

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

**Soutenue publiquement le 19 décembre 2019
Par M. Jean Dequidt**

**Impact du mode de vie occidental sur le diabète : rôle de la
perméabilité intestinale**

Membres du jury :

Président : M. Emmanuel Hermann, Maître de Conférences Universitaire,
Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Directeur de thèse : Mme Lydia Nikasinovic, Maître de Conférences Universitaire,
Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) : M. Eric Fouquet, Docteur en pharmacie à Wattrelos

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	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
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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. 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.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. 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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. 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
M.	DHIFLI	Wajdi	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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
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
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - 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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

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

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu dans la réalisation de cette thèse.

Aux membres de mon jury :

A Mme Lydia Nikasinovic, en tant que Directrice de thèse, qui a accepté de me suivre et m'épauler dans ce travail. Sa disponibilité et ses nombreux conseils m'ont été précieux. La qualité de nos échanges m'ont permis de progresser et finaliser ce travail.

A M. Emmanuel Hermann, dont j'ai apprécié l'enseignement et qui a accepté de présider ce jury.

A M. Eric Fouquet, qui tient une place importante dans mon parcours, avec son soutien, sa confiance et toute la pédagogie dont il a su faire preuve lors de mon stage de fin d'études passé dans son officine. Il m'a transmis son savoir être et son savoir-faire.

A mes différents collègues pour leurs encouragements et leurs idées inspirantes dans le choix de mon sujet.

Au Dr Olivier Cuvelier qui m'a orienté et conseillé dans mes recherches.

A ma famille, pour son soutien quotidien et son affection. Une pensée particulière pour mon grand père pharmacien, passionné par son métier.

A mes amis, avec qui, pour certains j'ai travaillé et échangé tout au long de mes études et aux autres qui ont embelli mes années d'études.

A tous les autres qui se reconnaitront.

Table des Matières

Introduction	13
I. Généralités sur l'écosystème intestinal	14
I.1. Intestin et perméabilité intestinale	14
I.1.1 - Cellules de la muqueuse intestinale.....	14
I.1.2 - Jonctions serrées	16
I.1.3 - Fonction de barrière.....	17
I.2. Microbiote intestinal	17
I.2.1 – Définition	17
I.2.2 – Composition du microbiote dans le tube digestif.....	17
I.2.3 – Rôles du microbiote intestinal	19
I.2.4 – Implémentation et évolution au cours de la vie	20
I.2.5 – Facteurs influençant le microbiote intestinal.....	21
I.3. Communication hôte - bactérie	22
I.3.1 – Anatomie de l'axe intestin – cerveau	22
I.3.2 – Rôles de l'axe.....	24
I.3.3 - Conséquence si la communication est perturbée	28
I.4 – Hyperperméabilité intestinale	28
I.4.1 - Généralités	28
I.4.2 – Conséquences liées à l'hyperperméabilité intestinale.....	30
I.4.3 - Diagnostic	31
I.4.4 - Prévention et traitement de l'hyperperméabilité intestinale	34
II. Lien entre diabète et hyperperméabilité	37
II.1. Généralités sur le diabète.....	37
II.1.1 - Définition.....	37
II.1.2. - Complications.....	41
II.1.3 - Stratégie thérapeutique.....	42
II.2 – Impact de l'hyperperméabilité intestinale sur le diabète : bilan des connaissances	45
II.2.1 - Méthode de sélection des articles	45
II.2.1 - Etudes in vivo.....	45
II.2.2 – Etudes chez l'homme	45
II.2.3 – Hypothèses mécanistiques suggérées par les études	53
II.3 – Rôle du mode de vie dans la relation hyperperméabilité intestinale/ diabète.....	55
II.3.1 - Mode de vie.....	55
II.3.2 - Xénobiotiques.....	57
II.3.3 - Comorbidités	59
III. Prévention et prise en charge symptomatique de l'hyperperméabilité intestinale : conseils à l'officine.....	61
III.1 - Approche par l'alimentation	61
III.1.1 - Régime alimentaire et aliments utiles.....	61
III.1.2 – Prébiotiques.....	63
III.2 - Approche par les compléments alimentaires.....	64
III.2.1 – Probiotiques.....	64
III.2.2 - Oligo-éléments & minéraux	65

III.2.3 - Vitamines.....	65
III.2.4 – Graisses insaturées, mono-insaturées ou poly-insaturées.....	66
III.2.5 - Glutamine	67
III.2.6 – Butyrate	67
III.3 - Approche allopathique	67
III.3.1 - L'acide chlorhydrique sous forme de bétaine HCl	67
III.3.2 – Les antispasmodiques	68
III.3.3 – Les antispasmodiques associés à un pansement digestif ou à du charbon	68
III.3.4 – Les pansements digestifs et les adsorbants	68
III.4 - Autres approches.....	68
III.4.1 - Homéopathie	68
III.4.2 – Phytothérapie et aromathérapie	69
Conclusion.....	71
Références bibliographiques	72
Annexes	81

Liste des Figures

Figure 1 : Différents types de cellule de l'intestin (2)	15
Figure 2 : Schéma d'une jonction serrée.....	16
Figure 3 : Composition et concentration des espèces microbiennes dominantes dans les différentes régions du tractus gastro-intestinal (6)	18
Figure 4 : Organisation neuronale de l'axe cerveau-intestin montrant la communication bidirectionnelle entre le système nerveux central et le système nerveux entérique	23
Figure 5 : Régulation homéostatique de la prise alimentaire, sites d'action des principales hormones (32)	25
Figure 6 : Réflexe péristaltique (26)	26
Figure 7 : Perturbation de la fonction de barrière des cellules intestinales après ingestion de gluten (39)	30
Figure 8 : Exemple de coproscreen avec étude de la flore bactérienne aéro- et anaérobie et la flore fongique (43)	32
Figure 9 : Taux d'incidence du diabète de type 1 en France chez les enfants, par région, 2013-2015	38
Figure 10 : Structure moléculaire de l'insuline et de ses analogues (68).....	40
Figure 11 : Expression de l'occludine en fonction du type de SII et de l'intensité de la douleur abdominale évaluée sur une échelle visuelle analogique (EVA) (101).....	59
Figure 12 : Exemples d'aliments riches en fibres (108).....	64

Liste des tableaux

Tableau I. Aspects méthodologiques et principaux résultats des études <i>in vivo</i>	46
Tableau I. Aspects méthodologiques et principaux résultats des études <i>in vivo</i> (suite)	47
Tableau II : Aspects méthodologiques et principaux résultats des études chez l'homme	48
Tableau II : Aspects méthodologiques et principaux résultats des études chez l'homme (suite)	49
Tableau II : Aspects méthodologiques et principaux résultats des études chez l'homme (suite)	50
Tableau II : Aspects méthodologiques et principaux résultats des études chez l'homme (suite)	51
Tableau II : Aspects méthodologiques et principaux résultats des études chez l'homme (suite)	52

Liste des abréviations

AGE = produits de glycation avancés
ARC = noyau arqué
AgRP = Agouti-related peptide
AUC = Aire sous la courbe
DAO = Diamine oxidase
DT1 = Diabète de type 1
DT2 = Diabète de type 2
FISH = Fluorescent In Situ Hybridization
FOS = Fructo OligoSaccharides
GALT = Gut Associated Lymphoid Tissue
GOS = Galacto OligoSaccharides
HFD = High Fat Diet
IgA = Immunoglobuline A
IC = Intervalle de confiance
iFABP = intestinal fatty acid binding protein
IL = Interleukine
LA/MA = Lactulose/Mannitol
LBP = Lipoprotein Binding Protein
LPS = Lipopolysaccharides
MAIT = Mucosal Associated Invariant T Cells
MICI = Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
M.O.U = Métabolites Organiques Urinaires
NF- κ B = Nuclear factor kappa B
NPY = Neuropeptide Y
OGM = Organismes Génétiquement Modifiés
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
PAMP = Pathogen associated molecular patterns
PNNS = Plan National Nutrition Santé
PRS = Permeability Risk Score
SII = Syndrome de l'Intestin Irritable
SNA = Système Nerveux Autonome
SNC = Système Nerveux Central
SNE = Système Nerveux Entérique
Tjs = Tight junctions
TLR = Toll Like Receptors
TNF α = Tumor Necrosis Factor
VMH = aire hypothalamique ventromédiane
ZO = Zonula Occludens

Introduction

Le diabète est une pathologie dont la prévalence augmente d'année en année, on parle d'épidémie du diabète. Cette augmentation s'explique, en partie, par l'évolution du mode de vie actuelle qui a été associé à l'incidence et la prévalence des deux types de diabète. Pour pouvoir prendre en charge et prévenir cette pathologie il est donc essentiel de bien les identifier et de connaître les « patterns » physiopathologique et étiologique. De plus en plus d'études mettent en avant l'implication de la perméabilité intestinale dans le diabète, type 1 et 2 confondus. L'intestin est une partie du tube digestif en contact avec de nombreux allergènes, sa perméabilité a donc une grande importance. L'intestin doit être capable d'absorber les nutriments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme tout en repoussant les diverses agressions de l'extérieur. Pour assurer cette étanchéité, différents acteurs entrent en jeu : les centaines de milliards de bactéries qui composent l'intestin, ou microbiote intestinal, les jonctions serrées de la muqueuse intestinale, qui scellent les cellules entre elles, ainsi que l'inflammation et le système immunitaire qui jouent sur l'efficacité de ces jonctions.

L'objectif de cette thèse est donc de faire un état des connaissances actuelles sur les liens existant entre le mode de vie occidentale, la perméabilité intestinale et le diabète, et d'identifier les facteurs de risque accessibles à un changement de comportement afin de mieux conseiller le patient à l'officine.

Dans un premier temps, les différentes généralités à propos de l'écosystème intestinal seront présentées en revenant sur sa composition, sa manière de fonctionner, le microbiote et enfin la façon dont il communique avec le cerveau. Pour conclure la première partie, sera expliqué de manière plus approfondie le phénomène d'hyperperméabilité intestinale qui est à l'origine de nombreux maux. Dans une deuxième partie, le diabète, sa physiopathologie et sa prise en charge seront développés ainsi que le lien avec la perméabilité intestinale. Plusieurs articles originaux seront analysés de façon approfondie pour tenter d'en tirer des conclusions, encore hypothétiques, sur ce lien. Enfin, dans une troisième partie les conseils pouvant être mis en pratique à l'officine directement en lien avec le mode de vie actuel et son impact sur notre intestin seront abordés.

