées...) ou une origine liée au mode de vie (tabac, alcool, mauvaise alimentation, sport intense...).

Le stress oxydant survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants biologiques, quand l'organisme n'est plus capable de détoxifier les espèces radicalaires pro-oxydantes. La réactivité de ces radicaux libres primaires entraîne la formation d'autres radicaux, dits secondaires, par réaction avec les molécules biologiques (lipides, protéines, glucides, acides nucléiques). Les produits engendrés peuvent modifier la structure des composants de la cellule et altérer son fonctionnement. Une partie de ces dommages échappe aux systèmes de réparation, même les plus performants. 193

Le stress oxydant n'est pas une maladie mais il s'agit d'un terrain favorable au développement de plusieurs pathologies (plus de 200 ont été recensées) et de complications associées à celles-ci. Il joue notamment un rôle majeur dans le

développement et l'évolution des maladies inflammatoires de l'intestin.

L'alimentation contient un grand nombre d'antioxydants, non seulement les vitamines (E,C,Q, β carotènes) et les oligoéléments (sélénium, cuivre, zinc, manganèse), mais aussi 600 sortes de caroténoïdes, 4000 polyphénols et flavonoïdes, des alcaloïdes, des acides organiques, des phytates, des dérivés soufrés de l'ail et de l'oignon, des dérivés indoliques du chou... 194

3.2.3.2.1. Cofacteurs d'enzymes antioxydants

Les paraoxonases (PON) 1, 2 et 3 sont des enzymes antioxydantes qui ont été identifiées tout au long du tube digestif. On ne connaît pas encore leur rôle. Dans une étude, les cellules intestinale Caco-2/15, qui ont la capacité de se différencier et d'acquérir les caractéristiques physiologiques de l'intestin grêle, ont été utilisées pour connaître la régulation des PON. Les cellules ont été traitées avec différents effecteurs physiologiques (cytokine, LPS, stress oxydant) et pharmacologiques (fibrates, thiazolidinédiones) et l'expression de leur gènes et protéines a été évaluée. Un lien a été établi entre PON, stress oxydant et inflammation. Pour définir le rôle de PON2, les cellules Caco-2/15 ont été infectées à l'aide de lentivirus contenant des ARN d'interférence, ce qui a réduit fortement l'expression de PON2. En l'absence de PON2, les cellules Caco-2/15 se montraient plus susceptibles face à un stress oxydant. En effet, la réponse inflammatoire était exacerbée et la perméabilité cellulaire paraissait altérée. Nous pouvons ainsi supposer que les PON jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie intestinale et pourraient être impliquées dans l'étiologie et la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin. 195

3.2.3.2.1.1. Sélénium

Le sélénium est un oligoélément essentiel. Il pénètre dans la chaîne alimentaire via le sol. Malheureusement, les aliments que nous consommons sont de plus en plus pauvres en sélénium. Cela s'explique par le fait que la pollution, notamment la pluie acide provoque la transformation chimique des composés séléniés en sélénium libre, non résorbé. Le sélénium est le cofacteur indispensable de l'enzyme antioxydante glutathion peroxydase qui protège la membrane cellulaire contre les effets nocifs des radicaux libres.

Les aliments les plus riches en sélénium sont le poisson, les fruits de mer, la viande, les œufs, les choux, les bananes, les fruits secs. 196

3.2.3.2.1.2. Zinc

Le zinc est un antioxydant, il protège les membranes vis-à-vis du stress oxydant généré lors de la réponse immunitaire. Il est aussi impliqué dans le système cytosolique de défense contre les radicaux libres. 197

Le zinc joue un rôle dans la protection contre les effets des radicaux libres dérivés du métabolisme de l'oxygène et libérés au cours du processus inflammatoire. 198 Il possède une activité antioxydante mise en évidence dans de nombreux modèles cellulaires et animaux. Le zinc joue notamment un rôle important dans la structure de nombreuses enzymes telles que la superoxydase dismutase. Cette dernière est une enzyme dont le rôle catalytique est de détruire le radical superoxyde. 199

3.2.3.2.1.3. Cuivre

Le cuivre est important dans la réponse inflammatoire mais, à cause de sa double valence, il a un rôle ambivalent. Le cuivre participe à la métabolisation de l'O₂ en faisant partie du site actif des oxydases (NADPH-oxydase, cytochrome C oxydase) et de la superOxyde dismutase (SOD). Des études ont montré l'intervention du cuivre dans la production de PGF₂-α, vasoconstrictrice, au détriment de la PGE₂, vasodilatatrice, dénotant une activité anti-inflammatoire.

Si le régime alimentaire est très appauvri en cuivre chez les animaux, les troubles observés peuvent être multiples : diminution du nombre de cellules T, défenses immunitaires cellulaires et humorales amoindries, augmentation de la susceptibilité aux infections.

La carence en cuivre est rare. Les aliments les plus riches en cuivre sont le foie, les huîtres, le chocolat noir, les pommes de terre, les noix et les haricots secs. 200

3.2.3.2.1.4. Manganèse

Le manganèse pénètre dans l'organisme par deux voies : par voie respiratoire (via les fines particules de l'air) et digestive (via l'absorption au niveau de l'intestin grêle). Il intègre ensuite la circulation sanguine et se lie à une protéine : la sidérophiline.

Le manganèse est le cofacteur d'une enzyme participant à l'élimination des radicaux libres de l'organisme : la superOxyde dismutase. 201

3.2.3.2.1.5. Magnésium

Le magnésium est souvent décrit dans la littérature comme un cofacteur de plus de 300 réactions enzymatiques. Depuis une trentaine d'années, de nombreux mécanismes enzymatiques dépendant du magnésium ont été décrits, ce nombre est par conséquent sous-estimé. Actuellement, les bases de données listent plus de 600 enzymes pour lesquelles le magnésium est un cofacteur. 202

Par exemple, le magnésium intervient dans la synthèse de l'AMP cyclique : l'adénylate cyclase requiert le Mg pour générer l'adénosine monophosphate cyclique, le second messager intracellulaire des nombreuses hormones polypeptidiques digestives et hypothalamo-hypophysaires. 203

3.2.3.2.2. Piégeurs de radicaux libres

Les radicaux libres sont produits par différents mécanismes physiologiques (production d'énergie, désintoxication, stimulations des globules blancs par des processus inflammatoires). A dose raisonnable, ils sont utiles pour l'organisme mais la production peut parfois devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes. Ainsi, l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants. 204

Très réactifs et agressifs, les radicaux libres réagissent avec d'autres espèces moléculaires (protéines enzymatiques, lipides membranaires, ADN) qu'ils destabilisent en altérant leurs structures et leurs propriétés. Cela entraîne des lésions irréversibles dans leurs structures qui conduisent à leur mort. Il a été prouvé que l'exposition excessive aux rayonnements solaires, l'inflammation chronique, la pollution, le tabagisme et la mauvaise alimentation provoquent la création de radicaux libres. 205

En conditions normales, il existe un équilibre entre pro-oxydants et antioxydants. En revanche, parfois il peut se produire un déficit en antioxydants ou une surproduction de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant ».

Les radicaux libres ont une utilité dans la défense anti-infectieuse car l'apoptose qu'ils peuvent induire permet de supprimer les cellules infectées par des virus ou les cellules cancéreuses. Il est recommandé d'apporter un ensemble d'antioxydants à activités complémentaires plutôt que d'apporter massivement un seul d'entre eux. Cela permettra à l'organisme d'être plus efficace dans la défense anti-infectieuse. 206

3.2.3.2.2.1. Vitamine C ou acide ascorbique

La vitamine C existe sous deux formes : la forme réduite ou acide L. ascorbique, et la forme oxydée ou acide L. déhydro-ascorbique. L'acide ascorbique est un puissant réducteur, il intervient dans de nombreuses réactions d'oxydo-réduction. On sait depuis longtemps que la carence en vitamine C diminue la résistance aux infections, mais on connaît encore mal le mécanisme d'action sur les systèmes immunitaires. L'acide ascorbique intervient dans les réactions de destruction et d'élimination des substances toxiques.

La vitamine C est mise en jeu dans les fonctions immunologiques et bactéricides des leucocytes en augmentant leur mobilité et en protégeant leur membrane des atteintes oxydatives. La vitamine C stimule aussi la formation d'interféron. 200

Elle est retrouvée de manière très concentrée dans les leucocytes et est rapidement consommée dans ces derniers lors d'une infection. Elle est antioxydante donc très intéressante pour protéger les cellules immunitaires qui produisent un stress oxydatif important pour combattre et éliminer les pathogènes, à la fois à l'intérieur de la cellule comme à l'extérieur. Cette propriété a notamment été démontrée lors de la production de radicaux libres par les neutrophiles pendant la phagocytose. Par ailleurs, il a été montré, in vitro, que la vitamine C à dose physiologique augmente la capacité de phagocytose des polynucléaires et stimule la production d'interféron également in vivo.

L'acide ascorbique est un donneur d'atome d'hydrogène H qui réagit avec les radicaux libres OH^\cdot , O_2^\cdot , les transforme en molécules non toxiques et est un anti-oxydant.

D'autres études ont montré, chez le volontaire sain, que l'administration de vitamine C conduisait à une amélioration de plusieurs paramètres de l'immunité comme les activités antimicrobiennes et NK, la prolifération des lymphocytes en réponse à une infection, la mobilité des neutrophiles et des monocytes, la synthèse d'immunoglobulines, la production de cytokines. Dans un modèle expérimental de carence, la supplémentation permet d'augmenter l'activité NK. 207

Les aliments les plus riches en vitamine C sont le cassis, le persil, les poivrons, les fraises, et le jus d'orange pressé. 200

3.2.3.2.2.2. Vitamine E

Dans la nature, 8 substances ont une activité de vitamine E : α , β , γ , δ -tocophérol et α , β , γ et δ -tocotriénol.

Cependant, à ce jour, il existe très peu d'études concernant les tocotriénols. 208

La biosynthèse de la vitamine E se fait dans les plantes, les algues, et certaines plantes non photosynthétiques telles que les champignons.

Elle joue le rôle d'antioxydant grâce à sa capacité à inhiber les peroxydations lipidiques. Ainsi, elle participe à la lutte contre les radicaux libres et les éléments non radicalaires produits lors de la formation des radicaux libres.

Les sources alimentaires de vitamines E sont essentiellement d'origine végétale : céréales (blé, orge, avoine) et huiles (huile de maïs, huile de tournesol). Dans une moindre mesure les fruits et légumes contiennent également de la vitamine E : pommes et poires (dans leur chair), feuilles des légumes. Il en est de même pour les produits d'origine animale (lait de vache). 209

3.2.4. Aider la digestion, rétablir la fonction hépatique

3.2.4.1. Vitamine B12 : cobalamines

La vitamine B12 joue une fonction de co-enzyme dans plusieurs réactions chimiques, en particulier dans la conversion de l'homocystéine en méthionine. La vitamine B12 est transportée par le facteur intrinsèque (sécrété par l'estomac). Elle est surtout apportée par les viandes (surtout viandes bovines) ainsi que par le lait.

De petites quantités de vitamine B12 sont absorbées par un processus actif qui nécessite un estomac intact, un facteur intrinsèque, un bon fonctionnement pancréatique et un iléon terminal fonctionnel. Dans l'estomac, la vitamine B12 liée à l'alimentation est dissociée des protéines en présence d'acide et de pepsine. La vitamine B12 libérée se lie aux haptocorrines sécrétées par les glandes salivaires et la muqueuse gastrique. Dans l'intestin grêle, les protéases pancréatiques dégradent partiellement ces protéines, libérant la B12 pour se lier avec le facteur intrinsèque. Ce complexe s'attache à des récepteurs spécifiques dans la muqueuse iléale. Environ trois à quatre heures plus tard, la B12 entre dans la circulation. Le foie absorbe environ 50 % de la B12 et le reste est transporté vers d'autres tissus.

S'il y a un manque de facteur intrinsèque (comme c'est le cas dans l'anémie pernicieuse), la vitamine B12 ne sera plus correctement absorbée et des lésions neurologiques potentiellement irréversibles ainsi qu'une anémie potentiellement mortelle peuvent se développer.

La carence en vitamine B12 est également fréquemment associée à diverses affections gastro-intestinales, y compris la langue douloureuse, la perte d'appétit, la flatulence et la constipation. En effet, la vitamine B12 joue un rôle important dans la digestion : elle intervient dans le métabolisme des protéines, lipides et glucides. 210

3.2.4.2. Magnésium

Le magnésium a un effet cholagogue : il favorise l'écoulement de la bile par le relâchement du sphincter d'Oddi et par la contraction de la vésicule biliaire. 211

3.2.5. L'importance du modèle d'épargne digestive

Le modèle d'épargne digestive est un ensemble de recommandations alimentaires. Il sera proposé au patient quand un problème d'hyperperméabilité digestive sera suspecté (ballonnements, flatulences etc...). Ce modèle va aider à diminuer l'inflammation et à cicatriser la muqueuse intestinale. Dans la population générale, ce modèle peut paraître inapproprié dans la mesure où la consommation de fruits et légumes crus est globalement encouragée, elle permet de garantir des apports en fibres fonctionnelles et s'accompagne généralement d'huiles végétales crues, elles aussi recommandées.

Le modèle d'épargne digestive consiste à :

- Manger lentement.
- Eviter les repas trop copieux, gras, épicés.
- Privilégier les aliments sans gluten.
- Eviter les fruits et légumes crus.
- Diminuer les produits laitiers de vache.
- Eviter les légumes qui favorisent la fermentation : choux, choux rouges, choux de Bruxelles, flageolets...
- Eviter la consommation excessive de sodas, alcool et café.
- Favoriser les préparations et modes de cuissons suivants : à l'eau, à la vapeur, au grill, en papillotes.

MODÈLE ALIMENTAIRE D'ÉPARGNE DIGESTIVE





À PRIVILEGIER



À RÉINTRODUIRE
PROGRESSIVEMENT



À LIMITER

FRUITS

PRIVILEGIER LES FRUITS CUITS OU TRÈS MÛRS !

- compotes
- papillotes
- fruits au four
- fruits très mûrs (*bananes écrasées*)

- agrumes : *oranges, pamplemousses, clémentines*
- prunes et pruneaux
- kiwis
- melons

LAITAGES

LIMITER OU ÉVITER LES ALIMENTS RICHES EN LACTOSE (selon avis médical)

- laits fermentés et végétaux : *amande, avoine...*
- fromages et yaourt de brebis
- yaourt, lait et crème de soja
- mozzarella de bufflonne

- lait, fromage blanc et crème
- crèmes glacées, viennoiseries, pains de mie
- quiches, cordons bleus, croque-monsieur, potages industriels
- jambons de volaille, quenelles, surimis...

LÉGUMES, LÉGUMINEUSES ET TUBERCULEUX

PRIVILEGIER LES LÉGUMES CUITS AUX CRUDITÉS !

- légumes verts cuits
- pommes de terre (cuites à l'eau et refroidies)
- champignons
- petits pois et lentilles en purée

- crudités
- choux : rouges, blancs, verts, chinois, bruxelles
- lentilles, pois cassés et haricots secs entiers

• À réintroduire après plusieurs mois de traitement et en fonction de leur tolérance : *les aliments riches en fructose (topinambours, poireaux, salsifis, ail, asperges, artichauts, oignons...).*

CÉRÉALES ET GRAINES

- aliments sans gluten :
 - quinoa
 - maïs (polenta, galettes de maïs)
 - sarrasin (pain des fleurs, farine...)
- aliments à faible teneur en fibres :
 - riz thaï et riz basmati

- aliments à forte teneur en gluten :
 - blé moderne : farine, pains, gâteaux, pâtes, taboulé, boulgour, couscous
 - seigle, orge, avoine
- aliments à forte teneur en fibres :
 - riz complet et pâtes complètes

VIANDES

- volailles, spécialement le poulet

BOISSONS

- thé vert riche en antioxydants
- eau, plate ou gazeuse non salée

- café
- sodas
- alcool

CONSEILS DE PRÉPARATION

Épépiner les légumes à pépins (tomates, concombres...) et favoriser les modes de cuisson et de préparation suivants : vapeur, papillote, wok, purée, soupe, ratatouille.

Quelques idées :
purée de lentilles, soupe de légumes verts, poires cuites au vin, abricots au miel en papillote.

DM06(F)-V2 2013

Ce document a été élaboré par l'Institut Européen de Diététique et Micronutrition (IEDM), organisme de formation enregistré sous le numéro 11 75 46620 75 - Adresse : 20, rue Emeriau - 75015 Paris - Tél : 01 53 86 00 81 - Site internet : www.iedm.asso.fr

Modèle alimentaire d'épargne digestive (image 18A)

4. Rôles du pharmacien d'officine

4.1. Conseils du pharmacien d'officine

4.1.1. Outils mis à disposition du pharmacien d'officine

En micronutrition, le conseil individualisé est différent des recommandations officielles en nutrition classique. En effet, afin d'assurer la couverture des apports nutritionnels, la nutrition classique définit les besoins moyens pour satisfaire des recommandations. Cela se traduit par une série de conseils alimentaires destinés à la population et s'inscrivant dans une politique de santé publique organisée autour des recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS). Ces recommandations mettent en avant certains aliments en raison de leur composition nutritionnelle. Ainsi, si l'on « mange bien » selon les objectifs du PNNS, nous serions « obligés » d'être en bonne santé. Or, les micronutritionnistes ont une vision différente des choses. En fait, ils parlent de « l'alimentation-santé ». L'existence de déficiences en certains micronutriments aurait pour conséquence la présence de troubles fonctionnels ou de perturbations biologiques. Il conviendrait alors de corriger cela à l'aide de stratégies ciblées. L'expertise qui permet d'associer tel trouble à tel nutriment est au cœur de la stratégie micronutritionnelle. Cela corrobore l'adage d'Hippocrate il y a 2500 ans : « que ton aliment soit ta seule médecine ».

Le micronutritionniste met en avant une individualisation de la prise en charge grâce aux outils biologiques et aux questionnaires fonctionnels. Il peut être amené à conseiller différemment deux individus dont les contenus d'assiette seraient identiques. Chaque individu est différent d'un point de vu terrain génétique, culture alimentaire... Le micronutritionniste aura pour rôle de proposer des corrections en apportant des conseils alimentaires et si nécessaire en faisant appel à une complémentation micronutritionnelle.

Lors de la consultation, le micronutritionniste va identifier l'origine des symptômes ressentis par le patient en posant des questions concernant les habitudes alimentaires à travers des questionnaires. Suivant les résultats obtenus, il pourra parfois en plus utiliser la biologie. La durée de la consultation dure environ 45 minutes. 212

Les questionnaires qui seront détaillés par la suite sont ceux utilisés par le laboratoire Pileje. Les concurrents en utilisent d'autres qui vont globalement dans le même sens. Par exemple, Nutergia utilise l'outil Iomet (Ionic Mineral Enzymo Therapy). Il s'agit d'un questionnaire qui permet de définir le profil bionutritionnel de chaque individu en évaluant le capital génétique, l'environnement et le mode de vie de chacun. Il permet de détecter les déséquilibres, de définir leurs origines et le professionnel de santé formé à la micronutrition proposera des solutions à travers une cure en micronutriments ainsi que des conseils alimentaires associés. 213

4.1.1.1. Questionnaire alimentaire (QA)

4.1.1.1.1. Principes

Le questionnaire alimentaire (QA) identifie l'alimentation du patient sur une journée et sur une semaine. Il est très rapide à réaliser et se fait sur une version papier. Il explore:

- Le nombre de portions alimentaires consommées aux quatre principaux repas de la journée, ainsi qu'en dehors des repas. Ces portions sont réparties en cinq grands groupes, avec la consommation de boissons sucrées et des sucreries.
- La nature, la quantité et la qualité des huiles d'assaisonnement.
- La fréquence de consommation des principaux aliments sur une semaine.

Ce questionnaire a plusieurs objectifs, dont le principal est pédagogique.

- Le patient va repérer, la sur-consommation ou la sous-consommation d'une famille d'aliments.
- Ce questionnaire permet de mettre le doigt sur les habitudes alimentaires du patient.
- Le micronutritionniste identifie avec le patient sa pyramide alimentaire sur une journée : très souvent la pyramide ressemble au début à une fusée ou à un arbre ; il est important d'apporter des modifications au niveau de l'alimentation pour arriver à une vraie pyramide.

Le but de ce questionnaire est d'encourager le patient et éviter de le faire culpabiliser en lui faisant penser qu'il mange très mal. En effet cela deviendrait démotivant pour lui.

Cette discussion va ainsi rassurer le patient et le professionnel de santé pourra proposer ses consignes (au maximum 2 consignes par séance, et vérification de la bonne conduite de chacune d'entre elles à chaque séance). Il est nécessaire de travailler sur la durée. D'ailleurs, selon les spécialistes, un changement d'habitude alimentaire nécessite deux ans pour s'ancre. 214

Concernant le professionnel formé à la micronutrition, ce questionnaire l'aide, par exemple, à identifier les personnes présentant un risque de stress oxydatif comme les petits consommateurs de fruits et légumes, les gros mangeurs de viande, de charcuterie ou de fromage, mais aussi de lier, par exemple, des ballonnements intestinaux à une consommation excessive de produits laitiers ou de repérer un apport insuffisant en protéines, source de fonte musculaire et de fatigue. 215

Questionnaire Alimentaire Q.A.



Institut Européen de Diététique et Micronutrition

**Votre alimentation
nous intéresse...**

**Votre manière de vous alimenter
entraîne-t-elle un déficit ?**

**Pour le savoir, remplissez ce questionnaire :
votre micronutritionniste saura vous conseiller !**

Remettez votre Q.A. à votre Micronutritionniste

IEDM, 20 rue Emeriau, 75015 Paris - Tél : 08 10 00 43 36
contact@iedm.asso.fr - Site internet : www.iedm.asso.fr
Association loi 1901 - déclaration à la Préfecture de Paris sous le n° 00129779P

QUELLES SONT VOS HABITUDES ALIMENTAIRES ?

- Boissons : quelle quantité buvez-vous chaque jour ?

Eau	laquelle	Soda	lesquels
Vin	lesquels	Alcool	lesquels
Café	Thé		

- Combien de fois par semaine consommez-vous... ?

De la viande	lesquelles	mode de cuisson
Du poisson	lesquels	mode de cuisson
Des oeufs		modes de cuisson

Des produits laitiers		
Lait	Quelle quantité par jour ?	
Lait entier	Lait 1/2 écrémé	Lait écrémé
Lait de vache	Lait de chèvre	Autre
Fromages	lesquels	
Yaourts	lesquels	

Des céréales	lesquelles	Des fruits
Du pain	lequel	Des légumes cuits
Des féculents (pâtes, riz, pommes de terre)		Des crudités
Des légumineuses (lentilles, haricots blancs, pois, fèves)		

Des pâtisseries (gâteaux, sucreries, barres chocolatées)	Quelle(s) huile(s) d'assaisonnement utilisez vous?
Des viennoiseries (croissants, pains au chocolat....)	

QUEL EST VOTRE ÉQUILIBRE ALIMENTAIRE SUR UNE JOURNÉE ?

Nombre de portions	Eau Gr 1	Protéines Gr 2	Laitages Gr 3	Produits céréaliers Gr 4	Fruits et légumes Gr 5	Sucreries et boissons sucrées
Petit Déjeuner						
Déjeuner						
Goûter						
Dîner						
En dehors des repas						

COMMENT CALCULER VOS PORTIONS ? J'UTILISE LES ÉQUIVALENCES DE PORTIONS ...

	1 portion =
Groupe 1 : Eau	1 verre de 25 cl
Groupe 2 : Protéines	1 morceau de viande = 1 part de poisson = 2 oeufs
Groupe 3 : Laitages	1 bol de lait = 1 yaourt = 1 part de fromage (environ 1/8 de camembert)
Groupe 4 : Produits céréaliers	1 bol de céréales, de muesli ou de flocons d'avoine = 1 morceau de pain = 1 tarte = 1 assiette de riz, de pâtes ou de pommes de terre = 1 assiette de lentilles ou de haricots blancs = 1 assiette de semoule
Groupe 5 : Fruits et légumes	1 fruit = 1 salade de fruits = 1 compote = 1 salade = 1 crudité = 1 assiette de légumes cuits
Sucreries et boissons sucrées	20 cl de boisson sucrée = 1 barre chocolatée = 1 gâteau = 1 croissant = 5 bonbons

IEDM

Questionnaire alimentaire (image 19A)

4.1.1.1.2. Pyramide alimentaire

Ce QA permet d'aider le patient à construire sa propre pyramide alimentaire. Cette dernière n'a pas pour objet de caractériser, à la décimale près, les niveaux d'apport de divers minéraux ou oligo-éléments délivrés par la ration, et de comparer ces valeurs aux ANC. Mais l'objectif consiste à montrer que si le sujet adopte une alimentation qui s'éloigne de la pyramide, il présente des risques de plus en plus élevés de troubles fonctionnels liés à des apports inappropriés. Si un étage est tronqué ou insuffisant, il devient intéressant d'en déduire quels déficits en sont responsables. 26

Pour équilibrer et diversifier son alimentation tous les jours
Une pyramide bien équilibrée comprend :

Le principe
Pour équilibrer harmonieusement son alimentation, il est utile de construire sa pyramide alimentaire sur une journée.

◆ 1 quantité d'eau suffisante
environ 1,5 litre

◆ 2 portions à choisir
viande, poisson, oeufs

◆ 3 produits laitiers à choisir
lait, yaourt, fromage

◆ 4 portions à choisir
féculents, céréales, pain, légumineuses

◆ 5 ou 6 portions
fruits et légumes

RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES
Nom : Prénom : Date de naissance :
Tél : Email : Taille : Poids :
Profession : Nombre d'heure(s) d'activités physiques par semaine :

YQA-RV06 Document imprimé sur du papier issu de forêts gérées durablement

IEDM

Pyramide alimentaire (image 20A)

4.1.1.1.3. Conseils

Le conseil d'ajustement alimentaire s'inspire globalement du modèle méditerranéen d'inspiration crétoise, et insiste en particulier sur les points suivants :

- Limiter les calories vides en s'intéressant aux micronutriments protecteurs présents dans les fruits et légumes.
- Eviter le sel caché, notamment dans les produits industriels.
- Favoriser les associations alimentaires garantissant un bon équilibre acido-basique.
- L'alimentation doit apporter chaque jour une quantité suffisante et bien équilibrée en acides gras essentiels. Il est important de choisir des huiles d'assaisonnement offrant un bon apport oméga 3 et 6 (olive/colza, colza/noix) : chaque jour deux cuillères à soupe du mélange olive/colza pour assaisonner les crudités et les salades (assaisonner directement dans l'assiette et non dans le plat).
- S'assurer de la bonne tolérance des aliments consommés en vérifiant leur impact sur la fonction digestive.

- Une quantité suffisante d'eau : 1,5 litre.
- Deux portions de protéines d'origine animale : viande, poisson, œuf.
- Deux portions de produits laitiers, s'ils sont bien tolérés (lait, yaourt, fromage).
- Quatre portions de produits céréaliers (pain, féculents, légumineuses, céréales).
- Cinq à six portions de fruits et légumes.