I. Généralités sur l'écosystème intestinal

I.1. Intestin et perméabilité intestinale

Le tube digestif commence avec la bouche et se termine avec le rectum entre les deux se trouvent plusieurs organes dont l'intestin. Le tube digestif a notamment pour rôle la digestion réduisant les aliments en petits fragments absorbables, tout en neutralisant leur identité antigénique. Après le passage par la bouche et l'estomac, les aliments arrivent à l'intestin sous forme modifiée. Une fois au niveau de l'intestin, les aliments sont transformés en petites particules par les enzymes pancréatiques et la bile.

En résumé, le tube digestif dégrade les aliments en petites molécules, absorbe les molécules nutritives (sucres, graisses, acides aminés, vitamines, minéraux...) et empêche la pénétration des micro-organismes (bactéries, virus...) des macromolécules (protéines) et des substances toxiques (pesticides, xénoestrogènes...).

Pour pouvoir exercer ses fonctions, l'intestin se doit d'être perméable, les arrivées extérieures d'aliments vont être prises en charge par l'organisme pour absorber les nutriments mais également protéger l'organisme du passage excessif d'antigènes alimentaires ou bactériens. On parle donc de barrière intestinale sélective. La perméabilité de cette barrière est augmentée dans les phases actives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Cette augmentation pourrait permettre le passage d'endotoxines bactériennes et entraîne l'inflammation.

L'alimentation a un lien direct avec la perméabilité, notamment la consommation de lipides qui pourrait l'augmenter. Des mesures via l'excrétion urinaire de traceurs inertes absorbés oralement le prouvent (1).

I.1.1 - Cellules de la muqueuse intestinale

La structure de l'intestin est optimisée de façon à avoir une très importante surface de contact, celui-ci mesure de 6 à 7 mètres et est formé de nombreux replis formant des vagues successives. L'intestin est fait de deux parties : l'intestin grêle et le gros intestin. Ces deux parties sont, elles même, subdivisées en plusieurs parties :

- Le duodenum, le jujenum et l'ileon pour l'intestin grêle
- Le caecum, le colon et le rectum pour le gros intestin

Contrairement aux autres barrières de notre corps, la muqueuse intestinale est composée d'une seule couche cellulaire les entérocytes pour l'intestin grêle et les colonocytes pour le colon. Son renouvellement est assuré tous les jours et demi et sa faible épaisseur (0,025 mm) en fait l'interface la plus vulnérable aux agressions du milieu extérieur.

Le colon digère tout ce qui ne l'a pas été à la sortie de l'intestin grêle, notamment les sucres indigestibles et des protéines alimentaires ou endogènes et réabsorbe de grandes quantités d'eau, des

électrolytes, des vitamines (K, B5, Biotine...) et des sels biliaires. Il évacue les déchets et les toxines. La structure histologique de la muqueuse intestinale est présentée figure 1.

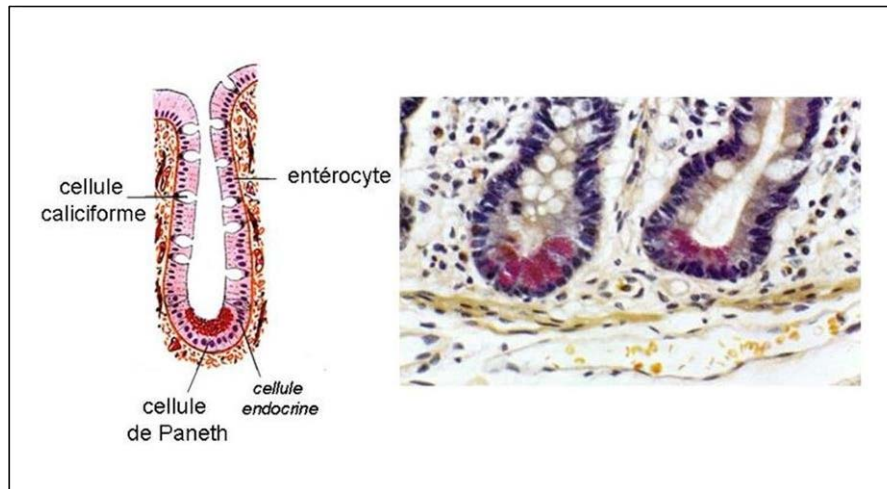


Figure 1 : Différents types de cellule de l'intestin (2)

Les cellules épithéliales (entérocytes ou colonocytes)

Ce sont les cellules les plus répandues de la muqueuse intestinale. En plus de leur grande capacité d'absorption des nutriments elles interviennent dans des fonctions très diverses. D'un point de vu immunitaire elles permettent d'identifier les antigènes bactériens via des récepteurs présents à leur surface appelés Toll-like Receptors (TLRs). Cela permet de distinguer de potentiels envahisseurs pathogènes des bactéries commensales.

Les autres fonctions des cellules épithéliales intestinales sont :

- Une fonction de barrière mécanique vis-à-vis du contenu de l'intestin
- La synthèse des immunoglobulines IgA, ce sont les anticorps chargés de la protection des muqueuses. Les IgA ne servent pas seulement à nous protéger contre les bactéries pathogènes, ils contrôlent aussi la prolifération des bactéries commensales et favorisent l'homéostasie du microbiote
- La production des peptides anti-microbiens appelés β défensines. Elles contribuent à éviter l'infection de la muqueuse alors que celle-ci fait face à une agression microbienne permanente. Il s'agit d'un mécanisme majeur de l'immunité innée
- La production également d'une série de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine IL-6, la 7 IL-7, la 8 IL-8 et le TNF α . Certains constituent de puissant de facteurs de régulation pour les lymphocytes de la muqueuse intestinal en particulier IL-7 (3)

Les cellules caliciformes à mucus

Elles produisent une couche de mucus qui protège le côlon. La quantité et la qualité du mucus sont fortement influencées par les espèces bactériennes. Certaines stimulent la production de mucus

(choléra, listériose) tandis que d'autres comme *Helicobacter pylori*, la bactérie responsable des ulcérations gastriques, diminuent la production de mucus et amoindrissent les défenses.

Les cellules de Paneth

Les cellules de Paneth sont facilement reconnaissables à leur grande taille, encore assez abondantes au niveau du caecum mais peu nombreuses dans la muqueuse colique. Elles déchargent dans la lumière intestinale, en réponse aux antigènes bactériens, des peptides anti-microbiens, et elles régulent l'angiogenèse intestinale sous l'influence des bactéries intestinales. L'activité des cellules de Paneth est directement stimulée par les lipopolysaccharides présents dans la membrane externe des bactéries gram négatifs.

I.1.2 - Jonctions serrées

Les jonctions serrées ou Tight Junctions (TJs) assurent la cohésion et la solidité de la barrière intestinale et colique en s'intercalant entre les cellules épithéliales. Elles assurent la régulation du passage des ions (chlore, sodium, potassium...), des nutriments et de l'eau (flux paracellulaire). Ce sont des structures dynamiques, elles s'ouvrent et se ferment en réponse à divers stimuli comme signal neuronal, médiateurs inflammatoires ou encore agent bactérien.

Elles sont constituées d'une multitude de protéines (environ 50) comme les occludines, les tricellulines, les claudines et les protéines JAM (junction adhesion molecule) qui ensemble, constituent la barrière entre 2 cellules, en reliant les filaments d'actine des deux cellules voisines (figure 2).

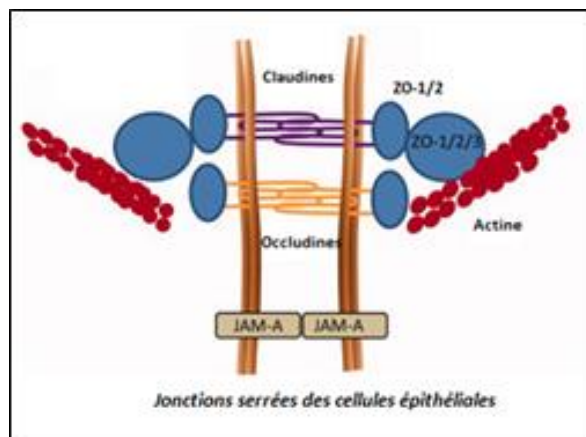


Figure 2 : Schéma d'une jonction serrée

ZO-1/2 = zonula occludens = protéines d'ancrage de la jonction serrée sur la cellule

Ces protéines peuvent être désassemblées par une autre protéine produite par les cellules épithéliales, la zonuline, qui ressemble à la toxine produite par le vibrion cholérique et qui ouvre l'espace paracellulaire. Elle est sécrétée par les cellules épithéliales de l'intestin grêle, au niveau du jejunum et de l'iléon distal mais pas au niveau du côlon. De nombreux facteurs environnementaux et nutritionnels stimulent la production de zonuline. Parmi ceux connus aujourd'hui, les pesticides et dans notre

alimentation quotidienne, le blé, avec sa protéine allergisante contenue dans le gluten, la gliadine. Il est prouvé que des bactéries intestinales, les entérobactéries provoquent la libération accrue de zonuline (4).

Il y a deux possibilités pour traverser le feuillet de cellules qui constitue l'épithélium soit la voie cellulaire, ou transcellulaire, soit la voie paracellulaire c'est-à-dire entre les cellules. Le flux cellulaire/transcellulaire est une diffusion passive à travers les cellules intestinales au moyen de protéines de transport : MDR-1, OCTN-1 et OCTN-2. Le flux paracellulaire est régulé par les TJs cette perméabilité est sélective en prenant compte de la nature ou la taille des particules. Si les TJs sont défectueuses par conséquent la perméabilité sera modifiée. Ainsi plusieurs études ont montré que lorsque les cellules épithéliales sont saturées, la structure des TJs se modifie pour permettre une augmentation du passage paracellulaire de l'eau et des nutriments.

La muqueuse intestinale (grêle et colon) exerce donc sa fonction de barrière par deux voies complémentaires grâce à un flux cellulaire ou transcellulaire et un flux paracellulaire.