La complémentation alimentaire est toujours personnalisée. Elle intervient pour soulager rapidement les troubles fonctionnels du patient. Il est possible de classer les compléments en quatre grandes familles :

- Les probiotiques et les prébiotiques agissent sur l'interface digestive par leur rôle de modulateur de la perméabilité intestinale.
- Les antioxydants agissent sur la protection cellulaire.
- Les AGPI (acides gras polyinsaturés dont les oméga 3 favorisent la communication cellulaire, les citrates de minéraux corrigent le déséquilibre acido-basique).
- Les peptides ou les fractions de protéines agissent sur le fonctionnement cérébral en tant que précurseurs des neuromédiateurs.

4.1.1.1.4. Limites

Le QA présente des limites :

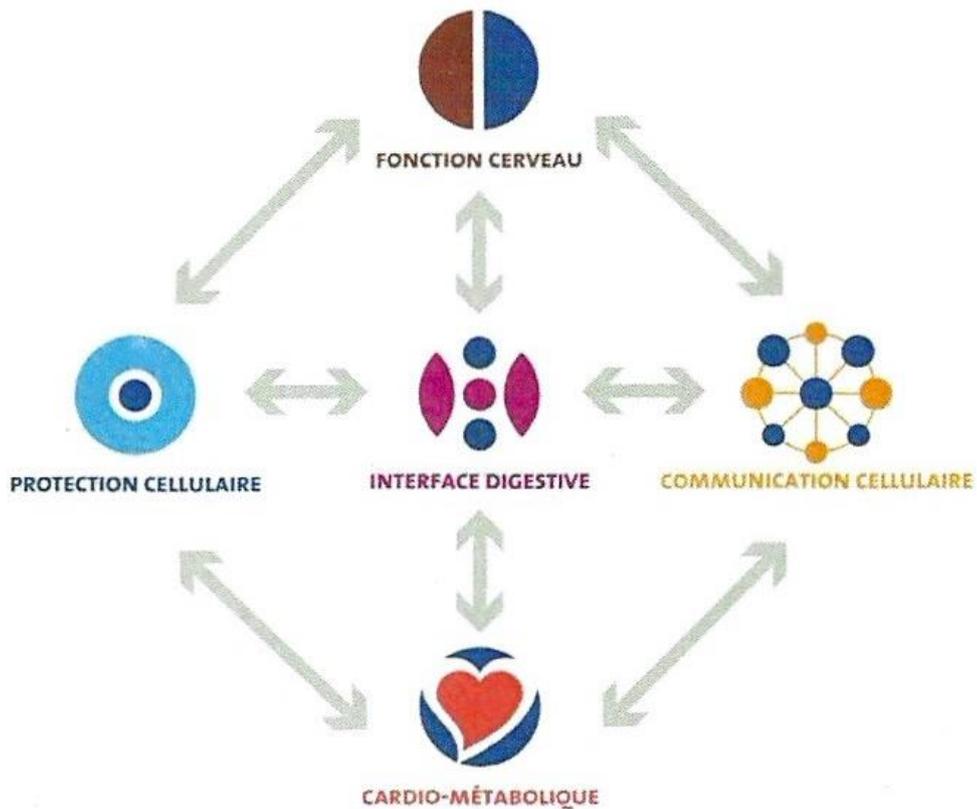
- Ce questionnaire est subjectif, on estime que seulement 50 % des patients disent la vérité concernant leurs habitudes alimentaires.
- Cela ne rend pas compte de la valeur santé de l'assiette.
- Il est important de refaire un questionnaire approfondi lors de la consultation avant de commencer les premiers conseils.
- Cette méthode peut être considérée pour les patients comme une « stigmatisation » des « mauvaises » habitudes alimentaires.

4.1.1.2. Questionnaire alimentaire fonctionnel (QAF)

Par ailleurs, le micronutritionniste va réaliser des questionnaires fonctionnels pour mettre en corrélation les informations recueillies lors du questionnaire alimentaire. Le QAF va permettre d'identifier avec le patient les habitudes alimentaires pouvant perturber certaines fonctions, dites « d'adaptation », de l'organisme. 214

Les questions du QAF sont organisées autour des 5 maillons faibles :

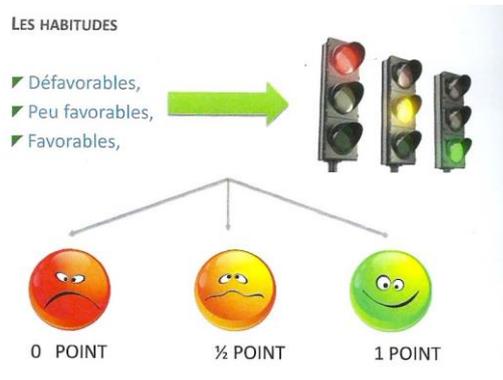
- Fonction cerveau : troubles de l'humeur et du comportement, sommeil, fatigue.
- Interface digestive : dysbiose, inflammation digestive, hyperperméabilité intestinale => TFI et MICI, infections, allergies, obésité et complications, anxiété et dépression.
- Cardio-métabolique.
- Protection cellulaire : le stress oxydant est à l'origine de pathologies dégénératives, vieillissement prématuré, obésité, cancer.
- Communication cellulaire : AGPI (les oméga 3 jouent un rôle dans la mémoire, les maladies neurodégénératives). 127



Les 5 maillons faibles (image 21A)

En fait, ce questionnaire permet de déterminer les habitudes alimentaires en relation avec la protection cellulaire, la communication cellulaire, l'interface digestive, la fonction cerveau, la fonction cardio-métabolique.

Celui-ci s'effectue sur internet. Les résultats sont disponibles immédiatement à l'issue du questionnaire. Pour garantir la confidentialité, le site internet n'a pas accès aux résultats et il n'y a pas de mémorisation. Le patient devra renseigner son adresse mail ainsi que celle de son micronutritionniste. A chaque maillon faible il y a des smileys et une cotation. Une réponse défavorable correspond à 0 point ; une réponse peu favorable à ½ point et une réponse favorable à 1 point.



A chaque question, un smiley et une cotation (image 22A)

Les résultats ont pour avantage d'être clairs puisqu'ils sont présentés sous forme de diagramme, la lecture est ainsi très rapide. 214

A chaque consultation, l'évolution des résultats des questionnaires fonctionnels permet d'entrevoir les bénéfices ressentis et d'ajuster les conseils. 216



Exemple de résultats d'un QAF (image 23A)

4.1.1.3. Le dépistage de déficience micronutritionnelle (DDM)

C'est un questionnaire qui permet de détecter l'impact de l'alimentation sur le fonctionnement de l'organisme. Il a pour objectif de sensibiliser le patient à l'impact de l'alimentation sur l'ensemble de l'organisme et d'associer la plainte à d'autres troubles fonctionnels, banalisés ou oubliés. Il permet également de mettre un score sur la situation à J0 et d'adopter un suivi. Il regroupe les troubles fonctionnels autour de 6 grandes rubriques :

- A : Troubles de l'humeur et de la fatigue.
- B : Troubles fonctionnels digestifs.
- C : Troubles ostéo-articulaires.
- D : Troubles infectieux.
- E : Troubles cutanés.
- F : Troubles circulatoires.

Chaque rubrique comprend en moyenne 6 questions cotées de 0 à 3 ; on obtient donc un score A, B, C, D, E ou F. Les scores peuvent être regroupés entre eux et le micronutritionniste pourra établir un diagnostic fonctionnel de perturbation d'un ou plusieurs des 5 maillons faibles de l'organisme :

- L'interface digestive.
- La protection cellulaire.
- La communication cellulaire.
- La fonction cerveau.
- Le cardio-métabolique.

C'est un véritable « scanner » entier des fonctions de l'organisme et chaque perturbation de maillon faible observée est analysée en comparaison avec le questionnaire alimentaire. A ce niveau, le micronutritionniste peut déjà donner les premiers conseils alimentaires, et les indications de complémentation peuvent être proposées en fonction du résultat. Ce questionnaire s'effectue sur version papier. 214

Etudiez votre score... D. D. M.



Institut Européen de Diététique et Micronutrition

Dépistage de Déficience Micronutritionnelle

Veillez bien répondre
à l'ensemble de ces questions,
en utilisant la cotation suivante :

0 = Je ne ressens jamais ce symptôme

1 = Je ressens de temps en temps ce symptôme...
mais ce symptôme est peu gênant

2 = Je ressens ce symptôme de manière répétée...
ce symptôme est assez gênant,
je souhaiterais m'en débarrasser

3 = Je ressens ce symptôme en permanence ...
ce symptôme me gêne beaucoup,
je n'arrive pas à m'en débarrasser.

puis remettez votre DDM à votre médecin Micronutritionniste

IEDM - 20 rue Emeriau - 75015 Paris Tél : 08 10 00 43 36
Mail : contact@iedm.asso.fr Site internet : www.iedm.asso.fr

G JE CONSOMME RÉGULIÈREMENT

Du tabac

de 1 à 4 cigarettes par jour = 1
de 5 à 15 cigarettes par jour = 2
Plus de 15 cigarettes par jour = 3

De l'alcool

Plus de 3 verres et moins de 75cl
de vin par jour = 1
Entre 75 et 150 cl par jour = 2
Plus de 150 cl par jour = 3

Un médicament

Régulièrement = 2
Tous les jours = 3

J'utilise un contraceptif

Oral (pilule) = 3
Stérilet = 3

Je suis donneur de sang = 3

1 2 3



0

Total score G =

Score total
A+B+C+D+E+F+G =

0

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Nom :

Prénom :

Tél : Email :

Date de naissance :

Taille :

Poids :

Profession :

Nombre d'heure(s) d'activités physiques
par semaine :

DDM4-2010 Document imprimé sur du papier issu de forêts gérées durablement

IEDM

A - FATIGUE ET TROUBLES DE L'HUMEUR

- Je me sens fatigué(e)
- J'ai des difficultés à me motiver
- J'ai des problèmes de sommeil
- J'ai des difficultés de concentration
- J'ai des difficultés de mémoire
- Je me sens anxieux(se)
- Je me sens angoissé(e) je me sens déprimé(e)

0 1 2 3

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total score A = 0

B - TROUBLES DIGESTIFS

- Je ressens des brûlures à l'estomac
- J'ai des reflux acides
- Je ressens des nausées
- J'ai des diarrhées
- Je suis constipé(e)
- Je présente des alternances diarrhée/constipation
- J'ai des ballonnements après manger
- J'ai des crises de colite

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total score B = 0

C - TROUBLES OSTÉO-ARTICULAIRES ET DÉGÉNÉRATIFS

- Je ressens des douleurs au niveau du dos, du cou
- Je souffre des articulations (poignets, coudes, épaules, chevilles, genoux, hanches)
- J'ai mal dans les muscles, les tendons
- Quand je fais du sport, je me blesse facilement
- J'ai une maladie rhumatismale
- Je souffre des yeux (cataracte, yeux secs...)

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total score C = 0

D - TROUBLES INFECTIEUX

- Je présente régulièrement les troubles suivants :
 - maux de gorge, angines, rhumes, sinusites, otites
 - bronchites, infections des poumons
- J'ai régulièrement des infections urinaires
- J'ai régulièrement des infections génitales
- J'ai régulièrement des infections digestives
- J'ai régulièrement des infections cutanées

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total score D = 0

E - TROUBLES CUTANÉS

- J'ai la peau sèche
- Je fais régulièrement de l'eczéma
- Je fais de l'acné
- J'ai souvent de l'herpès au niveau du visage
- Je perds mes cheveux ; ils sont ternes, cassants
- Mes ongles sont cassants ; ils se dédoublent

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total score E = 0

F - TROUBLES CIRCULATOIRES

- J'ai les jambes lourdes
- Je fais de l'œdème (chevilles, mains, doigts...)
- J'ai souvent les extrémités froides
- J'ai des fourmillements aux extrémités
- J'ai des troubles avant les règles (seins tendus, douleurs, fatigue, déprime)

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total score F = 0

IEDM

Dépistage de déficience micronutritionnelle (image 24A)

4.1.1.4. Le questionnaire QVD (questionnaire de vulnérabilité digestive)

Le QVD travaille sur l'interface digestive et permet de suspecter :

- L'existence d'une augmentation de la perméabilité intestinale.
- La présence d'une intolérance alimentaire.

Le score global du QVD permet d'évaluer l'importance de la perturbation. 217
Ce questionnaire se fait sur version papier.

**Questionnaire
de
Vulnérabilité
Digestive...**

**Etudiez
votre score... Q.V.D.**

Vous êtes dérangé sur le plan digestif...
Vous ne tolérez pas certains aliments...
Vous vous plaignez de troubles infectieux, cutanés,
de douleurs ostéo-articulaires...

**Présentez-vous
une vulnérabilité digestive ?**

Pour le savoir, remplissez ce questionnaire :
Votre micronutritionniste saura vous conseiller !

Remettez votre Q.V.D. à votre Micronutritionniste

Institut Européen de Diététique et Micronutrition

IEDM, 20 rue Emeriau, 75015 Paris - Tél : 08 10 00 43 36
contact@iedm.asso.fr - Site internet : www.iedm.asso.fr
Association loi 1901 - déclaration à la Préfecture de Paris sous le n° 00129779P

A. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Avez-vous un antécédent familial (père, mère ou frère, sœur), qui ait présenté une ou des infections suivantes :
(Cocher si réponse positive)

- Allergie
- Diabète
- Maladie de Crohn
- Maladie coeliaque
- Rhumatisme inflammatoire
- Psoriasis

TOTAL A
(nbre de cases cochées) =

B. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Avez-vous un antécédent personnel parmi les infections suivantes :
(Cocher si réponse positive)

- Allergie
- Intolérance au lait
- Eczéma
- Urticaire
- Asthme
- Infection digestive

TOTAL B
(nbre de cases cochées) =

C. ACTUELLEMENT, ÊTES-VOUS SUJET À UNE DES PERTURBATIONS SUIVANTES :

- Trouble digestif fréquent
- Fatigue permanente
- Troubles de l'humeur
- Infections récidivantes
- Problèmes de peau
- Douleurs traînantes des articulations
- Migraines récidivantes

TOTAL C
(nbre de cases cochées) =

D. ACTUELLEMENT PRÉSENTEZ-VOUS ?

- Une intolérance alimentaire
- Une intolérance au gluten
- Un rhumatisme inflammatoire
- Un diabète
- Une maladie digestive
- De l'asthme
- Une maladie de la peau

TOTAL D
(nbre de cases cochées) =

TOTAL Q.V.D. =

IEDM

Questionnaire de vulnérabilité digestive (image 25A)

4.1.1.5. Le DNS (Dopamine, Noradrénaline, Sérotonine)

Le DNS permet :

- De sensibiliser le patient à l'impact de l'alimentation sur le fonctionnement du cerveau.
- De faire le lien entre les troubles du comportement et les dysfonctions des neuromédiateurs.
- De scorer la situation à J0 et d'objectiver le suivi.
- D'aborder « en douceur » l'aspect psychologique.