I.1.3 - Fonction de barrière

La fonction de barrière de l'intestin est régulée par la perméabilité intestinale. La muqueuse intestinale subit de nombreuses agressions et n'est autre qu'une interface entre notre corps et le milieu extérieur. Cette fonction permet au contenu luminal indésirable de l'intestin d'être confiné tout en préservant la capacité d'absorber les nutriments, elle empêche donc une translocation incontrôlée de molécules pro-inflammatoires telles que des micro-organismes, toxines ou encore antigènes.

I.2. Microbiote intestinal

I.2.1 – Définition

Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes qui peuplent la partie basse de notre tube digestif. Ces micro-organismes sont responsables de nombreuses fonctions essentielles au maintien de la santé.

I.2.2 – Composition du microbiote dans le tube digestif

Le microbiote varie tout au long de l'intestin. Après le passage de l'estomac à pH acide, l'oxygène se raréfie et la flore bactérienne augmente progressivement du duodénum à l'iléon, et passe d'espèces aérobie-anaérobies facultatives à des espèces anaérobies strictes.

Le microbiote intestinal est composé de trois populations de structure moléculaires différentes (5) :

- Les Archées : organismes constitués d'une cellule unique sans noyau ni organites intracellulaires
- Les Eucaryotes : micro-organismes dont les cellules contiennent un noyau et des structures entourées de membrane
- Les bactéries : population dominante, organismes unicellulaires sans noyau

La famille Archée est dominée par une espèce productrice de méthane et consommatrice d'hydrogène : *Methanobrevibacter smithii*.

Au total, ce sont plus de 100.000 milliards (10^{14}) de bactéries d'une masse de 1,5 à 2 kg, soit 10 fois le nombre de cellules eucaryotes de l'organisme, leur répartition est présentée dans la figure 3 où les valeurs affichées correspondent aux UFC/g de contenu luminal.

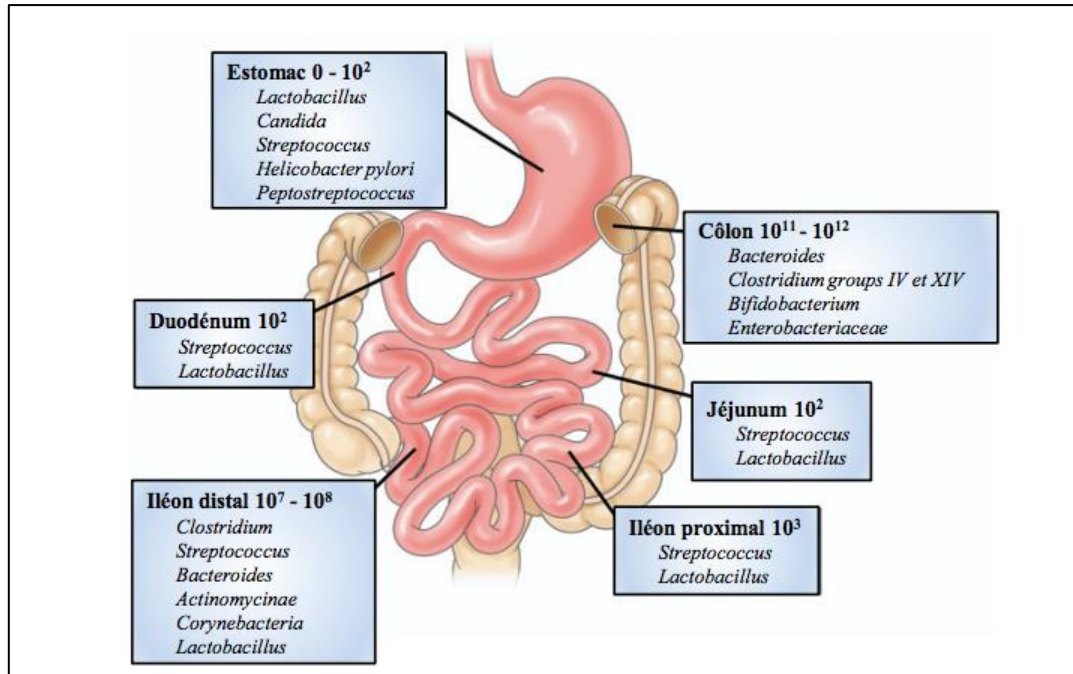


Figure 3 : Composition et concentration des espèces microbiennes dominantes dans les différentes régions du tractus gastro-intestinal (6)

Il y a 500 espèces bactériennes différentes appartenant à près de 90 genres différents qui ont colonisé cette niche écologique favorable à leur développement, c'est à dire caractérisée par une chaleur constante et une nourriture toujours abondante. La diversité des substrats, glucides non digestibles, protéines endogènes et cellules épithéliales, stérols, etc., dégradés et métabolisés par la flore, rend compte de la diversité des espèces bactériennes et de celle des métabolites qu'elles produisent.

On y retrouve principalement 5 familles également appelées phyla :

- *Firmicutes* (dont les genres bactériens suivants : *Clostridium*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus* ...)
- *Bactéroidetes*
- *Actinobacteriae*
- *Protéobacteriae*
- *Verrucomicrobiae*

Firmicutes et *Bactéroidetes* prédominent et représentent environ 95% du microbiote (respectivement 65% et 30%) mais ces proportions varient considérablement d'une personne à l'autre. Cependant il semblerait que chaque individu possède un microbiote fécal caractéristique dont la

composition est stable au cours du temps, notamment grâce à un effet protecteur du microbiote lui-même.

Ces micro-organismes représentent également une grande diversité génétique qui est estimée à 300.000 gènes, alors que notre organisme n'en comprend que 22.000. Enfin, le microbiote comporte aussi des virus, qui proviennent essentiellement des plantes (7).

I.2.3 – Rôles du microbiote intestinal

Selon les segments du tube digestifs le microbiote diffère dans sa composition et dans ses fonctions exercées. Au niveau du côlon, segment le plus riche en bactéries strictement anaérobies, de multiples fonctions bénéfiques sont assurées par le microbiote. L'un des principaux rôles du microbiote est l'effet barrière qui, comme son nom le suggère, est une protection contre les agents extérieurs. Les diverses autres fonctions sont les suivantes (8) :

- Métabolisme des fibres, des protéines non digérées dans l'intestin grêle, des glucides, des lipides et des gaz
- Synthèse des vitamines comme l'acide folique, la vitamine K et la biotine
- Renforcement de la production de mucus
- Rôle de maintenance (renouvellement de l'épithélium intestinal...)
- Modulation de la motricité du tube digestif
- Régulation de l'angiogenèse intestinale
- Défense de notre corps contre les micro-organismes pathogènes

La muqueuse intestinale, du fait de sa grande surface (plus de 300 m²), est en permanence exposée à de très grande quantité d'antigènes qu'ils soient d'origine bactérienne ou alimentaire, le microbiote joue un rôle prépondérant dans sa défense. Il existe un lien formel entre lui, la muqueuse intestinale et le système immunitaire, notamment par l'intermédiaire des TLR principaux acteurs du système immunitaire inné. Les TLR reconnaissent des signaux microbiens des bactéries pathogènes et non pathogènes et régulent les réactions inflammatoires via, entre autres, la voie *nuclear factor kappa* NF-k B (9).

Les altérations du microbiote modifient la perméabilité intestinale et donc par conséquent la translocation de fragments bactériens vers le sang qui amène à une inflammation qui détériorera l'homéostasie énergétique.

Le microbiote intestinal agit au niveau des systèmes immunitaires intestinal et périphérique : rôle d'activation, rôle de modulation des réponses spécifiques. La colonisation bactérienne progressive du tube digestif est essentielle pour établir un équilibre entre les Th2 et les autres types de lymphocytes (Th1 et Th3). Le microbiote intestinal joue un rôle dans l'acquisition de tolérance et par conséquent dans la prévention de l'allergie.

L'équilibre du microbiote résulte d'interactions microbiennes sous forme de compétitions pour les substrats nutritifs ou les sites d'adhérence et de modifications de l'environnement intestinal par des produits du métabolisme bactérien : pH, bactériocines, acides organiques etc.

Effet barrière

Le microbiote exerce un effet barrière protégeant des pathogènes présents dans l'intestin. Cela se vérifie en observant la fréquence des infections d'origine intestinale, notamment celle à *Clostridium difficile*, suite à l'altération du microbiote par une antibiothérapie. Cet effet est une résistance à la colonisation par des bactéries extérieures, le microbiote a la capacité d'être très stable et d'éliminer les bactéries qui n'en font pas normalement partie.

L'effet barrière s'exerce grâce à la modulation de la sécrétion de mucus, la stimulation des défenses innées ou l'immuno-modulation avec renforcement des sécrétions de défensines ou immunoglobulines ou l'exclusion compétitive de micro-organisme entre eux (en consommant les mêmes substrats occupant les mêmes sites d'adhésion, ou sécrétant des métabolites)

Des études ont montré que cet effet barrière peut être renforcé par des micro-organismes thérapeutiques comme *Saccharomyces boulardii* par exemple qui diminue le risque de rechute de *C. difficile* (10).

Enfin, le maintien de l'intégrité des jonctions serrées par les bactéries a déjà été démontré, notamment par la famille des *Bacteroidetes*, ce maintien est assuré par un contrôle sur l'expression des gènes codant pour les protéines formant les jonctions serrées. A contrario d'autres familles de bactéries tel que la famille *Firmicutes* peuvent avoir un rôle néfaste (11,12).

I.2.4 – Implémentation et évolution au cours de la vie

Le microbiote va se constituer pendant la première année de la vie et il est fortement influencé par la flore vaginale de la mère au moment de l'accouchement.

Plusieurs facteurs exercent une influence sur la composition du microbiote intestinal : l'âge gestationnel, le mode d'accouchement : par voie vaginale ou par césarienne ainsi que l'environnement du lieu de naissance (13). Des données récentes font état d'un retard d'implantation des bactéries entériques notamment dû aux conditions d'hygiène de plus en plus strictes entourant les lieux d'accouchement dans les pays les plus développés. L'intestin du fœtus est stérile, mais pendant l'accouchement il est immédiatement colonisé par les bactéries de la mère et de l'environnement.

La présence de bactéries non pathogènes a été identifiée dans le liquide amniotique et le placenta, suggérant un échange entre la mère et le fœtus. L'influence de la composition du microbiote placentaire sur la survenue de certains paramètres néonataux ou maternels (poids de naissance, diabète gestationnel...) ou sur l'évolution de l'enfant (prise de poids après naissance prématurée) a été décrite. Ces données restent cependant encore à confirmer (14).