Il se fait également sur version papier.

**L'échelle
D.N.S. :**

Où j'en suis
avec mes neuromédiateurs ?

**Etudiez
votre score... D.N.S.**

Veillez bien répondre
à l'ensemble de ces questions,
en utilisant la cotation suivante :

0 = symptôme absent
1 = symptôme modéré
2 = symptôme gênant
3 = symptôme très gênant

puis remettez votre D.N.S. à votre Micronutritionniste

Institut Européen de Diététique et Micronutrition

IEDM, 20 rue Emeriau, 75015 Paris - Tél : 08 10 00 43 36
contact@iedm.asso.fr - Site internet : www.iedm.asso.fr
Association loi 1901 - déclaration à la Préfecture de Paris sous le n° 00129779P

L'échelle D.N.S. : Où j'en suis avec mes neuromédiateurs ?

Les scores **D**, **N**, et **S** sont des scores de probabilité d'hypofonctionnement dans chacun de ces 3 axes :

D : Dopamine,
N : Noradrénaline,
S : Sérotonine.

La correction nutritionnelle du score **S** est toujours prioritaire.

Interprétation du score S

entre 10 et 14 : score moyen
entre 15 et 19 : score fort
entre 20 et 30 : score très fort

RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

Nom :

Prénom :

Tél : Email :

Date de naissance :

Taille :

Poids :

Profession :

Nombre d'heure(s) d'activités physiques par semaine :

YDNS/RV2015 Document imprimé sur du papier issu de forêts gérées durablement

IEDM

DOPAMINE

- Vous sentez-vous moins motivé(e) ?
- Portez-vous moins d'intérêt à vos occupations ?
- Avez-vous tendance à vous replier sur vous ?
- Etes-vous moins attiré(e) par vos hobbies ?
- Recherchez-vous moins les contacts avec vos ami(e)s ?
- Avez-vous des problèmes de concentration ?
- Vous sentez-vous l'esprit moins créatif ?
- Avez-vous des difficultés à faire de nouveaux projets ?
- Votre sommeil est-il agité, non reposant, insatisfaisant ?
- Vous sentez-vous fatigué(e) ?

0 1 2 3

TOTAL =

NORADRENALINE

- Vous sentez-vous déprimé(e) ?
- Souffrez-vous moralement ?
- Avez-vous l'impression de fonctionner au ralenti ?
- Ressentez-vous moins de désir ?
- Avez-vous des difficultés à prendre du plaisir ?
- Ressentez-vous une baisse d'appétit sexuel ?
- Avez-vous des difficultés avec votre mémoire ?
- Avez-vous des difficultés pour apprendre ?
- Vous sentez-vous mal aimé(e) ?
- Etes-vous fatigué(e) moralement ?

TOTAL =

SEROTONINE

- Vous sentez-vous irritable ?
- Vous sentez-vous impatient(e) ?
- Avez-vous des difficultés à supporter les frustrations et les contraintes ?
- Vous sentez-vous agressif(ve) ?
- Vous sentez-vous incompris(e) ?
- Etes-vous attiré(e) par le sucré ou le chocolat en fin de journée ?
- Vous sentez-vous dépendant(e) d'activité répétitive ? (tabac, alcool, grignotage, sport intensif, achats compulsifs)
- Avez-vous des difficultés à vous endormir ?
- Vous sentez-vous vulnérable au stress ?
- Vous sentez-vous « d'humeur changeante » ?

TOTAL =

TOTAL D. N. S. =

IEDM

DNS (dopamine – noradrénaline – sérotonine) (image 26A)

4.1.1.6. Le questionnaire de médecine de santé (QMS)

4.1.1.6.1. Principes

Il est intéressant de coupler ce questionnaire au questionnaire alimentaire fonctionnel (QAF). En effet, le QMS étudie l'impact des habitudes alimentaires sur les perturbations de la santé. Ce questionnaire est une simplification des questionnaires précédents : DDM, DNS, QVD.

Il est également organisé autour des 5 fonctions clés de l'organisme : fonction cerveau, interface digestive, cardio-métabolique, communication cellulaire, protection cellulaire.

Le QMS et le QAF sont un gain de temps dans le recueil d'informations sur les troubles fonctionnels du patient et ses habitudes alimentaires. Le patient remplit les questionnaires chez lui dans son environnement au moment de son choix. Le jour de la consultation le professionnel de santé a déjà en main les résultats et des pistes en tête. Il possédera plus de temps afin d'échanger avec le patient sur sa problématique. 214

4.1.1.6.2. Organisation de chaque rubrique

Chaque rubrique est composée de 20 questions cotées :

- Soit jamais : 0 point
- Parfois : 1 point
- Souvent : 2 points
- Soit oui : 2 points ou non : 0 point

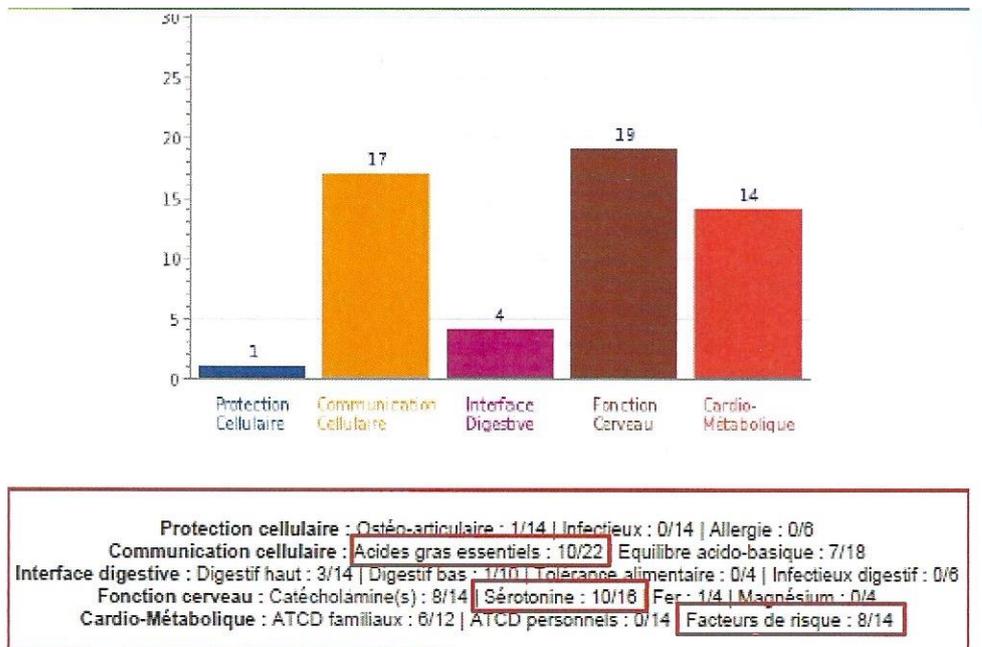
Chaque rubrique a donc un score maximum de 40 points.

4.1.1.6.3. Interprétation des résultats du QMS

Les résultats se présentent sous forme de 5 diaphragmes de synthèse, chacun correspondant à un maillon. Ainsi, le diagnostic des maillons perturbés est immédiat.

Score	Faible	Moyen	Fort	Très fort
Résultat	De 0 à 9	De 10 à 19	De 20 à 29	De 30 à 40

Résultats du QMS (tableau 5B)



Exemple de résultats du QMS (image 27A)

4.1.2. Bilans biologiques

Le professionnel de santé spécialisé en micronutrition peut parfois être amené à demander des bilans biologiques. Ces bilans micronutritionnels ont leur place lorsque les bilans classiques n'ont pas mis en évidence des perturbations particulières. Ils sont également utiles pour déterminer l'impact du changement alimentaire et les complémentations introduites. 218

Les dosages les plus fréquemment réalisés sont :

- Les dosages pour préciser les déficits : fer, iode, vitamine D, sélénium, le coenzyme Q10...
- Les dosages pour évaluer le niveau de perturbation digestive : défensines 2 (peptides antimicrobiens), calprotectine (permet de détecter des ulcérations au niveau de la muqueuse), IgA sécrétoires (assurent la défense intestinale),
- Les évaluations du stress oxydatif : la SOD, la GPX, les anticorps anti-LDL oxydés...
- L'évaluation des consommations et des besoins en oméga 3 et oméga 6.
- L'évaluation des déficits en neurotransmetteurs : le profil urinaire des neurotransmetteurs.

Ces dosages ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie. Ils demandent donc un effort financier de la part du patient. Le prix va de 20 à 30 euros pour une exploration simple jusqu'à environ 150 à 200 euros pour les explorations plus complexes. 214

4.1.3. Principaux cas de comptoir

4.1.3.1. Quelques situations d'accompagnement aux ordonnances

4.1.3.1.1. 1^{ère} situation

En accompagnement d'une gastro-entérite : probiotiques à profil Th1.
A J1 : 30 milliards ; à J2 : 30 milliards ; à J3 : 20 milliards ; à J4 : 20 milliards

4.1.3.1.2. 2^{ème} situation

En accompagnement d'une diarrhée aux antibiotiques : probiotiques à profil Th1.
Pendant 7 jours : 12 milliards par jour de la souche *Lactobacillus rhamnosus*.

4.1.3.1.3. 3^{ème} situation

En accompagnement d'une candidose vaginale aux antibiotiques : probiotiques à profil Th1.
Pendant 7 jours : 20 milliards par jour de la souche *Lactobacillus helveticus*.

4.1.3.2. Raisonner devant des troubles intestinaux

Le micronutritionniste doit distinguer le degré d'inflammation allant de l'inconfort à la MICI :

- L'inconfort digestif associe ballonnements et flatulences. L'inflammation est possible.
- Les troubles fonctionnels intestinaux sont associés à une inflammation de bas grade. Ils représentent environ 10 à 50 % des cas de consultation en médecine générale. Les patients sont souvent stressés, les solutions proposées sont fréquemment insatisfaisantes. Il faut reconnaître un TFI par plusieurs symptômes concernant l'intestin grêle terminal ainsi que le côlon.
 - Douleurs.
 - Troubles du transit : 1/3 constipation ; 1/3 diarrhée ; 1/3 alternative diarrhée, constipation.
 - Ballonnements.

Les TFI peuvent être accompagnés ou non d'hyperperméabilité. Nous reconnaissons une HPI grâce à plusieurs éléments : intensité, chronicité, antécédents de gastro-entérite, phénotype diarrhée, troubles fonctionnels à distance.

- Les MICI sont associées à une inflammation de haut grade. Les principaux symptômes sont : ballonnements/flatulences, douleurs abdominales, troubles du transit, ulcérations, troubles extra-digestifs.

En ce qui concerne l'inconfort digestif, des probiotiques à profil Th1 seront proposés. En revanche, pour les TFI le micronutritionniste orientera vers des probiotiques à profil Treg (anti-inflammatoires) alors que pour les MICI ce seront des probiotiques toujours à profil Treg qui seront conseillés mais cette fois à fortes doses.

En cas d'hyperperméabilité associée, il faudra y associer des cicatrisants de la muqueuse (prébiotiques).

Devant tout TFI chronique, le conseil d'épargne digestive que nous avons expliqué précédemment pourra être proposé.

4.1.3.3. Le problème de la candidose

Le *Candida albicans* peut avoir un comportement de « super-antigène » puisqu'il active les lymphocytes T et augmente les cytokines inflammatoires. Il y a une notion de latence et de récurrence. En effet, il s'agit d'une levure naturellement présente dans la flore et devient dans certaines situations (corticothérapie, grossesse, stress chronique, contraception orale) un pathogène opportuniste. En cas de candidose, le micronutritionniste conseillera des probiotiques actifs sur le *Candida albicans*. En revanche, en cas d'inflammation ou terrain allergique supplémentaire il faudra alterner avec des probiotiques à profil Treg (anti-inflammatoires).

En cas de constipation dominante avec vulnérabilité immunitaire, il sera judicieux d'orienter le patient vers une alternation avec des probiotiques à profil Th1. 127

4.2. Limites du conseil officinal

4.2.1. Difficultés rencontrées au comptoir

Plusieurs problématiques sont rencontrées au comptoir.

Premièrement, les questionnaires IEDM sont rapides à remplir mais demandent une habitude, un entraînement et une réflexion quant à leur interprétation (pour émettre des hypothèses cohérentes). Ils peuvent être faits au fur et à mesure des consultations. Par ailleurs, cette évaluation nutritionnelle n'est pas optimale. En effet, elle est subjective, on estime à 50 % la part des réponses vraies de la part du patient. Elle ne rend pas compte de la valeur santé de l'assiette. Elle n'empêche pas un questionnement approfondi lors de la consultation avant de commencer les premiers conseils. De plus, ces questionnaires peuvent être mal vécus par les personnes qui reprochent à cette méthode une « stigmatisation » des « mauvaises » habitudes alimentaires, la crainte d'être pris en « flagrant délit de délinquance alimentaire ». 127

Deuxièmement, les patients ne rendent que peu souvent leur questionnaire. Pourtant ils semblent avoir de la motivation au début. Parfois ils ne comprennent pas le sens des questions. La question de l'accès à internet ainsi que son utilisation se pose également notamment chez les personnes âgées.