La variation du contenu lipidique de l'alimentation des femmes enceintes pourrait favoriser celle de la composition du microbiote intestinal de l'enfant à la naissance. Les sujets nés par césarienne et

ceux nés par voie basse présentent des microbiotes de compositions différentes au niveau oral, de la peau, du méconium... dans les 24 premières heures. Enfin, le microbiote présent au niveau du mamelon (au niveau de l'aréole) de la mère et dans son lait permet également aux enfants de développer un microbiote différent de celui des sujets nourris avec un lait infantile (forts taux de *Bifidobacteria* et *Lactobacillus* versus *Clostridiales* et protéobactéries) (15). Toutes ces différences persisteraient sur les premiers mois ou premières années de vie, et différentes études ont pu associer leur influence sur certains paramètres (risque d'asthme, prise de poids des enfants prématurés...).

Le microbiote vaginal est dominé par *Lactobacillus* (*Firmicutes*) et *Prevotella* (*Bactéroidetes*). Le nouveau-né qui naît par voie vaginale est donc colonisé par *Lactobacillus* et *Prevotella*. Mais s'il naît par césarienne son intestin est colonisé par la flore cutanée de la mère où prédominent *Staphylococcus* (*Firmicutes*), *Corynebacterium* (*actinobactérie*) et *Propionibacterium* spp (*actinobactérie*) et il conservera ce microbiote pendant plusieurs mois après sa naissance. L'enfant acquiert un microbiote proche de celui de l'adulte vers l'âge de deux ans (16).

Ces différences dans les compositions du microbiote peuvent avoir d'importantes implications dans le développement et la santé de l'enfant, en lui conférant notamment une plus grande vulnérabilité vis à vis de certains pathogènes et aux maladies atopiques (eczéma, asthme...).

Enfin, l'exposition pré- ou post- natale aux antibiotiques pourrait jouer un rôle déterminant sur la composition et la diversité du microbiote intestinal, selon différentes études épidémiologiques. Ces conclusions préliminaires doivent être confirmées (17).

Ce n'est que deux ans après cette première colonisation que le microbiote prendra sa composition adulte (16). Une fois celui-ci acquis il y aura peu de modification, cette stabilité s'explique par le phénomène de résilience bactérienne (18).

I.2.5 – Facteurs influençant le microbiote intestinal

La composition du microbiote est sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux.

I.2.5.1 – Alimentation

L'alimentation est le principal déterminant de la diversité du microbiote intestinal, et ce dès les premières années de la vie du nourrisson où elle influe sur la composition du microbiote et sur le développement de son cerveau. L'influence de l'alimentation par lait maternel est grande, le lait maternel contient de nombreux composants anti-microbiens ainsi que des facteurs de croissance stimulant le développement de la muqueuse intestinale. Les effets de l'allaitement sur le microbiote durent un temps considérable après la fin de celui-ci (19).

Le microbiote est également composé de virus dont l'ensemble est regroupé sous le nom de virome. Une étude de Minot *et al.* ont montré en 2011 que tout changement dans les habitudes alimentaires est suivi d'un changement dans la composition de ce virome (20).

Enfin, l'importance du régime alimentaire reste capitale tout au long de la vie, les aliments apportant les nutriments nécessaires aux bactéries pour qu'elles se développent, c'est ce que l'on appelle l'effet prébiotique. Ce sujet sera étudié avec plus de précision dans la partie III.

I.2.5.2 – Antibiotiques et infections bactériennes

Les infections bactériennes et les antibiotiques peuvent venir perturber plus ou moins durablement l'équilibre du microbiote. Quelle que soit la durée du traitement, la classe d'antibiotique utilisée et la posologie du traitement, une antibiothérapie déséquilibrera le microbiote, et ceci même par voie parentérale (21).

Certains éléments de notre propre organisme peuvent aussi influencer la composition de cette flore, en particulier l'abondance et la composition du mucus produit par les cellules épithéliales de la muqueuse colique qui nourrit les bactéries et leur permet d'assurer leur fonction de barrière contre les bactéries pathogènes car le microbiote est composé d'un certain nombre de micro-organismes pathogènes qui ne jouent pas un rôle délétère tant que l'individu est en forme mais lors d'un affaiblissement du système immunitaire ces bactéries dormantes peuvent alors devenir pathogènes pour l'organisme.

I.2.5.3 – Génétique

Des études menées chez les jumeaux montrent que le microbiote est partagé par les membres d'une même famille, bien qu'il existe un certain degré de diversité propre à chaque individu (22).

Une récente étude comparant le microbiote d'enfants du Burkina Faso (23) vivant en milieu rural à celui d'enfants italiens vivant en milieu urbain a retrouvé une forte abondance de *Bacteroidetes* dans le microbiote des enfants africains, montrant ainsi une adéquation entre la présence de bactéries capables de digérer les fibres et la capacité pour l'hôte à augmenter la quantité d'énergie fournie par l'alimentation.

I.3. Communication hôte - bactérie

I.3.1 – Anatomie de l'axe intestin – cerveau

L'axe cerveau-intestin est un système de communication bidirectionnel par lequel le cerveau module la fonction gastro-intestinale et par lequel la fonction intestinale est contrôlée par le cerveau. Des mécanismes neuraux, endocrines et immunologiques sont à la base d'interactions cérébrales de l'intestin. Il y a deux voies de communication entre le cerveau et l'intestin : le système nerveux autonome et les organes circumventriculaires.

I.3.1.1 - Système nerveux autonome

Le tube digestif est doué d'autonomie mais il communique avec notre cerveau par

l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA), représenté par les systèmes parasympathiques, en particulier le nerf vague et sympathique de l'innervation extrinsèque autonome. Ces deux systèmes ont une composante afférente prédominante et efférente. La balance sympatho-vagale est un reflet de cette communication (24). En 1921, John Langley a mis en évidence l'existence d'une troisième division du système nerveux autonome dans le tube digestif qui est le système nerveux entérique (SNE) dont les neurones sont intrinsèques au tube digestif (25).

Le SNE est réparti le long du tube digestif. Il est formé de plus de 100 millions de cellules nerveuses ou neurones tandis que le cerveau en contient une centaine de milliard, d'où le nom de second cerveau (26). Il constitue un circuit de réflexes nerveux, avec des fibres afférentes projetant vers les aires centrales ainsi que des fibres efférentes projetant vers les structures du tube digestif.

Du point de vue embryonnaire, les cellules nerveuses du SNE ont la même origine que celles du cerveau, c'est-à-dire la crête neurale. À un moment donné, elles s'en séparent et migrent vers le ventre pour former le système nerveux entérique. Le SNE est composé de deux plexus ganglionnaires, réseaux complexes formés par un ensemble de ganglions (figure 3) :

- Le plexus myentérique ou d'Auerbach
- Le plexus submuqueux ou de Meissner

La figure 4 schématise la communication cerveau-intestin, les récepteurs sensoriels de l'intestin innervent les plexus myentérique et submuqueux, et d'autres fibres nerveuses vont vers le cerveau pour communiquer sur l'état du tube digestif. Dans le sens inverse le cerveau innerve le tube digestif via les systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

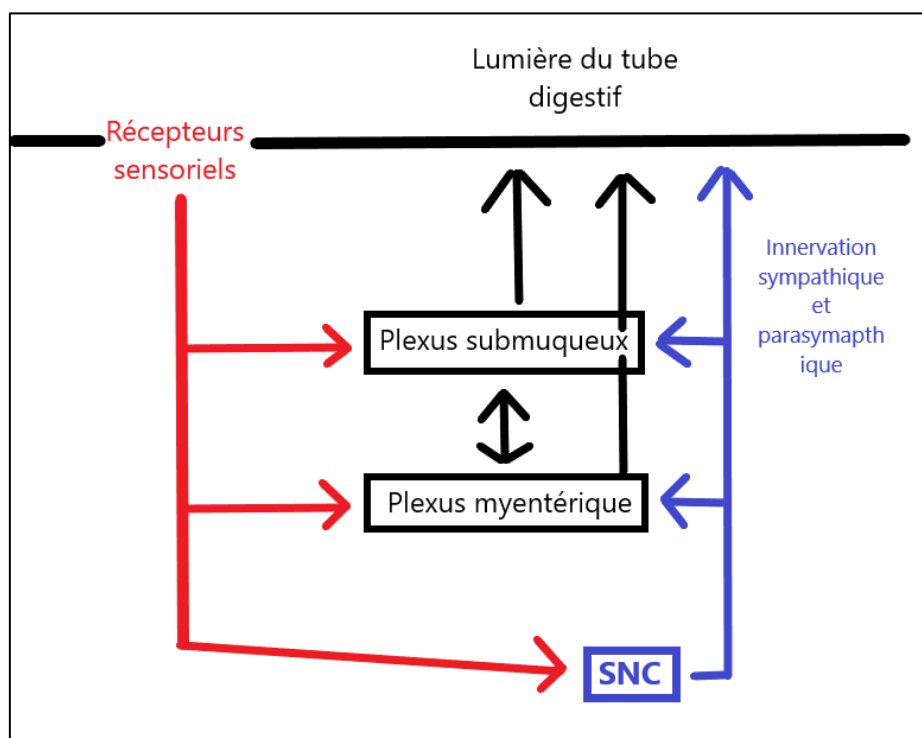


Figure 4 : Organisation neuronale de l'axe cerveau-intestin montrant la communication bidirectionnelle entre le système nerveux central et le système nerveux entérique

Ces deux plexus, même s'ils sont séparés, sont connectés pour que leurs activités soient coordonnées (26). Ils s'étendent sur toute la longueur du tube digestif, le plexus myentérique est le plus grand en taille, il est impliqué dans l'innervation motrice des couches musculaires longitudinales et circulaires ainsi que dans l'innervation sécrétomotrice de la muqueuse (27). Le plexus sous muqueux est retrouvé entre les muscles circulaires et la muqueuse intestinale essentiellement dans l'intestin grêle, et joue un rôle dans le contrôle des sécrétions et du flux sanguin.

Le cerveau est en permanence informé de l'environnement digestif grâce à la coopération du système hormonal et du système immunitaire, cela lui permet de réguler la prise alimentaire, la réponse au stress, aux émotions, à la douleur ainsi que les réactions immunitaires (28). Une vingtaine de neurotransmetteurs sont communs au cerveau principal dans le SNE tels que la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline, la sécrétine (29). Malgré cette coopération le SNE fonctionne de façon indépendante des autres centres nerveux. Le tube digestif possède une autonomie propre.

Les récepteurs sensitifs situés dans le tube digestif transmettent aux aires corticales les informations. Une fois l'intégration des signaux réalisée une réponse est générée pour moduler les fonctions du tube digestif.

I.3.1.2 - Organes circumventriculaires

Ce sont des organes qui réagissent au contenu du sang en interleukines ou encore en électrolytes. Cette réaction se fait via des neurones situés à leur proximité et plus précisément par la libération de prostaglandines. Les connexions existantes entre les neurones et l'hypothalamus permettent l'intégration de ce message périphérique, ce qui entraînera une réaction ayant pour but de préserver l'homéostasie (30).

L'intégration centrale des informations digestives se fait à trois niveaux, les organes circumventriculaires, la moelle épinière et le noyau du tractus solitaire. Ces informations seront intégrées par l'hypothalamus, le noyau du système limbique (région médiane et profonde du cerveau intervenant dans les émotions notamment) et les aires corticales.

I.3.2 – Rôles de l'axe

I.3.2.1 - Contrôle du comportement alimentaire (appétit)

La régulation du comportement alimentaire met en jeu, dès la phase anticipatoire, des hormones gastro-intestinales qui préparent l'organisme au challenge nutritionnel, puis, dès les nutriments ingérés, des hormones de satiété et d'adiposité qui régulent ensuite la quantité de nourriture à venir, la fin du repas (satiété) et les intervalles entre les repas. Ces signaux exercent également une action primordiale au niveau central en agissant sur des structures clés de l'hypothalamus et du tronc cérébral (figure 5).

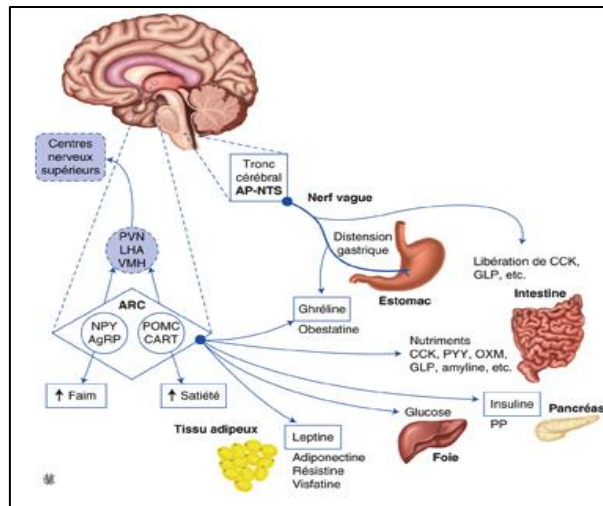


Figure 5 : Régulation homéostatique de la prise alimentaire, sites d'action des principales hormones (31)

AgRP : Agouti related peptide	ARC : noyau arqué
AP : area postrema	CART : cocaine and amphetamine related peptide
CCK : cholécystokinine	GLP-1 : glucagon-like peptide-1
LHA : aire hypothalamique latérale	NPY : neuropeptide Y
NTS : noyau du tractus solitaire	OXM : oxyntomoduline
PP : peptide polypancréatique	POMC : pro-opio-mélanocortine
PVN : noyau paraventriculaire hypothalamique	PYY : peptide YY
VMH : noyau ventromédian hypothalamique	

Deux aires de l'hypothalamus ont été identifiées comme directement liées à ce contrôle du comportement alimentaire :

- L'aire hypothalamique latérale qui est le centre de la faim
- L'aire hypothalamique ventromédiane (VMH) qui est le centre de la satiété

Des échanges régulés entre le cerveau et le système sanguin vont permettre à l'ARC d'intégrer les signaux périphériques informant sur le statut nutritionnel et l'adiposité. Au niveau de cet ARC se trouvent plusieurs neurones dont certains synthétisant deux acteurs de l'homéostasie énergétique : le neuropeptide Y (NPY) et l'Agouti-related peptide (AgRP) qui augmentent la prise alimentaire et active les mécanismes de sauvegarde de l'énergie et l' α -MSH (mélanocortine) qui a l'effet opposé. L'AgRP fonctionne comme antagoniste des récepteurs aux mélanocortines.

Le VMH contient des neurones qui protégeront le cerveau en empêchant tout déficit énergétique sévère, ces neurones détectent les concentrations de glucose et alerteront en cas de déficit (31).

I.3.2.2 - Contrôle du processus digestif (motricité, sécrétion...)

Au sein des deux plexus du SNE, les corps cellulaires sont regroupés en ganglions, et les prolongements cellulaires (axones et dendrites) assurent les interconnexions entre les neurones et les cellules effectrices. Les neurones sensitifs sont reliés à différents types de récepteurs localisés dans la

paroi digestive : mécano-, chémo-, et thermorécepteurs, récepteurs polymodaux. Les motoneurons sont soit excitateurs, soit inhibiteurs. Les motoneurons excitateurs libèrent de l'acétylcholine au contact de la membrane des cellules musculaires lisses, provoquant une dépolarisation membranaire, la survenue de potentiels d'action, et donc une contraction musculaire. Les motoneurons inhibiteurs libèrent des médiateurs différents (vasoactive intestinal peptide [VIP] et monoxyde d'azote [NO] notamment), qui provoquent une hyperpolarisation membranaire et donc une relaxation de la fibre musculaire lisse (26). De très nombreux interneurons intègrent les signaux sensitifs et organisent les réponses excitatrices ou inhibitrices, rendant possibles les réflexes entériques. Le réflexe péristaltique est ainsi totalement dépendant de l'intégrité du système nerveux entérique. L'alternance entre contraction et relaxation des couches musculaires longitudinale externe et circulaire interne entraîne le mouvement du bolus alimentaire (figure 6).

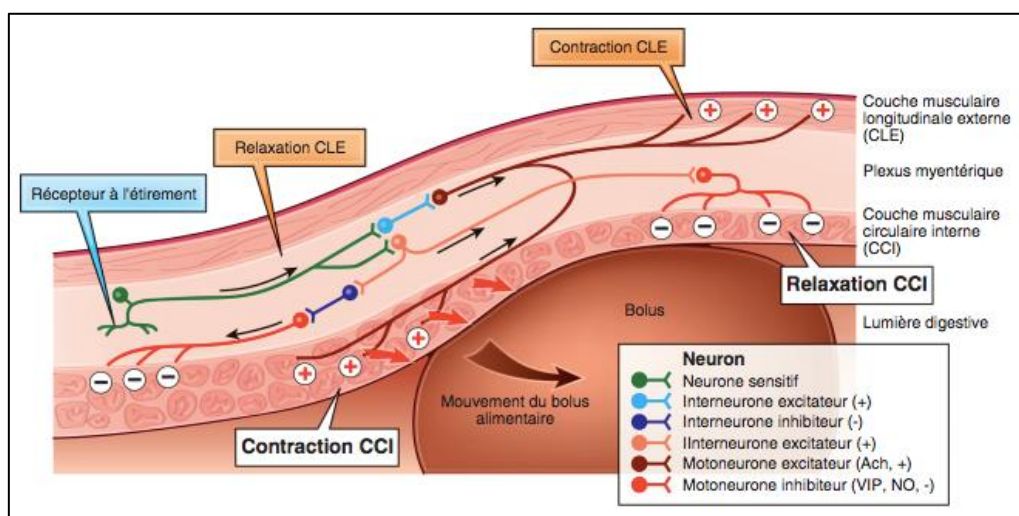


Figure 6 : Réflexe péristaltique (26)

Les afférences du SNC reçu par le SNE modulent le réflexe péristaltique. Les neurones efférents du système parasympathique partent du noyau dorsal du vague dans le tronc cérébral. Le neurone préganglionnaire est cholinergique et active des récepteurs nicotiniques. Le relais se fait dans la musculature intestinale. L'effet moteur est avant tout un effet excitateur à médiation cholinergique. Il peut être aussi inhibiteur via des circuits non adrénergiques non cholinergiques qui mettent en jeu le NO et le VIP.

Les efférences sympathiques naissent de la moelle thoracique (T6-T9) avant un relais au niveau du ganglion cœliaque pour les fibres à destinée gastrique et mésentérique supérieur pour le grêle. Les afférences sympathiques provenant des ganglions prévertébraux cœliaques et mésentériques projettent vers la moelle thoracolombaire (T1-T13), puis directement vers le noyau du tractus solitaire, l'hypothalamus, le faisceau spinoparabrachial, la substance grise périaqueducule, l'amygdale.

I.3.2.3 - Émotion et système nerveux entérique

Le rôle de l'axe se matérialise ici par la synthèse de la sérotonine, neurotransmetteur connu pour être directement impliqué dans les émotions ou encore les troubles de l'humeur ou pathologies psychiatriques. Le stress va agir sur la muqueuse intestinale et provoquer la synthèse de sérotonine, de même le tryptophane provenant de l'alimentation va provoquer cette synthèse (32).

I.3.2.4 - Système immunitaire intestinal

L'intestin a un rôle primordial dans l'immunité, en combinant atouts de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

IMMUNITE INNEE

Elle identifie et signale la présence de bactéries potentiellement néfastes pour l'organisme aux cellules du système immunitaire de la muqueuse. La signalisation se fait via plusieurs acteurs :

- les TLR présents à la surface des cellules immunitaires qui reconnaissent ce que l'on appelle les PAMP (pathogen associated molecular patterns) c'est à dire les structures microbiennes. La répartition des TLR au sein de l'épithélium intestinal permet le contrôle de l'inflammation (33), si les TLR sont positionnés au niveau latérobasal de la cellule épithéliale ils ne pourront détecter la bactérie uniquement si les Tjs sont dégradées. D'autres pourront détecter les microbes uniquement en intracellulaire.
- les protéines NOD qui identifient le lipopolysaccharide LPS des bactéries gram négatif et le peptidoglycane des bactéries gram positifs
- les Mucosal Associated Invariant T Cells (MAIT) ou lymphocytes T présents au niveau de la lamina propria
- le glycocalyx, c'est une barrière aux micro-organismes, faite d'oligosaccharide

IMMUNITE ADAPTATIVE

Elle fait intervenir les lymphocytes de deux classes : les lymphocytes B qui produisent des anticorps pour détruire le pathogène, ils sont produits au niveau de la moelle osseuse, et les lymphocytes T qui, eux, détruisent directement l'organisme étranger ; ils sont produits au niveau du thymus. Parmi les organes producteurs de lymphocytes le principal tapisse la face interne de la muqueuses intestinales, ce système est appelé le GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue).