Troisièmement, le prix de la consultation en micronutrition peut être un frein pour certaines personnes puisqu'elle est d'environ 35 euros (non remboursée). A cela peut s'ajouter le prix des dosages réalisés, non remboursés également.

Quatrièmement, il faut également compter le prix important des compléments alimentaires, non remboursés. D'autant plus qu'un traitement se fait sur plusieurs mois (plus de trois mois en général). En moyenne, il faut compter une trentaine d'euros par mois.

Cinquièmement, les probiotiques et les prébiotiques peuvent entraîner des diarrhées en début de traitement. Il peut arriver que de ce fait, le patient cesse de le prendre. Il

est donc important que le micronutritionniste, notamment le pharmacien d'officine prévienne le patient de cet effet indésirable et lui propose des solutions. Par exemple de réduire les doses : une pointe de couteau concernant la poudre de prébiotiques et prise d'un comprimé un jour sur deux pour le probiotique en cas de troubles digestifs.

Sixièmement, peu de médecins sont formés sur ce sujet, il est donc parfois difficile pour le pharmacien de convaincre les patients de l'intérêt de cette alternative.

4.2.2. Effets indésirables des compléments alimentaires micronutritionnels

Pendant plusieurs années les personnes ont consommé des compléments alimentaires en auto-médication. La nutrition officielle en France conteste ce fait et considère que la prise de compléments de manière anarchique est potentiellement dangereuse en particulier pour certains ingrédients à doses excessives. Il ne sert à rien de prendre des vitamines, minéraux, oméga 3 ou probiotiques s'ils ne correspondent pas à un besoin clairement identifié. En fait, la prise de complément alimentaire n'est pas anodine, pour être efficaces ils doivent être prescrits, conseillés de manière individualisée.

4.2.2.1. Néphrotoxicité

Plusieurs compléments alimentaires peuvent être néphrotoxiques en particulier chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique (MRC) éventuellement ignorée. Pour exemple citons la vitamine C qui, à haute dose, peut entraîner une insuffisance rénale aiguë ou chronique, parfois irréversible. En effet, cette dernière est métabolisée en oxalate. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, secondaire à la précipitation des cristaux d'oxalate de calcium dans les tubules rénaux ont été décrits chez les patients consommant entre 500 mg et 2 g par jour de façon prolongée. D'ailleurs, un cas de néphrite tubulo-interstitielle chronique irréversible associée à la présence de granules d'oxalate dans l'interstice a été noté chez une femme qui a consommé de la vitamine C pendant 10 ans. La dose recommandée est de 75 mg pour les femmes et de 90 mg pour les hommes. 219

4.2.2.2. Troubles gastro-intestinaux

La glutamine peut provoquer des troubles gastro-intestinaux légers et bénins au-delà de 14 g par jour sous forme de complément alimentaire.

Par ailleurs, en plus des ANC il est conseillé de ne pas apporter plus de 350 mg de magnésium par jour. Un excès entraîne des nausées, diarrhées avec étourdissements et une diminution des réflexes. Certains magnésiums entraînent des troubles digestifs plus importants : douleurs abdominales, diarrhées. Le magnésium « marin » serait mieux toléré et entraînerait moins de diarrhées. Le magnésium s'éliminant par lui-même, les effets indésirables s'estompent.

A une concentration de 5 mmoles/L, il y a apparition de somnolence, d'hypotension et de ralentissement cardiaque. Au-delà de cette concentration, il y a paralysie musculaire et arrêt cardiaque.

4.2.2.3. Augmentation de la mortalité

Une étude intitulée Iowa Women's Health Study a été menée dans l'Iowa sur plus de 38 000 femmes d'une moyenne d'âge supérieure à 60 ans. Celle-ci a montré une augmentation de la mortalité toutes causes confondues lorsqu'il y a une supplémentation en cuivre (18 %), fer (85 % pour une dose de 50 à 200 mg par jour et 100 % pour 400 mg par jour) sur une longue durée. Cela serait également vrai pour le zinc. En revanche, la supplémentation en calcium était plutôt associée à une baisse de la mortalité. En fait, d'après les auteurs de cette étude, la supplémentation serait associée à une future mortalité augmentée même 19 ans plus tard chez des femmes qui ne présentent aucune pathologie cardiovasculaire, de diabète ou de cancer. En effet, le fer et le cuivre sont pro-oxydants. En présence d'air (donc d'oxygène) le fer rouille. Le fer et le cuivre catalysent la formation de radicaux libres, en particulier en présence de vitamine C (réaction de Fenton). La vitamine C sera transformée en pro-oxydant agressif. Les globules blancs utilisent cette propriété pour attaquer les virus et les bactéries. Ces derniers utilisent le fer comme facteur de croissance. Il favorise donc toutes sortes d'infections. C'est également un facteur de croissance des cellules cancéreuses. Aussi, le fer s'accumule dans tous les tissus avec l'âge et accélère le vieillissement et les risques de maladie dégénérative dans tous les tissus. 220

4.2.2.4. Augmentation du risque de cancer

La prise de compléments alimentaires à base de zinc sur une longue période engendrerait un risque de cancer de la prostate.

De 1986 à 2000, une étude a été réalisée chez 46 974 hommes américains : 2901 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été identifiés, dont 434 cas de cancers avancés. La supplémentation en zinc allant jusqu'à 100 mg/j n'a pas été associée à un risque de cancer de la prostate. En revanche, par rapport aux non-utilisateurs, les hommes qui ont consommé plus de 100 mg/j de supplément de zinc avaient un risque relatif de cancer de la prostate avancé de 2,29. 221

4.2.2.5. Création de pathogènes dangereux

Il est important de se renseigner sur l'origine des probiotiques et sur leur innocuité. Au vu du succès rencontré par ces derniers, des spécialistes du génie génétique veulent perfectionner des applications efficaces. Cependant, cela pourrait engendrer la création de souches néfastes à partir de microbes bénéfiques et qui deviendraient des pathogènes dangereux. 222

4.2.3. Synergie et convergences micronutritionnelles

Pour bien agir, le magnésium doit être en équilibre avec le calcium, le phosphore, le potassium et le chlorure de sodium. Un excès en magnésium inhibe l'absorption du calcium et du potassium et favorise l'ostéoporose. Parallèlement, un déficit en magnésium provoque une excrétion excessive de phosphore et de potassium.

Aussi, un excès de calcium provoque une excrétion de magnésium et de façon prolongée cela peut provoquer un déficit magnésien. Les absorptions du calcium et du magnésium sont en concurrence : il est donc recommandé de respecter un intervalle de deux heures entre la prise de calcium et celle de magnésium.

Par ailleurs, le bore fait augmenter les taux physiologiques de magnésium. 223

De fortes supplémentations en zinc interfèrent avec l'absorption du magnésium : l'ingestion de 142 mg/j de zinc chez l'adulte sain diminue de façon significative l'absorption et la balance du magnésium.

De même, un excès de manganèse ou de potassium pris sous forme de suppléments pourrait entraîner une carence en magnésium.

La vitamine B6 favorise l'absorption du magnésium. L'association de l'arginine, de la taurine et de la vitamine B6 permet d'augmenter la captation du magnésium. Tous les dérivés hydroxylés de la vitamine D favorisent le passage du magnésium extracellulaire dans les cellules. Ainsi, la vitamine D favorise l'absorption intestinale du magnésium.

L'excès de phosphate diminue l'absorption du magnésium en formant des complexes insolubles dans l'intestin. 224

Le calcium a un effet inhibiteur sur l'absorption du fer dans leur utilisation conjointe. 225

Le cuivre et le zinc sont mutuellement antagonistes, une surabondance de l'un d'entre eux conduit à la suppression de l'assimilation de l'autre. 226

La vitamine D régule l'absorption du calcium. D'ailleurs des cas d'hypercalcémie ont été notés chez des nourissons suite à un apport massif en vitamine D. 227

4.2.4. Interactions micronutriments/médicaments

Le magnésium peut empêcher l'absorption des antibiotiques de la famille des tétracyclines et de la nitrofurantoïne. Il peut interagir avec l'alendronate et l'étidronate (médicaments contre l'ostéoporose). Il est nécessaire de les prendre à deux heures d'intervalle. 223

Si le magnésium est pris en combinaison avec l'amiloride cela peut engendrer un excès de magnésium dans l'organisme.

Afin d'éviter une chélation, il est important de ne pas prendre en même temps de sels de magnésium et de fluor.

Certains médicaments sont responsables d'une hypomagnésémie par perte rénale : aminosides, thiazidiques, bumétanide, cisplatine, furosemide, calcium (et ses composés), hydrochlorothiazide, ciclosporine A.

Les traitements de longue durée par des inhibiteurs de la pompe à protons (esomeprazole, oméprazole,...) provoquent une hypomagnésémie (surtout en association avec les diurétiques) et une réduction de la résorption de calcium et de fer. 228

Il existe des interactions entre la prise de la vitamine B12 et des médicaments. Par exemple, tous les médicaments qui réduisent l'acidité gastrique (IPP) sont susceptibles de diminuer l'absorption de la B12 de source alimentaire mais il faut noter qu'ils ne modifient pas l'absorption de la vitamine B12 apportée sous forme de complément alimentaire. 210

En revanche, la metformine réduit l'absorption de la vitamine B12 apportée par l'alimentation ou sous forme de compléments alimentaires. 229

4.3. Etude des compléments alimentaires mis sur le marché

4.3.1. Définition

Les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Ces produits sont destinés à être pris par voie orale et sont conditionnés en doses sous forme de gélules, pastilles, comprimés, pilules et autres formes similaires, ainsi que sous forme de sachets de poudre, ampoules de liquide, flacons munis d'un compte-gouttes et autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. 230

Une étude réalisée en France métropolitaine en 2007 nommée INCA 2 a montré que près d'un adulte sur cinq a consommé un complément alimentaire au moins une fois dans l'année précédente. De même, un enfant sur dix a consommé un complément alimentaire ou des vitamines et minéraux sous forme médicamenteuse. Toujours selon la même étude, la majorité des achats de compléments alimentaires se fait ainsi en pharmacie tant chez les adultes (54 %) que chez les enfants (78 %). Mais, chez les adultes, une part non négligeable des achats a également lieu en supermarché (14 %) et en magasins de diététique (9 %). 231

Les compléments alimentaires peuvent contenir des nutriments (vitamines et minéraux), des plantes (sont exclues de ce cadre les plantes destinées à un usage exclusivement thérapeutique), des substances à but nutritionnel ou physiologique (substances chimiquement définies, à l'exception des substances pharmacologiques), des ingrédients traditionnels (ex : gelée royale...), des additifs, des arômes et des auxiliaires technologiques (support d'additifs) dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine.

Les substances chimiques utilisées comme sources de vitamines et de minéraux dans la fabrication des compléments alimentaires doivent être sans danger. 232

4.3.2. Mise sur le marché

Ces substances sont listées par l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires issu du décret n°2006-352. Les fibres, les acides aminés et les plantes incorporées doivent être autorisés par le ministre chargé de la consommation, après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire pour l'alimentation, le travail et l'environnement (ANSES).

L'arrêté du 24 juin 2014 établit la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. 233

Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires régies par une réglementation européenne concernant leur fabrication et leur commercialisation. En France, c'est le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 qui transpose la directive européenne n°2002/46/CE. 230

Les étiquettes des compléments alimentaires doivent porter des mentions. Les indications obligatoires sur l'étiquetage des compléments alimentaires sont les suivantes :

- Le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances.
- La portion journalière de produit dont la consommation est recommandée.
- Un avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée.
- Une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié.
- Un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des enfants.

Un complément alimentaire ne doit pas revendiquer la prévention ou le traitement des maladies. En revanche, les étiquettes des compléments alimentaires peuvent comporter des allégations de santé. Une allégation de santé est définie comme tout message ou représentation « qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants, et d'autre part, la santé ». L'allégation de santé est une mention utilisée sur l'étiquette selon laquelle la consommation d'un aliment donné ou d'un de ses nutriments tels que, par exemple, vitamines et minéraux ou fibres peut avoir des bienfaits pour la santé. Seules les allégations autorisées peuvent être mentionnées. Toute entreprise peut les utiliser dès lors qu'elle respecte les conditions d'utilisation qui lui sont attachées.

Toute denrée alimentaire destinée aux consommateurs, y compris celles présentées comme des compléments alimentaires, doit répondre aux obligations de sécurité, de loyauté et d'information édictées par la réglementation en vigueur (règlement CE n°178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires).

En revanche, contrairement aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché fondée sur l'évaluation par une instance d'expertise d'un dossier soumis par l'industriel souhaitant les commercialiser. L'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur (non-tromperie du consommateur). 232

4.3.3. Nutrivigilance

Il existe plusieurs risques liés à la consommation de compléments alimentaires. Tout d'abord, les compléments alimentaires mis sur le marché ne sont pas soumis systématiquement à une évaluation scientifique préalable visant à garantir leur qualité. C'est le distributeur qui est responsable de la conformité de la mise sur le marché dans le respect des normes en vigueur, de sécurité et de non-tromperie du consommateur. Par ailleurs, mal utilisés, ces compléments peuvent avoir des conséquences néfastes sur la santé des consommateurs et entraîner des effets toxiques en raison notamment de surdosage ou de surconsommation. De plus, le consommateur doit être vigilant concernant le lieu d'achat de son complément alimentaire (attention à internet).