INFLAMMATION

Dans un contexte inflammatoire les nerfs vagues, ou pneumogastriques, sont activés par des molécules pro-inflammatoires libérées par les cellules immunitaires, les neurones ou encore le microbiote intestinal. L'épithélium va également produire des médiateurs anti-inflammatoires qui inhibent l'effet des polynucléaires neutrophiles pour permettre la restauration de la barrière intestinale.

I.3.3 - Conséquence si la communication est perturbée

I.3.3.1 – Syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable SII est directement lié aux troubles anxio-dépressifs (34), or le stress augmente la perméabilité intestinale. De plus les patients souffrent dans cette pathologie d'hypersensibilité viscérale avec un rôle primordiale de l'inflammation qui modifierait l'information neuronale. La plasticité neuronale est modifiée, l'axe cerveau intestin est donc dysfonctionnant.

I.3.3.2 – Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de caractérisent par une inflammation digestive, les afférences vagales stimulent l'axe neuro-endocrinien immunitaire. Le stress va activer le système sympathique qui, lui, module l'activité immunitaire.

I.3.3.3 – Syndrome anxieux

On retrouve dans de nombreuses pathologies psychiatriques une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ce lien se matérialise par un taux de corticostérone élevé chez la souris en situation de stress (35). Ce taux anormal est corrigé par le microbiote, on l'observe en comparant des souris conventionnelles à des souris dites axéniques c'est-à-dire élevées en milieu stérile.

I.3.3.4 – Obésité

Il a été mis en évidence que la composition du microbiote est directement lié à l'obésité, avec par exemple des souris obèses possédant deux fois moins de *Bactéroidetes* et deux fois plus de *Firmicutes* (36). Si le rapport *Firmicutes* sur *Bacteroidetes* est supérieur à celui d'un microbiote normal alors la quantité de calories extraites de l'alimentation est augmentée, le poids est donc corrélé à la composition du microbiote intestinal.

I.3.3.5 – Diabète

La mise en évidence du lien entre diabète et microbiote a tout d'abord été faite en comparant les populations bactériennes d'individus sains à celles d'individus diabétiques de type 2. Ces comparaisons ont amené à l'observation suivante, la présence de *Bifidobacterium* était moindre dans la population diabétique de type 2. Nous reviendrons plus en détail sur ce lien dans une prochaine partie.

I.4 – Hyperperméabilité intestinale

I.4.1 - Généralités

L'hyper perméabilité intestinale est un trouble de plus en plus répandu, elle peut être complètement asymptomatique donc l'évaluation de la prévalence de ce trouble n'est pas simple.

L'hyper perméabilité intestinale peut conduire à de nombreux problèmes de santé. En effet, elle est potentiellement la cause d'allergies alimentaires, de maladies auto-immunes, d'un métabolisme lent, d'un manque d'énergie, de douleurs articulaires ou encore de maladies thyroïdienne (37).

La muqueuse intestinale agit comme un filtre empêchant les particules de grandes tailles de la traverser car celles-ci pourraient créer des dommages dans l'organisme. En cas d'hyperperméabilité, l'intestin subit donc une perte de sélectivité qui provoque la pénétration de molécules antigéniques qui elles même vont stimuler le système immunitaire. Ces particules en question comprennent des protéines (en particulier le gluten), des bactéries pathogènes et des particules d'aliments non digérés. Des résidus toxiques peuvent traverser la paroi intestinale et se retrouver dans le sang provoquant ainsi une réaction immunitaire.

Selon les travaux de Fasano *et al.* (37) la zonuline serait la protéine chef d'orchestre de la régulation de la perméabilité intestinale. La zonuline provoque une cascade de réaction ayant pour but de créer un flux paracellulaire. Pour cela, il y a phosphorylation et la contraction des protéines d'ancrage des Tjs, les actomyosines, déplacement de protéines, les ZO-1 et les occludines et par conséquent ouverture de la jonction serrée. La perméabilité intestinale est donc étroitement corrélée aux concentrations de zonuline, de même que la résistance à l'insuline, la sécrétion d'insuline, les triglycérides, l'acide urique et les taux d'IL-6, une protéine inflammatoire qui agit sur le gène promoteur de la zonuline.

Le gluten contient des protéines comme les glutéines ou encore la gliadine qui est insoluble et résiste à la digestion, elle arrive intacte dans l'intestin où elle déclenche la sécrétion de zonuline. L'ingestion de gluten va entraîner chez les patients intolérants l'activation de protéases via la gliadine contenue dans le gluten (figure 7) et ces protéases entraînent le désassemblage des Tjs.

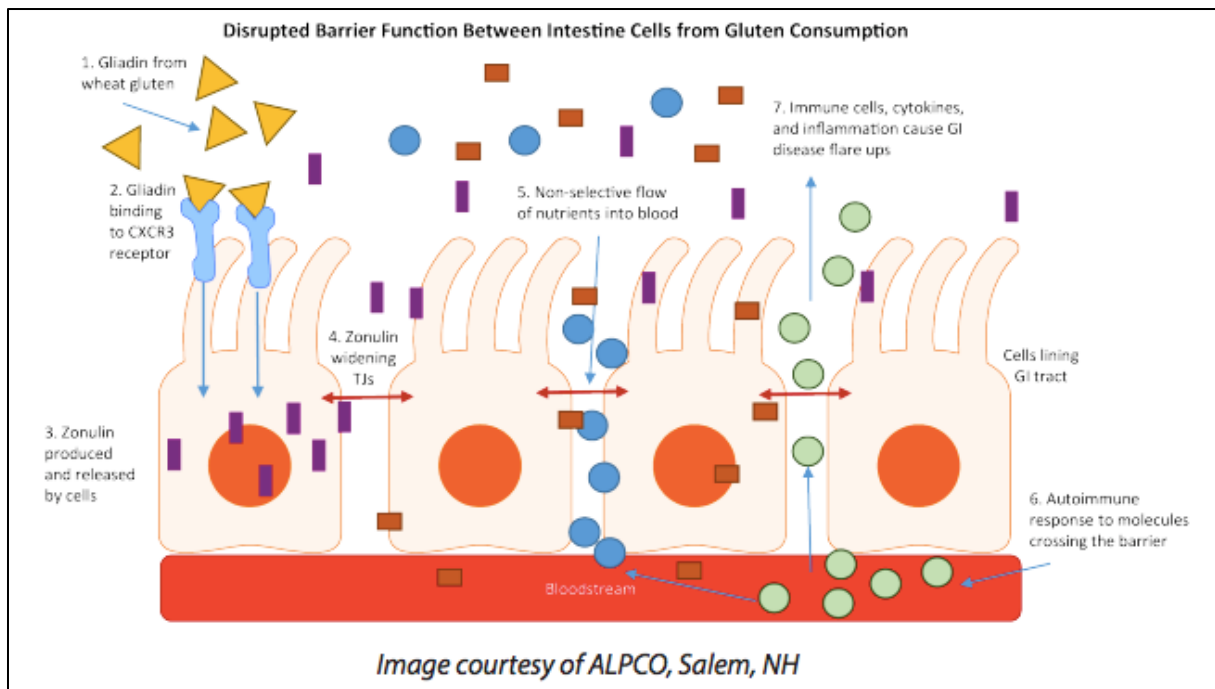


Figure 7 : Perturbation de la fonction de barrière des cellules intestinales après ingestion de gluten (38)

La muqueuse intestinale étant l'interface entre notre corps et le milieu extérieur, elle subit en permanence de multiples agressions qui viennent de l'alimentation, des polluants environnementaux (pesticides, virus, bactéries...) et de nombreux médicaments, ce qui la vulnérabilise considérablement. L'augmentation de la perméabilité peut être due à un flux exagéré à travers les jonctions serrées endommagées (flux paracellulaire), aux dommages subis par les cellules épithéliales (mort cellulaire, érosion des cils situés à la surface des cellules, ulcérations...) ou encore au phénomène de dysbiose, du fait de la présence de bactéries à la surface de la muqueuse intestinale, où l'équilibre entre les bactéries néfastes et bénéfiques est rompu. Ce point sera développé dans une sous partie sur les facteurs de risques de l'hyperperméabilité intestinale.

La déficience de la fonction de barrière entraîne alors une suractivation de notre système immunitaire et génère une réaction inflammatoire chronique qui gagne rapidement le tissu adipeux et perturbe son fonctionnement.

I.4.2 – Conséquences liées à l'hyperperméabilité intestinale

La fragilisation de la barrière intestinale peut avoir des conséquences diverses :

- Apparition d'allergie(s) alimentaire(s)
- Mobilisation du système immunitaire
- Malabsorption de nutriments essentiels comme le zinc, le fer et la vitamine B12
- Déclenchement et dérèglement de la réponse inflammatoire

Cette réponse inflammatoire dérégulée entraîne l'exposition des cellules au TNF-alpha et autres cytokines inflammatoires, cette exposition perturbe la réaction de phosphorylation au niveau des

récepteurs insulinique. Par conséquent les récepteurs cellulaires insuliniques sont désensibilisés conduisant à la résistance à l'insuline (39).

I.4.2.1 - Symptômes de l'hyperperméabilité intestinale

La principale conséquence est l'inflammation. Celle-ci pourra provoquer les symptômes suivants :

- Troubles digestifs divers : ballonnements, flatulences, troubles du transit et brûlures d'estomac
- Allergies alimentaires
- Troubles de la thyroïde : hypothyroïdie
- Fatigue chronique
- Douleurs articulaires
- Gain de poids
- Problèmes dermatologique tels que rosacée, acné, eczéma
- Maux de tête

Il faut noter que le phénomène peut également être asymptomatique.

I.4.2.2 - Progression et évolution

Si l'hyperperméabilité intestinale se poursuit, il risque de survenir des problèmes de santé bien plus conséquents tels qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, le SII, de l'arthrite, de l'eczéma, du psoriasis, la dépression, de l'anxiété, des migraines, des douleurs musculaires, de la fatigue chronique (37). L'évolution de l'hyperperméabilité intestinale peut, également, amener au diabète, cette notion sera développée plus tard dans la thèse.