Dès lors que le consommateur suspecte des effets indésirables, il devra en informer tout professionnel de santé quel qu'il soit (médecin traitant, pharmacien d'officine...). Ces derniers aideront le consommateur à établir un lien de causalité entre ce qu'il a ingéré et son effet indésirable. Ces derniers pourront déclarer les effets indésirables à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

En France, le système de « nutrivigilance » est un dispositif unique en Europe qui permet de déclarer les effets indésirables liés à la consommation ou l'utilisation de compléments alimentaires. Il a été mis en place et confié à l'ANSES, par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (loi HPST) de juillet 2009. D'après la loi HPST « la mise en œuvre du système de vigilance » concerne « les nouveaux aliments, les compléments alimentaires, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique ainsi que sur les produits destinés à une alimentation particulière ».

La déclaration des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires permet d'identifier ces effets et d'améliorer la sécurité du consommateur, notamment en diffusant des messages d'alerte ou en procédant à la saisie des compléments alimentaires dangereux.

L'autorité compétente est la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. 232

Conclusion

A l'heure d'aujourd'hui, lorsque nous allons dans les grandes surfaces, nous retrouvons tous les aliments en grosses quantités (fruits, légumes...) et ce en toutes saisons. Ils sont très souvent dépourvus en nutriments vitaux à l'équilibre de notre organisme. L'appauvrissement et le lavage des sols par une culture intensive, les élevages industriels forcés, le raffinage et la pollution modifiant l'absorption sont incriminés, et notre santé en pâti. Ainsi, notre alimentation d'aujourd'hui ne peut apporter tous les nutriments indispensables en quantité suffisante. Certains d'entre eux ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme (vitamines, oligo-éléments, acides gras essentiels...) et cela peut engendrer des carences qui entraîneront à leur tour des effets délétaires sur l'organisme : cela va de la simple fatigue aux maladies plus graves.

La micronutrition est une discipline médicale faisant le lien entre santé, prévention et alimentation. Celle-ci a pour but d'adapter les besoins en micronutriments du patient à travers une alimentation diversifiée, associée éventuellement à une complémentation individualisée. Elle s'articule autour de 5 maillons : le maillon cardio-métabolique, le maillon cérébral (neurotransmetteurs), le maillon intestinal (prébiotiques et probiotiques), le maillon communication cellulaire (oméga 3 et 6) et enfin le maillon protection cellulaire (antioxydants). Dans cette thèse nous avons développé le rôle de la micronutrition dans le traitement des troubles digestifs en particuliers intestinaux mais cette discipline s'intéresse à d'autres pathologies dont l'arthrose, la dépression, les maladies oculaires liées à l'âge, la migraine, les allergies, etc...

Il s'agit d'un domaine récent qui est aujourd'hui en pleine expansion. Peu de personnes y sont formées (médecins généraliste, pédiatres...). La recherche scientifique ne cesse de progresser, il reste encore beaucoup à faire notamment en réalisant davantage d'études chez l'Homme afin de corrélérer les résultats avec ceux obtenus chez les animaux.

Le pharmacien d'officine est de plus en plus impliqué dans le suivi des patients notamment à travers des entretiens pharmaceutiques (asthme, diabète, AVK). C'est dans cet objectif de prise en charge individualisée que la micronutrition peut trouver sa place en officine. Il s'agit d'une discipline en pleine évolution, le pharmacien, de par sa proximité avec le patient, a un rôle très important à jouer. Son implication dans cette démarche suppose une formation de qualité à travers des modules et des diplômes universitaires.

Dans cette période de modification sociétale et de profonde évolution de la profession, ces nouvelles missions attribuées au pharmacien devraient lui permettre d'échapper à une logique de distribution, et d'aboutir à une revalorisation de son acte.

Néanmoins, certaines situations imposent des limites, notamment en cas de recours aux dosages biologiques, ou encore lorsque les symptômes dépassent les capacités du pharmacien d'officine, ce dernier doit orienter le patient vers un médecin micronutritionniste.

Dans ce travail nous n'avons pas évoqué le sujet de l'équilibre acido-basique, cela nécessiterait une autre thèse. Il s'agit d'une discipline qui vient en parallèle de la micronutrition. Avec mon équipe officinale nous avons remarqué qu'il existait

quelques personnes, chez qui, malgré un traitement de plusieurs mois par probiotiques, prébiotiques, micronutriments et conseils alimentaires appropriés aux symptômes, celles-ci ne notaient pas d'améliorations quant à leurs troubles digestifs. Nous nous sommes ainsi remis en question et entrepris un travail de formation sur un domaine qui est l'équilibre acido-basique. En résumé, en conditions normales, l'organisme présente une légère alcalinité et la flore a besoin de ce pH alcalin. Cependant, l'alimentation d'aujourd'hui ainsi que certains médicaments ou encore la pollution entretiennent un état d'acidose. Normalement, le foie trie, détoxifie les déchets de l'organisme et synthétise des acides qui seront éliminés par les poumons et les reins. Dans certaines situations, les poumons et les reins sont dépassés par ce travail et s'installe une acidose au niveau de l'organisme. Cette dernière provoque une altération de la flore d'où le développement de champignons, une diminution des fonctions immunitaires, une hyperperméabilité et une surcharge du foie. Il semblerait donc important de travailler sur cet équilibre acido-basique en purifiant l'organisme avant de réimplanter des probiotiques.

Liste des images :

- 1A. L'estomac (Christine Brooker (1999) Le corps humain : Etude, structure et fonction)
- 2A. La sphère digestive – Le temps de transit gastrique des aliments (IEDM (2014))
- 3A. Le tube digestif (Christine Brooker (1999) Le corps humain : Etude, structure et fonction)
- 4A. Axe intestin / cerveau (La revue des microbiotes (juin 2015))
- 5A. Densité microbienne (La revue des microbiotes (juin 2015))
- 6A. Communications entre le microbiote intestinal, l'intestin et le cerveau (La revue des microbiotes (juin 2015))
- 7A. Les différents types de réactions immunitaires
- 8A. Composition et nombre de bactéries dans les différentes portions du tube digestif (Site internet futura-sciences <http://www.futura-sciences.com/>, article consulté le 22/08/16)
- 9A. Evolution des principaux phyla du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte (La revue des microbiotes (octobre 2015))
- 10A. Evolution des principales familles du microbiote intestinal dans la petite enfance (La revue des microbiotes (octobre 2015))
- 11A. La muqueuse intestinale (Site internet Nutergia : <http://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/dossiers-bien-etre/intestin.php>, article consulté le 12/12/16)
- 12A. Les quatre lignes de défense naturelle (Lettre scientifique IEDM)
- 13A. Les différents types de passage et les jonctions (Lettre scientifique IEDM)
- 14A. Schémas représentant la maladie de Crohn (gauche) et la RCH (droite) (Site de l'AFA : <https://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch.html>, article consulté le 24/10/16)
- 15A. Etude in vitro des propriétés immunomodulatrices de différentes souches probiotiques (Etude publiée dans Clinical Nutrition, article consulté le 17/10/16)
- 16A. Efficacité d'un mélange de 4 souches probiotiques chez 100 patients présentant un syndrome de l'intestin irritable (Drouault-Holowacz S. *et al.* (2006))
- 17A. Seuil de la douleur chez la souris (en mm Hg) en fonction de la dose de morphine injectée en sous-cutanée (en mg/kg) (IEDM (2016))

- 18A. Modèle alimentaire d'épargne digestive (IEDM (2016))
- 19A. Questionnaire alimentaire (IEDM (2016))
- 20A. Pyramide alimentaire (IEDM (2016))
- 21A. Les 5 maillons faibles (IEDM (2016))
- 22A. A chaque question, un smiley et une cotation (IEDM (2016))
- 23A. Exemple de résultats d'un QAF (IEDM (2016))
- 24A. Dépistage de déficience micronutritionnelle (IEDM (2016))
- 25A. Questionnaire de vulnérabilité digestive (IEDM 2016))
- 26A. DNS (dopamine – noradrénaline – sérotonine) (IEDM (2016))
- 27A. Exemple de résultats du QMS (IEDM (2016))

Liste des tableaux :

1B. Valeurs nutritionnelles de référence (VNR) en minéraux pour un adulte type moyen (Tableau issu du site Legifrance (2010), article consulté le 19/12/16)

2B. Valeurs nutritionnelles de référence (VNR) en vitamines pour un adulte-type moyen (Tableau issu du site Legifrance (2010), article consulté le 19/12/16)

3B. Incidence des maladies chez le nourrisson en fonction de la prise ou non de formules enrichies en synbiotiques (IEDM (2016))

4B. Teneur en magnésium de différents aliments et eaux de boisson (Lettre scientifique IEDM)

5B. Résultats du QMS (IEDM (2016))

Bibliographie :

1. Rambaud JC. (2004) Flore microbienne intestinale : physiologies et pathologies digestives (Editions : Libbey)
2. Hordé P. Article issu de Santé-Médecine :
<http://santemedecine.journaldesfemmes.com/faq/19442-levre-definition>
(Article consulté le 28/04/16)
3. Article Wikipédia : https://fr.wikipedia.org/wiki/L_%C3_%A8vre (Article consulté le 28/04/16)
4. Lacombe M. (1984) Précis d'anatomie et de physiologies humaines (Editions Lamarre-Poinat)
5. Dupin H. (1992) Alimentation et nutrition humaines (Editions : ESF)
6. Hordé P. Article issu de Santé-Médecine :
<http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/14046-pharynx-definition>
(Article consulté le 28/04/16)
7. Site internet :
http://frankpaillard.chez-alice.fr/infirmier_DIG_PHYSIOLOGIE.htm
(Article consulté le 31/05/16)
8. Site de l'Institut national du cancer :
<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-l-oesophage/L-oesophage> (Article consulté le 08/05/16)
9. Brooker C. (2001) Le corps humain : Etude, structure et fonction (Editions Broché)
10. Schlienger JL. Cholécystokinine-pancréozymine (Encyclopedia Universalis) :
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/cholecystokinine-pancreozymine/> (Article consulté le 26/11/16)
11. Site internet : <http://www.coursmedecine.info/physiologie/estomac.html> (Article consulté le 23/04/16)
12. Site internet : http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys_digest_9.pdf (Article consulté le 26/05/16)
13. Marieb E. (2008-2009) Anatomie et physiologie humaine. Site internet :
http://www.la-zone.ch/wp-content/uploads/Anatomie-et-physiologie-humaine-r_%C3_%A9sum_%C3_%A9-2008-Mixte.pdf (Article consulté le 04/04/16)
14. Schmutz G. (2015) Anatomie et imagerie du duodénum (EMC radiologie) Site internet :
<http://www.em-consulte.com/article/31016/anatomie-et-imagerie-du-duodenum>
(Article consulté le 01/05/16)
15. Site internet :
<http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-jejunum-7296/> (Article consulté le 23/05/16)
16. Site de l'Institut national du cancer :
<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Points-cles> (Article consulté le 24/05/16)
17. Qin J. *et al.* (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing (Nature) (Article consulté sur Pubmed)

18. Consortium IHGS (2004) Finishing the euchromatic sequence of the human genome (Nature) (Article consulté sur Pubmed)
19. Cantarel BL. *et al.* (2012) Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome (PLoS One) (Article consulté sur PMC)
20. Devries JW. (2003) On defining dietary fibre (Proc. Nutr. Soc.) (Article consulté sur Pubmed)
21. El Kaoutari A. *et al.* (2013) The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota (Nat. Rev. Microbiol.) (Article consulté sur Pubmed)
22. Gallant DJ. *et al.* (1992) Physical characteristics of starch granules and susceptibility to enzymatic degradation (Eur. J. Clin. Nutr.) (Article consulté sur Pubmed)
23. Esko JD. *et al.* (2009) Proteoglycans and sulfated glycosaminoglycans (2nd ed. Essentials of glycobiology) (Article consulté sur Pubmed)
24. Site de l'Institut national du cancer : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/Le-rectum> (Article consulté le 24/05/16)
25. Centre hépato-biliaire Paul Brousse – Les fonctions du foie. Site internet : <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-hepatiques.html> (Article consulté le 27/11/16)
26. Riché D. (2008) Micronutrition, santé et performance : comprendre ce qu'est vraiment la micronutrition (Editions De Boeck)
27. Site internet Wikipédia : [https://fr.wikipedia.org/wiki/V %C3 %A9sicule_biliaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/V%C3%A9sicule_biliaire) (Article consulté le 16/05/16)
28. Site internet : <http://www.lab-cerba.com/pdf/0443F.pdf> (Article consulté le 22/04/16)
29. La revue des microbiotes (juin 2015)
30. Berthou A. La santé par la nutrition (blog nutrition). Site internet : <http://www.sante-et-nutrition.com/gluten-lait-intestin/> (Article consulté le 03/01/16)
31. Gérard E. Kaiko *et al.* (2008) Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? (Journal List – Article consulté sur PMC)
32. Kawai T. *et al.* (2010) The role of pattern-recognition receptors in innate immunity : update on Toll-like receptors (Nat. immunol. – Article consulté sur Pubmed)
33. Martinon F. *et al.* (2009) The inflammasomes : guardians of the body (Annu. Rev. Immunol. – Article consulté sur Pubmed)
34. Dunkelberger JR. *et al.* (2010) Complement and its role in innate and adaptive immune responses (Cell Res. – Article consulté sur Pubmed)
35. Bottai *et al.* (2010) An integrated view of humoral innate immunity : pentraxins as a paradigm (Annu. Rev. Immunol. – Article consulté sur Pubmed)
36. De Franco *et al.* (2009) La réponse immunitaire dans les maladies inflammatoires et infectieuses (Editions De Boeck)
37. Fujita T. *et al.* (2004) The lectin-complement pathway: its role in innate immunity and evolution (Immunol. Rev. – Article consulté sur Pubmed)
38. Dunkelberger JR. (2010) Complement and its role in innate and adaptive immune responses (Cell Res. – Article consulté sur Pubmed)

39. Site de l'INSERM :
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/764/1996_4_458.pdf?sequence=2 (Article consulté le 07/11/16)
40. Ley K. *et al.* (2007) Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated (Nat. Rev. Immunol. – Article consulté sur Pubmed)
41. Cooper MA. *et al.* (2009) Hidden talents of natural killers: NK cells in innate and adaptive immunity (Journal List – Article consulté sur PMC)
42. Roulston A. *et al.* (1999) Viruses and apoptosis. (Annu. Rev. Microbiol. – Article consulté sur Pubmed)
43. Janeway CA. *et al.* (2003) Le système immunitaire fondamental et pathologique (Editions De Boeck)
44. Kronenberg M. *et al.* (2002) The unconventional lifestyle of NKT cells. (Nat. Rev. Immunol. – Article consulté sur Pubmed)
45. La revue des microbiotes (octobre 2015)
46. Interview du Professeur Joël Doré, INRA, Jouy-en-Josas (mars 2015) (La revue des microbiotes)
47. La revue des microbiotes (mars 2015)
48. Shiozaki A. *et al.* (2014) Intestinal microbiota is different in women with preterm birth (PLoS One – Article consulté sur Pubmed)
49. Stensballe LG. *et al.* (2013) Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early children hood (J. Pediatr. – Article consulté sur Pubmed)
50. Niemczyk (2015) Antibiotic use in pregnancy may be associated with childhood obesity (J. Midwifery Womens Health – Article consulté sur Pubmed)
51. Toro Monjaraz *et al.* (2015) Perinatal factors associated with the development of cow's milk protein allergy (Rev. Gastroenterol. Mex. – Article consulté sur Pubmed)
52. Palmer *et al.* (2007) Development of the human infant intestinal microbiota (PLoS Biology)
53. Hascoët JM. *et al.* (2011) Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota (J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
54. Oozeer R. *et al.* (2013) Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides (J. Clin. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
55. Fallani M. *et al.* (2011) Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres (Microbiology – Article consulté sur Pubmed)
56. De Filippo *et al.* (2010) Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa (Proc Natl Acad Sci USA – Article consulté sur Pubmed)
57. Mshvidadze M. *et al.* (2010) Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non culture based techniques (J. Pediatr. – Article consulté sur Pubmed)
58. Penders J. *et al.* (2006) Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy (Pediatrics – Article consulté sur Pubmed)
59. Giuliano R. *et al.* (2012) Maternal factors pre- and during delivery contribute to gut microbiota shaping in newborns (Front Cell Infect. Microbiol. – Article consulté sur Pubmed)
60. Zijlmans MA. *et al.* (2015) Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota (The officinal journal of psychoneuroendocrinology – Article consulté sur Pubmed)

61. Fallani M. *et al.* (2010) Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics (J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
62. Mai V *et al.* (2011) Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis (PLoS One)
63. Site internet : <http://www.omicsonline.org/bacteria-and-obesity-the-proportion-2161-1076-3-152.pdf> (Article consulté le 07/06/16)
64. Bisgaard H. *et al.* (2011) Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age (J. Allergy Clin. Immunol. - Article consulté sur Pubmed)
65. Vaarala O. *et al.* (2013) Intestinal microbiota and type 1 diabetes (The Review of diabetic studies)
66. Site de SNFGE:
http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
(Article consulté le 19/04/16)
67. Murk W. *et al.* (2011) Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma (Pediatrics – Article consulté sur Pubmed)
68. Bailey LC. *et al.* (2014) Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity (JAMA Pediatr. – Article consulté sur Pubmed)
69. Ungaro R. *et al.* (2014) Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis (Am. J. Gastroenterol. – Article consulté sur Pubmed)
70. Tanaka S. *et al.* (2009) Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota (FEMS Immunol. Med. Microbiol. – Article consulté sur Pubmed)
71. Azad MN. *et al.* (2015) Frequent antibiotic treatment impacts early development of gut microbiota in infants (HMC Luxembourg)
72. Commentaire du Dr Alexis Mosca, Hôpital Robert-Debré Paris – La revue des Microbiotes (octobre 2015)
73. Develoux. (2005) Candidoses et levures diverses (EMC maladies infectieuses)
74. Laboratoire de biologie moléculaire, parasitaire et fongique, Faculté de médecine, Université de Sfax, Tunisie (2013) Etude de l'immunité humorale locale au cours d'une candidose vulvo-vaginale.
75. Sobel JD. (2003) Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis (Am. J. Obstet. Gynecol. – Article consulté sur Pubmed)
76. Falagas ME. *et al.* (2006) Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review (Journal Antimicrobiol Chemotherapy)
77. Coudeyras S. *et al.* (2008) Adhesion of Human Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to Cervical and Vaginal Cells and Interaction with Vaginosis-Associated Pathogens (Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – Article consulté sur PMC)
78. Rousseau N. (2006) Probiotiques et nourrissons : un rôle dans la maturation des défenses (Health and food)
79. Lettre scientifique numéro 34 – Prise en charge nutritionnelle des hyperperméabilités intestinales (IEDM)
80. Guttman, J. A. *et al.* (2006) Tight junctions as targets of infectious agents (Biochim. Biophys. Acta. – Article consulté sur Pubmed)

81. Ming L. *et al.* (2001) Protein kinase C signaling regulates ZO-1 translocation and increased paracellular flux of T84 colonocytes exposed to *Clostridium difficile* Toxin A (Journal of biological chemistry)
82. Camilleri M. *et al.* (2012) Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome (Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. – Article consulté sur Pubmed)
83. Gecse K. *et al.* (2012) Leaky gut in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis (Digestion – Article consulté sur Pubmed)
84. Gecse K. *et al.* (2008) Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity (Gut – Article consulté sur Pubmed)
85. Bertiaux-Vandaele N. *et al.* (2011) The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype (Am. J. Gastroenterol. – Article consulté sur Pubmed)
86. Site de l'INSERM : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici> (Article consulté le 06/05/16)
87. Site de l'AFA : <https://www.afa.asso.fr/article/la-recherche/observatoire-national-des-mici/les-mici-en-france.html> (Article consulté le 06/05/16)
88. Site fondation recherche médicale : <https://www.frm.org/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-une-barriere-intestinale-renforcee-par-la-stimulation-electrique> (Article consulté le 06/05/16)
89. Site de l'INSERM : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3004/1993_8-9_853.pdf?sequence=1 (Article consulté le 06/05/16)
90. Rodriguez-Reyna *et al.* (2009) Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease (World Journal of Gastroenterology)
91. Perrier C. *et al.* (2011) Gut permeability and food allergies (Clin. Exp. Allergy – Article consulté sur Pubmed)
92. Vorobjova T. *et al.* (2011) Lower expression of tight junction protein 1 gene and increased FOXP3 expression in the small bowel mucosa in coeliac disease and associated type 1 diabetes mellitus (Int. Arch. Allergy Immunol. – Article consulté sur Pubmed)
93. Yacyshyn B. *et al.* (1996) Multiple sclerosis patients have peripheral blood CD45RO+ B cells and increased intestinal permeability (Int. Arch. Allergy Immunol. – Article consulté sur Pubmed)
94. Lam Y. *et al.* (2012) Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice (PLoS One – Article consulté sur Pubmed)
95. Teixeira T. *et al.* (2012) Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability (Nutr. Res. – Article consulté sur Pubmed)

96. Familiari V. *et al.* (2010) Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives (J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
97. Dr Axe (2016) Quatre étapes pour guérir l'hyperperméabilité intestinale et les maladies auto-immunes. Site : <http://www.lifestanceacademy.com/4-etapes-pour-guerir-l-hyperpermeabilite-intestinale-et-les-maladies-a-a125081026> (Article consulté le 22/10/16)
98. Johnson, A. (2009) « What's your food allergy familiarity? » (The Nurse Practitioner)
99. Dhainaut JF. (2003) Immunopathologie et réactions inflammatoires. (Editions De Boeck)
100. Jaffuel D. (2001) Les allergies alimentaires. (Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique)
101. Cabrin GM *et al.* (2005) Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease (World Journal of Gastroenterology)
102. Centers for disease control : « chronic fatigue syndrome » (CFS) Site internet : <http://www.cdc.gov/cfs/> (Article consulté le 02/03/16)
103. Larun L. *et al.* (2004) Exerise therapy for chronic fatigue syndrome (Cochrane Database Syst Rev – Article consulté sur Pubmed)
104. Berkovitz S. *et al.* (2009) Serum 25 hydroxy vitamin D levels in chronic fatigue syndrome : a retrospective survey (Int. J. Vitam. Nutr. Res. – Article consulté sur Pubmed)
105. Gaby AR. (2002) Intravenous nutrient therapy : the « Myers cocktail ». (Altern. Med. Rev. – Article consulté sur Pubmed)
106. Willem J.P. (2012) Les intolérances alimentaires (Editions Guy Trédaniel)
107. Scarlett Wainstein Loison (2012) La santé commence par les intestins (Editions Souffle d'Or)
108. Dupuis JM. Environnement Lançonnais. Site internet : <http://environnement-lanconnais.asso.fr/spip.php?article682> (Article consulté le 04/07/16)
109. Matveikova I. (2015) L'intelligence du ventre (Editions : Guy Trédaniel)
110. Labo A.Vogel. Site internet : http://www.avogel.fr/encyclopedie-plantes/cynara_scolymus.php (Article consulté le 07/03/16)
111. Piat Christelle (avril 2016) Article issu du magazine Bien-être et Santé.
112. Kirchhoff R *et al.* (1994) Increase in choleresis by means of artichoke extract (Phytomedicine – Article consulté sur Pubmed)
113. Tubery T. Desmodium adscendens. Site internet : tubery.pierre.free.fr (Article consulté le 13/06/16)
114. Laboratoires Lescuyer. Site internet: www.laboratoire-lescuier.com/desmodium-adscendens.com (Article consulté le 13/06/16)
115. Laboratoire A. Vogel. Site internet : http://www.avogel.fr/encyclopedie-plantes/silybum_marianum.php (Article consulté le 08/05/16)
116. Commentaire de Didier CHOS, président de l'IEDM.
117. Site de l'IEDM : <http://www.iedm.asso.fr/> (Article consulté le 29/09/16)

118. Roberfroid (1996) Interaction significative et bénéfique avec une ou un nombre limité de fonctions dans l'organisme.
119. IEDM, lettre scientifique : la prise en charge micronutritionnelle des déficits en vitamines et minéraux.
120. Site internet de l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments (2005) Effets des prébiotiques et probiotiques sur la flore et l'immunité de l'Homme adulte.
<https://www.anses.fr/fr/content/effets-des-probiotiques-et-pr%C3%A9biotiques-sur-la-flore-et-limmunit%C3%A9-de-lhomme-adulte-1> (Article consulté le 27/10/16)
121. Probiotiques et Prébiotiques (2011) (World gastroenterology) Site internet :
<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf> (Article consulté le 02/08/16)
122. Hill C *et al.* (2014) The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic (Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – Article consulté sur Pubmed)
123. Site internet de l'ANSES :
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf> (Article consulté le 02/08/16)
124. Boge T. *et al.* (2009) A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials (Vaccine – Article consulté sur Pubmed)
125. Drouault-Holowacz S. *et al.* (2006) Anti-inflammatory potential of the probiotic dietary supplement Lactibiane Tolerance: in vitro and in vivo considerations (Clin. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
126. Site internet : <http://www.sanjm.eu/fr/> (Article consulté le 02/10/16)
127. Chos D. (2015) Les secondes rencontres de la micronutrition. Site internet :
<http://www.amiform.com/web/congres-de-micronutrition-2015/digestif.pdf> (Article consulté le 23/01/16)
128. Szajewska *et al.* (2001) Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants (The Journal of Pediatrics)
129. Gionchetti *et al.* (2003) Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial (Gastroenterology – Article consulté sur Pubmed)
130. Abrahamsson T.R. *et al.* (2007) Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double blind, randomized, placebo-controlled trial (Journal of Allergy and Clinical Immunology)
131. Isolauri E. (2004) Dietary modification of atopic disease: use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis (Current. Allergy and asthma reports)
132. Gibson *et al.* (1995) Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
133. Kimura K. *et al.* (1997) Analysis of fecal populations of Bifidobacteria and Lactobacilli and investigation of the immunological responses of their human hosts to the predominant strains (Appl Environ Microbiol – Article consulté sur Pubmed)
134. Bouhnik Y. *et al.* (1999) Short-chain fructo-oligosaccharide administration dose-dependently increases fecal bifidobacteria in healthy humans (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)

135. Hidaka H. *et al.* (1986) Effects of fructooligosaccharides on intestinal flora and human health (Bifidobacteria and microflora – Article consulté sur Pubmed)
136. Le Blay G. *et al.* (1999) Prolonged intake of fructo-oligosaccharides induces a short-term elevation of lactic acid producing bacteria and a persistent increase in cecal butyrate in rats (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
137. Langlands S.J. *et al.* (2000) Inulin and FOS feeding modify colonic mucosal bacteria in vivo. Site internet :
<https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridgecore/content/view/S0007114502000880> (Article consulté le 26/09/16)
138. Stone-Dorshow T. *et al.* (1987) Gaseous response to ingestion of a poorly absorbed fructooligosaccharide sweetener. (Am. J. Clin. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
139. Bouhnik Y. *et al.* (1999) Short-chain fructo-oligosaccharide administration dose-dependently increases fecal bifidobacteria in healthy humans (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
140. Moro G. *et al.* (2002) Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula-fed term infants (J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
141. Hunter J.O. *et al.* (1999) Controlled trial of oligofructose in the management of irritable bowel syndrome (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
142. Teuri U. *et al.* (1999) Fructooligosaccharides and lactulose cause more symptoms in lactose maldigesters and subjects with pseudohypolactasia than in control lactose digesters (Am. J. Clin. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
143. McRorie JC *et al.* (2016) Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber (J. Acad. Nutr. Diet. – Article consulté sur Pubmed)
144. Cummings J.H. *et al.* (2001) A study of fructo-oligosaccharides in the prevention of traveller's diarrhoea (Aliment Pharmacol Ther – Article consulté sur Pubmed)
145. Cherbut C. *et al.* (2003) The prebiotic characteristics of fructooligosaccharides are necessary for reduction of TNBS-induced colitis in rats (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
146. Welters CF. *et al.* (2002) Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of puch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis (Dis Colon Rectum – Article consulté sur Pubmed)
147. Marteau P. *et al.* (2001) Probiotiques et prébiotiques : point de vue d'une équipe de cliniciens-chercheurs (L'information diététique)
148. Picaud JC. Nurturing the child. (Acta paediatrica)
149. Krebs NF. (2000) Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
150. Prasad AS. (2009) Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation (Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care – Article consulté sur Pubmed)
151. Wintergerst ES. *et al.* (2007) Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function (Br. J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
152. Maggini S. *et al.* (2007) Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses (Br. J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
153. Guarino A. *et al.* (2009) Colon in acute intestinal infection (J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr – Article consulté sur Pubmed)