I.4.3 - Diagnostic

Malgré la sophistication des techniques de culture, on estime que 70% des bactéries intestinales ne peuvent être cultivées, mais depuis l'arrivée récente de la biologie moléculaire, de nombreuses espèces bactériennes sont en cours de découverte dans l'écosystème intestinal humain. De grands progrès ont été réalisés depuis 1985 grâce aux techniques de séquençage de l'ARN ribosomal 16S, et à la méthode FISH (fluorescent in situ Hybridization) qui permet l'identification directe d'un grand nombre d'espèces, de genre et de familles bactériennes (40). Malheureusement ces techniques sont encore peu accessibles aux examens de routine, et réservées à la recherche.

Aujourd'hui pour étudier le microbiote, plusieurs examens sont possibles : l'examen des selles appelé coproscreen, l'examen des urines où l'on mesure les métabolites organiques urinaires, le dosage sanguin des LPS et lipopolysaccharide binding protein LBP qui permet d'évaluer la prolifération bactérienne et les tests respiratoires avec mesures des gaz expirés.

I.4.3.1 – Test au lactulose - mannitol

Le test consiste à administrer par voie orale des sucres non métabolisables de masse moléculaire différente puis de quantifier par chromatographie le pourcentage d'élimination de ces sucres dans les

urines. Le test peut être fait à partir des monosaccharides (mannitol, L-rhamnose), des disaccharides (lactulose, sucralose), du polyéthylène glycol. Il existe un point commun entre ces différentes molécules : elles sont de petite taille, soluble dans l'eau, non dégradées/ métabolisées dans la lumière intestinale, non toxique, totalement excrété par le rein et facilement détectable dans les urines. Les monosaccharides et les disaccharides diffèrent par leur moyen de transport : paracellulaire ou transcellulaire, donc deux types d'absorption peuvent être comparées. On étudie des ratios, par exemple lactulose/mannitol ou lactulose/rhamnose présent dans les urines. Le lactulose est une molécule de sucre large, de grande taille tandis que le mannitol et le rhamnose sont de petite taille. Pour un intestin en bonne santé la perméabilité pour les plus larges sucres est plus faible que pour les plus petits. Dans certaines conditions pathologiques, la perméabilité pour les sucres de grandes tailles moléculaires a tendance à augmenter tandis que celle pour les petits sucres reste stable ou diminue (41).

I.4.3.2 - Coproscreen

Cet examen consiste à identifier les espèces microbiennes saprophytes et pathogènes : bactéries, levures, helminthes, amibes ou encore virus dans les selles (figure 8). La plupart des bactéries et des levures sont anaérobies si bien qu'elles ne survivent pas dans les laboratoires. Les genres anaérobies *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* représentent les bactéries saprophytes typiques. *Escherichia Coli*, dans sa version non pathogène, pourrait être le marqueur privilégié d'un écosystème intestinal en équilibre. Une concentration excessive du genre *Bacteroidete* signe un déséquilibre en faveur d'une flore de putréfaction. Les levures ne se plaisent pas en dehors de l'écosystème intestinal et se développent difficilement au laboratoire. Il y a donc beaucoup de faux négatifs. Cet examen exige des selles de 24 heures.

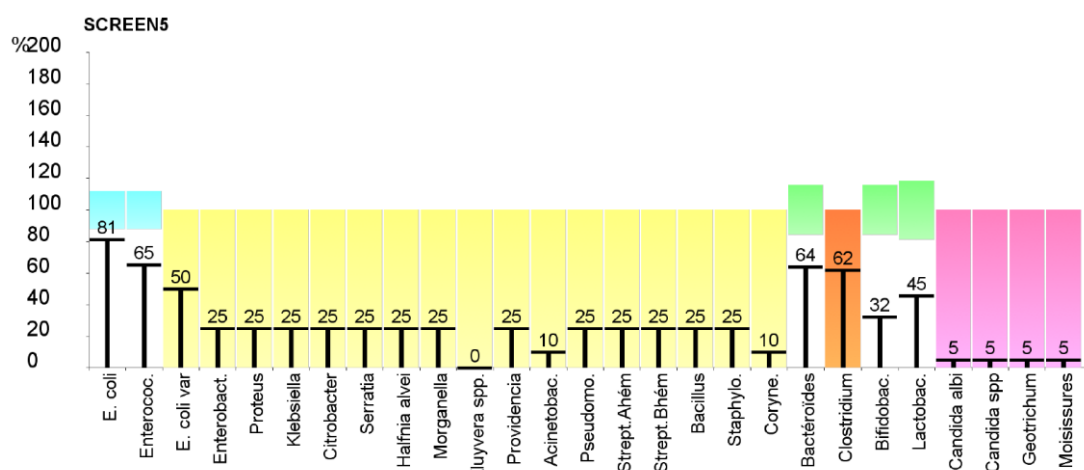


Figure 8 : Exemple de coproscreen avec étude de la flore bactérienne aéro- et anaérobie et la flore fongique (42)

I.4.3.3 - Les Métabolites Organiques Urinaires (M.O.U)

C'est une méthode consistant à repérer la présence de micro-organismes pathogènes par l'identification de leurs métabolites dans l'urine. On les dose plus facilement que dans les selles par des techniques de chromatographie. Les marqueurs bactériens renseignent sur la prolifération de bactéries de putréfaction, en particulier celles du genre *Clostridium* qui métabolisent les acides aminés aromatiques phénylalanine, tyrosine et tryptophane. Il existe un profil de métabolites spécifique de l'espèce. Les M.O.U permettent la détection à la fois de marqueurs bactériens et de marqueurs fongiques.

I.4.3.4 - La protéine de liaison au lipopolysaccharide

La lipopolysaccharide binding protein LBP permet l'interaction du lipopolysaccharide avec les récepteurs CD14 et TLR4. Son dosage dans le sang précise le niveau d'endotoxémie métabolique et la prolifération de bactérie Gram négatif. L'endotoxémie est un marqueur de l'hyperperméabilité intestinale et un facteur déclenchant de l'inflammation (43).

I.4.3.5 - La mesure des gaz respiratoires

La fermentation intestinale va dégager des gaz, l'hydrogène est le gaz majoritairement produit par l'organisme via ce processus de fermentation, il est éliminé par voie rectale, pulmonaire et par le microbiote intestinal. Les *archées* transforment l'hydrogène en méthane, les bactéries acétogènes le transforment en acétate et les bactéries sulfanoréductrices en sulfure (44). On sait mesurer les différents gaz émis à l'aide d'appareils du type GazDetect®, Gastrolyser®

Parmi ces gaz, ceux qui nous intéressent sont :

- L'hydrogène
- L'isobutylène
- Le méthylsulfate
- L'hydrogène sulfureux

Selon que le patient est à jeun ou non, la présence de certains gaz orientera vers un type de dysbiose (45–47).

I.4.3.6 – Culture des cellules Caco-2/TC7 : modèle de choix

Cette technique consiste à étudier la perméabilité intestinale sur un modèle de cellule se rapprochant le plus possible des entérocytes. Les cellules Carcinoma of Colon Caco-2 sont des cellules humaines d'origine cancéreuse qui se différencient en cellules intestinales. A partir de cette lignée mère des clones ont été isolés en fonction de l'âge des cellules et de leurs conditions de culture, le clone TC7 exprime le cytochrome P450 contrairement aux autres clones, ce qui en fait un modèle de choix.

De l'acide sulfonique marqué au FITC (400 Da) et du dextran, polysaccharide non présent physiologiquement, (4 ou 10 kDa) sont ajouté au milieu apical pour évaluer la perméabilité paracellulaire. Le couplage du FITC au dextran permet une meilleure homogénéité de fluorescence du fait de son poids moléculaire plus élevé que celui de la fluorescéine. L'immunofluorescence de la tricelluline, protéine transmembranaire des Tjs, est mesurée sur ce modèle pour évaluer la perméabilité. La mesure se fait en chambres de Ussing. C'est un appareil qui mesure, via des électrodes, le courant de court-circuit dans un épithélium pour connaître le transport d'ions.

I.4.4 - Prévention et traitement de l'hyperperméabilité intestinale

Il existe plusieurs stratégies pour renforcer la fonction de barrière intestinale, certaines molécules comme les anti-TNF- α , le zinc et les acides gras à courtes chaînes ont montré des propriétés bénéfiques. Les anti TNF- α entraînent une restauration de la fonction de barrière en réduisant l'apoptose des cellules épithéliales de l'intestin (48).

Dans la prise en charge, la modification du régime alimentaire a une importance capitale, aucun protocole officiel n'existe à ce jour, le naturopathe Emmanuel Luttwiller propose le suivant :

1. Éliminer les aliments entraînants et aggravants le phénomène
2. Apporter les aliments stimulant la guérison et la régénération des intestins
3. Calmer l'inflammation et réparer avec des compléments alimentaires spécifiques
4. Rééquilibrer le microbiote avec les probiotiques

La durée de prise en charge n'est pas non plus encore définie précisément, mais il faudrait entre 4 et 12 semaines de prises en charge (49,50).

I.4.4.1 – Régime alimentaire

Certains aliments sont plus délétères que d'autre pour la barrière intestinale :

- Le sucre
- Les céréales, en particulier celles qui contiennent du gluten à savoir : le blé, l'avoine, l'orge et l'épeautre
- Les protéines animales, qui proviennent souvent d'un animal ayant pris de grandes doses d'antibiotiques
- Les produits laitiers

Il semble qu'un régime avec un apport insuffisant en protéines ou à l'inverse avec un excès de protéines d'origine animales soit un facteur de risque important pour la perméabilité intestinale. L'alcool a également été identifié comme à haut risque pour la perméabilité intestinale, notamment en observant une réduction de l'hyperperméabilité lors du sevrage alcoolique (51). En ce qui concerne les céréales, il

faut dans un premier éviter leur consommation mais une fois que les troubles se sont atténués, les céréales dont le grain a été fermenté ou germé pourront être consommées avec modération.

Sur ce type de prise en charge, les avis divergent car, certes, il paraît intéressant selon les symptômes de repérer les aliments donnant des IgG (+) mais la grande variabilité interindividuelle étant très forte, il paraît difficile voire inutile d'éliminer certains aliments (52).