154. Lazzerini M. *et al.* (2008) Oral zinc for treating diarrhoea in children (Cochrane Database – Article consulté sur Pubmed)
155. Swaminathan (2003) Magnesium metabolism and its disorders (Journal List – Article consulté sur PMC)
156. Site internet : <http://academie-medicale-montaigne.e-monsite.com>
Le magnésium (2013) Dossier scientifique rédigé par l'académie médicale Montaigne
157. Classen HG. (1984) Magnesium and potassium deprivation and supplementation in animals and man: aspects in view of intestinal absorption (Magnesium – Article consulté sur Pubmed)
158. IEDM, lettre scientifique : Le magnésium
159. Feske S. *et al.* (2012) Ion channels and transporters in lymphocyte function and immunity (Nat. Rev. Immunol. – Article consulté sur Pubmed)
160. Li FY. *et al.* (2011) Second messenger role for Mg²⁺ revealed by human T-cell immunodeficiency (Nature – Article consulté sur Pubmed)
161. Badran A. *et al.* (2009) Les sels de magnésium oraux (Nutrition clinique et métabolisme)
162. Deschamps V. *et al.* (2005) Évolution des apports en nutriments dans l'étude SU.VI.MAX (1995-2002) (Cahiers de nutrition et de diététique)
163. Berthelot A. (2004) Le magnésium (Editions Montrouge)
164. Park C.H. *et al.* (2014) The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia : a systematic review and meta-analysis (Pubmed)
165. Bai JP. *et al.* (2012) Modeling and simulation of the effect of proton pump inhibitors on magnesium homeostasis (PLoS One – Article consulté sur Pubmed)
166. Nijenhuis T. *et al.* (2005) Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia (The journal of Clinical investigation – article consulté sur PMC)
167. Durlach J. *et al.* (1984) Spectulations on hormonal controls of magnesium homeostasis : a hypothesis (Article consulté sur Pubmed)
168. Durlach J. *et al.* (2000) Le Magnesium en biologie et en médecine (Article consulté sur EMInter)
169. Badran A *et al.* Les sels de magnésium oraux (2009) (Nutrition clinique et métabolisme)
170. Curtay J-P. (1999) Le stress et la prévention de ses conséquences (La nutrithérapie, bases scientifiques et pratique médicale. Boiron Lyon)
171. Dillon J.C. La taurine (1991) Cahier de nutrition et de diététique
172. Panigrahi P. *et al.* (1997) Role of glutamine in bacterial transcytosis and epithelial cell injury (JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
173. Foitzik T. *et al.* (1999) Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models with impaired gut barrier (Int. J. Colorectal Dis - Article consulté sur Pubmed)
174. Radhakrishna R. *et al.* (2011) Role of glutamine in protection of intestinal epithelial tight junctions (J. Epithel Biol. Pharmacol. – Article consulté sur PMC)
175. Akobeng AK *et al.* (2000) Double-blind randomized controlled trial of glutamine enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease (J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
176. Lavoisier (1999) Science des aliments (Edition Tec et Toc)

177. Gibson PR. *et al.* (1992) Contrasting effects of butyrate on differentiation of neoplastic and non neoplastic colonic epithelial cells (Article consulté sur Journal of gastroenterology and hepatology)
178. Kripke SA. *et al.* (1989) Stimulation of intestinal mucosal growth withintracolonic infusion of short-chain fatty acids (JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
179. Scheppach W. *et al.* (1992) Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro (JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
180. MacDonald R S. (2000) The role of zinc in growth and cell proliferation (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
181. Finamore A. *et al.* (2008) Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
182. Rodriguez P. *et al.* (1996) Intestinal paracellular permeability during malnutrition in guinea pigs: effect of high dietary zinc (Gut – Article consulté sur Pubmed)
183. Ulluwishewa D. *et al.* (2011) Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
184. Drouault-Holowacz S. *et al.* (2006) Anti-inflammatory potential of the probiotic dietary supplement Lactibiane Tolerance: in vitro and in vivo considerations (Clin Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
185. Howard MD. *et al.* (1995) Effects of dietary supplementation with fructooligosaccharides on colonic microbiota populations and epithelial cell proliferation in neonatal pigs (Article consulté sur Pubmed Journals)
186. Meijer HP. *et al.* (2000) Enteral inulin does not affect epithelial gene expression and cell turnover within the ileoanal pouch (Dis Colon Rectum – Article consulté sur Pubmed)
187. Hoebler C. *et al.* (2002) Effet de la fermentation des fructo-oligosaccharides sur la distribution des mucines et l'épaisseur du gel de mucus (Article consulté sur Nutra News)
188. Site de l'ANSES :
[https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om %C3 %A9ga-3](https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om-%C3%A9ga-3) (Article consulté le 01/09/16)
189. Cabré E. *et al.* (2012) Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease (World J. Gastroenterol. – Article consulté sur Pubmed)
190. Calder P. (1997) n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease (Ann. Nutr. Metab. – Article consulté sur Pubmed)
191. Simopoulos AP. (2002) Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases (J. Am. Coll. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
192. Site internet de l'ANSES :
[https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om %C3 %A9ga-3](https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om-%C3%A9ga-3) (Article consulté le 01/09/16)
193. Site internet Therascience :
<http://www.therascience.com/ins-qu-est-ce-que-le-stress-oxydant-261.htm>
(Article consulté le 02/09/16)
194. Defraigne JO. (2008) Stress oxydant et antioxydants (Rev. Med. Liège)
195. Precourt LP. (2012) Rôles et régulation des enzymes antioxydantes paraoxonases au niveau intestinal et implication dans les maladies inflammatoires de l'intestin (Thèse, Université de Montréal)

196. Site internet : <http://www.votrepharmacie.be/index.html> (Article consulté le 02/09/16)
197. Wintergerst ES. *et al.* (2007) Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function (Br. J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
198. Powell SR. (2000) The antioxidant properties of zinc (J. Nutr. – Article consulté sur Pubmed)
199. McCord JM. (1969) Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemoglobin (hemocuprein) (J. Biol. Chem. – Article consulté sur Pubmed)
200. Lettre scientifique IEDM : les effets remarquables et synergiques du manganèse, cuivre, vitamine C et flavonoïdes d'agrumes
201. Site internet :
<http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-nutriments/manganese/quest-ce-que-cest> (Article consulté le 02/09/16)
202. Bairoch A. (2000) The enzyme database in 2000 (Nucleic Acids Res. – Article consulté sur Pubmed)
203. Badran A. *et al.* Les sels de magnésium oraux (2009) (Nutrition clinique et métabolisme)
204. Yoshikawa T. *et al.* (2000) Free radicals in chemistry (Biology and Medicine - Editions Oica International)
205. Winckler L. (2005) Nouveaux regards sur la vision : enjeux, recherches, perspectives (Editions CLM)
206. Yoshikawa T. *et al.* (2000) Free radicals in chemistry (Biology and Medicine - Editions Oica International)
207. Wintergerst ES. *et al.* (2006) Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions (Ann. Nutr. Metab. – Article consulté sur Pubmed)
208. Chandan K. (2006) Tocotrienols : vitamine E beyond tocopherols (Life sciences)
209. Site internet :
http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2003_147_5_02.pdf (Article consulté le 25/08/16)
210. (1998) Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (Institute of Medicine)
211. Thomas J. (2006) La migraine, la comprendre et la guérir définitivement (Editions Broché)
212. Site internet de l'IEDM :
<http://www.iedm.asso.fr/Le-deroulement-d-une-consultation> (Article consulté le 12/05/16)
213. Site internet Nutergia : <http://www.nutergia.com/> (Article consulté le 02/01/16)
214. Site internet de l'IEDM : <http://www.iedm.asso.fr/Questionnaires-et-dosages> (Article consulté le 16/10/16)
215. Berthelot L. et Warnet L. (2015) Les secrets de l'intestin, filtre de notre corps (Editions : Albin Michel)
216. Site internet :
<http://www.santemagazine.fr/micronutrition-approche-complementaire-30306.html> (Article consulté le 12.05.16)
217. Site de l'IEDM : <http://www.iedm.asso.fr/Le-questionnaire-de-vulnerabilite> (Article consulté le 12/05/16)
218. Site internet Pileje :
<http://www.pileje-micronutrition.fr/besoinsnutritionnels/micronutrition/bilan-biologique> (Article consulté le 18/10/16)

219. Olympia D. *et al.* (2014) Risques rénaux des compléments alimentaires : une cause ignorée (Revue médicale Suisse)
220. Jaako Mursu *et al.* (2011) Dietary supplements and mortality in older women: the Iowa Women's Health Study (Journal List – Article consulté sur PMC)
221. Leitzmann M. *et al.* (2002) Zinc supplement use and risk of prostate cancer (Journal of the national cancer institute)
222. Mae-Wan Ho (2005) No Biosecurity without Biosafety (Institut I-SIS – Article consulté le 10/10/16 sur le site internet:
<http://www.i-sis.org.uk/BiosecurityBiosafety.php>)
223. Site internet :
<http://www.chambon.ac-versailles.fr/science/sante/stress/mg/metab.htm>
(Article consulté le 18/10/16)
224. Palangier N. (2012) Chlorure de magnésium : un concentré de bienfaits (Editions : Eyrolles)
225. Hallberg L *et al.* Calcium et l'absorption du fer (1991) (European Journal of clinical nutrition)
226. Lonnerdahl B. La biodisponibilité du cuivre (American Journal of clinical nutrition)
227. Chambellan C. *et al.* (2007) Hypercalcémie majeure secondaire à une intoxication par la vitamine D (Archives de Pédiatrie)
228. Berthelot A. *et al.* (2004) Le magnésium (John Libbey)
229. Bauman WA. (2000) Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin (Diabetes Care – Article consulté sur Pubmed)
230. Site internet du Ministère des affaires sociales et de la santé :
<http://www.sante.gouv.fr/questions-reponses-sur-les-complements-alimentaires.html> (Article consulté le 13/05/16)
231. Site internet de l'ANSES :
<https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires> (Article consulté le 13/04/16)
232. Site internet du Ministère des affaires sociales et de la santé :
<http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires> (Article consulté le 13/05/16)
233. Site internet Legifrance :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id> (Article consulté le 13/10/16)

SERMENT DE GALIEN



UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTÉ

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Serment de Galien

En présence des Maîtres de l'Université, représentant l'Ordre des Pharmaciens, je promets et je jure :

D'être fidèle dans l'exercice de la Pharmacie aux lois de l'Honneur, de la Probité et du désintéressement ;

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la Santé Publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le Malade et sa dignité humaine ;

De ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon Art et de rester digne de leurs enseignements.

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

Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : Bigo

Prénom : Mathilde

Titre de la thèse : La micronutrition dans le traitement des troubles digestifs – rôles et conseils du pharmacien d'officine.

Mots-clés : appareil digestif - compléments alimentaires - hyperperméabilité intestinale - immunité - intestin - micronutriments - micronutrition - minéraux - nutrivigilance - prébiotiques - probiotiques - synbiotiques - vitamines

Résumé : A l'heure d'aujourd'hui, les aliments consommés par la population générale sont pauvres sur le plan micronutritionnel. Il est prouvé que nos habitudes alimentaires engendrent des dysfonctionnements au niveau de notre système digestif. On entend souvent dire que l'intestin est le « second cerveau » puisqu'il communique de manière étroite avec le système nerveux central. Il y aurait également un lien entre déséquilibre du microbiote intestinal et certains troubles tels que les allergies, les migraines, les problèmes articulaires, les maladies auto-immunes, etc. L'intestin grêle est un acteur principal de la micronutrition car c'est à ce niveau que s'effectue l'absorption des nutriments. C'est également un organe de défense contre les agents pathogènes. Notre équilibre digestif dépend de celui de notre trépied intestinal constitué de trois piliers interdépendants : le système immunitaire intestinal, la flore intestinale et la muqueuse intestinale.

La micronutrition est un domaine récent qui s'intéresse aux micronutriments indispensables à notre maintien en bonne santé. Elle fait le lien entre santé, prévention et alimentation. Celle-ci a pour but d'adapter les besoins en micronutriments du patient à travers une alimentation diversifiée, associée éventuellement à une complémentation individualisée. Le pharmacien d'officine formé à la micronutrition met en avant une individualisation de la prise en charge. Il propose des corrections des habitudes alimentaires en apportant des conseils alimentaires et si nécessaire en faisant appel à une complémentation micronutritionnelle.

Membres du jury :

Président : Monsieur Emmanuel Hermann, Maître de Conférences en Immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur : Monsieur Thierry Hennebelle, Professeur de Pharmacognosie à la faculté de pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Madame Christelle Petitpré, Pharmacien officinal titulaire de la Pharmacie de la République à Armentières.