Il s'agit là d'un protocole non validé scientifiquement qui repose sur une démarche empirique, basée sur l'expérience propre de son auteur. Aucune étude n'a pour l'instant déterminée un protocole précis de prise en charge de l'hyperperméabilité sur plan nutritionnel, d'où la nécessité de faire des études randomisées à ce propos. Malgré cela on retrouve des éléments communs à plusieurs protocoles proposés.

I.4.4.2 – Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substances alimentaires qui stimulent la multiplication ou l'activité de groupes bactériens bénéfiques à l'hôte. Pour pouvoir être défini comme prébiotique il y a des critères à respecter :

- Ne pas être hydrolysé ou absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal
- Être fermenté par des bactéries potentiellement bénéfiques dans le colon
- Altérer positivement la composition du microbiote

Ce sujet sera développé dans la partie III.

I.4.4.3 - Probiotiques

Un probiotique est un micro-organisme vivant qui, s'il est ingéré en quantité suffisamment importante, a un effet bénéfique sur la santé. Il a été prouvé par plusieurs études que certaines souches de ces probiotiques ont un effet direct sur la perméabilité intestinale (53). Une de ces études porte sur trois modèles animaux auxquels on a administré le mix 5sp, c'est un mélange de 5 souches de probiotiques : *Bifidobacterium lactis* LA 303, *Bifidobacterium lactis* LA 304, *Lactobacillus acidophilus* LA 201, *Lactobacillus plantarum* LA 301 et *Lactobacillus salivarius* LA 302. Suite à cette administration, on a observé une augmentation de l'expression de l'occludine iléale et colique, et une diminution du pourcentage de masse grasse et du poids des tissus adipeux périgonadiques et sous cutanés. (54).

I.4.4.4 - Optimisation de l'antibiothérapie

Tout d'abord, réduire la consommation d'antibiotique est le premier moyen pour en diminuer les effets sur le microbiote. Pour cela, le développement des tests rapides, comme celui de détection du streptocoque bêta-hémolytique du groupe A dans le cas des angines bactérienne, est notamment un moyen efficace.

Ensuite, si la prise est justifiée, il faut choisir le bon antibiotique pour la bonne situation, les antibiotiques à large spectre, plus néfaste pour le microbiote sont à éviter autant que possible. Dans cette perspective, des outils de diagnostic permettant d'obtenir l'antibiogramme plus rapidement que les méthodes conventionnelles de culture sont en développement, notamment ceux fondés sur le séquençage direct des échantillons cliniques. Depuis plusieurs années, des programmes de contrôle de l'antibiothérapie ont été mis en place avec succès dans les hôpitaux, en constituant des équipes pluridisciplinaires (infectiologues, microbiologistes, pharmaciens, hygiénistes), qui ont démontré leur efficacité dans la réduction de la prescription globale des antibiotiques et dans la diminution des infections à *C. difficile*, ce qui soulignait indirectement leur rôle sur la préservation du microbiote intestinal (55).

I.4.4.5 - Inactivation de l'antibiotique

Au niveau du colon, la densité bactérienne est maximale, l'idée pour un meilleur usage des antibiotiques serait donc d'inactiver l'antibiotique une fois que celui-ci est parvenu au colon. Deux façons de faire ont été étudiées :

1. La première méthode d'inactivation proposée par la société française DaVolterra consiste à absorber les antibiotiques via un charbon activé à libération colique (56,57)
2. La seconde méthode d'inactivation est le travail de la société américaine Synthetic Biologics qui développe des beta lactamases recombinantes à large spectre qui éliminent les résidus de bêta-lactamines excrétés dans le colon (58)

I.4.4.6 - Transplantation de microbiotes fécal et synthétiques

Une start-up française MaaT Pharma développe une solution basée sur la transplantation autologue avec des selles recueillies. Il ne s'agit pas de transplanter des selles complètes mais uniquement un filtrat obtenu à partir des prélèvements.

La majorité des infections à *C. difficile* sont traitées avec efficacité par antibiotiques, cependant l'infection peut récidiver une fois le traitement achevé. Dans ce cas, la transplantation fécale a tout son intérêt. Au cours de ces dernières années, l'efficacité de ce type de traitement a atteint les 90% environ (59).

Suite à ce succès dans les infections à *C. difficile* récidivantes, de nombreuses recherches portent sur la possible efficacité de la transplantation fécale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI.

II. Lien entre diabète et hyperperméabilité

La perméabilité intestinale interviendrait donc dans la physiopathologie de plusieurs maladies chroniques et plusieurs travaux soulignent son rôle dans le diabète.

II.1. Généralités sur le diabète

II.1.1 - Définition

Le diabète peut être défini comme un état d'hyperglycémie chronique, il existe plusieurs façons de le diagnostiquer :

- soit suite à deux mesures de la glycémie à jeun, depuis 8 heures au moins, supérieures à 1,26 g/L avec au moins une semaine d'intervalle entre les deux.
- soit suite à une mesure de la glycémie veineuse supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée, combinée à la présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie et asthénie)
- soit suite à une hypoglycémie provoquée par voie orale où la mesure de la glycémie 2 heures après ingestion de 75 grammes de glucose dilués dans 200 mL d'eau est supérieure à 2 g/L.
- soit suite à une hémoglobine glyquée HbA1c supérieure ou égale à 6,5%

II.1.1.1 – Différents types de diabète

Il existe trois principaux types de diabète : le type 1, le type 2 et le gestationnel ; chaque type a une physiopathologie différente.

Le DT1 est un diabète auto-immun qui survient sur un terrain génétique propice ; les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, responsables de la sécrétion d'insuline, sont progressivement détruites, cette destruction s'étend sur plusieurs années. Dans un premier temps la pathologie est asymptomatique mais elle est tout de même détectable par des tests immunologiques. Une fois la majorité des cellules insulino-sécrétrices détruites, les symptômes apparaissent et l'hyperglycémie aggrave, par glucotoxicité, la destruction des cellules.

Le DT2 est une carence partielle en insuline et le développement d'une résistance à l'insuline ; face à cela l'organisme va augmenter sa sécrétion d'insuline, le pancréas travaille donc plus et se fatigue, cela engendre un déficit d'insulinosécrétion. La prise en charge a pour objectif la normalisation de la glycémie mais également de traiter les facteurs de risque comme l'HTA, la dyslipidémie et le tabac. Concernant la physiopathologie, le DT2 et l'obésité sont caractérisés par une inflammation systémique, au niveau du foie, des tissus adipeux, de l'intestin grêle. Des études démontrent un lien entre les cellules T activées et une altération de la signalisation de l'insuline au niveau des entérocytes (60).

Durant la grossesse, la femme peut développer un diabète gestationnel qui est défini par l'OMS de la manière suivante : trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable débutant, ou diagnostiqué, pour la première fois pendant la grossesse. Le dépistage n'est pas

systématique chez les femmes enceintes, il est recommandé s'il y a présence d'au moins un des trois critères suivants :

- Âge maternel > 35 ans
- IMC ≥ 25 kg/m²
- Antécédents familiaux de diabète ou antécédent personnel de diabète gestationnel

Le dépistage se fait par le test d'O-Sullivan qui consiste à mesurer la glycémie une heure après que la patiente est ingérée 50g de glucose par voie orale ; si la glycémie est supérieure à 2 g/L alors la patiente est diagnostiquée diabétique. Le suivi se fait via l'hémoglobine glyquée.

II.1.1.2 – Épidémiologie du diabète

La prévalence globale du DT1 et du DT2 augmente d'année en année, on parle aujourd'hui d'« épidémie du diabète ». L'augmentation est légère pour le DT1 mais massive pour le DT2, les changements de mode de vie en sont les principaux responsables (alimentation riche en graisse saturées, réduction de l'activité physique) (61). L'incidence de la pathologie varie selon les pays, et selon les régions, la figure 9 présente le taux d'incidence du DT1 en France chez les enfants selon les régions.

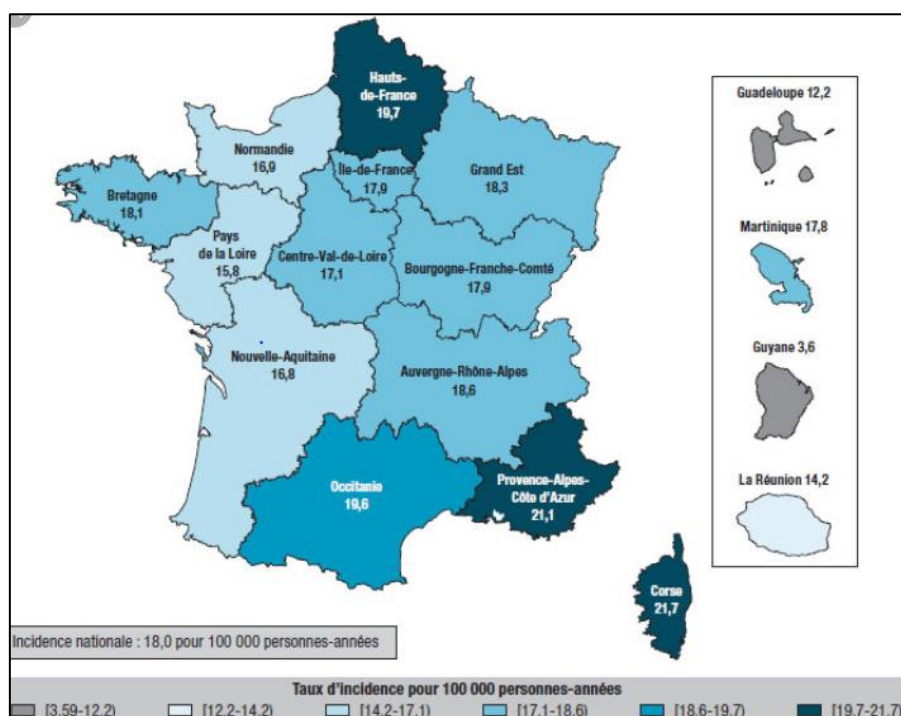


Figure 9 : Taux d'incidence du diabète de type 1 en France chez les enfants, par région, 2013-2015

Le DT1 représente une minorité des patients diabétiques, type 1 et 2 confondus (environ 10%) (62) ; pour étudier sa prévalence, sa définition a été modifiée par soucis de simplification, les études ont donc considéré tout patient diagnostiqué avant l'âge de 15 ans et traité d'emblée par insuline comme DT1. La principale étude sur ce sujet porte le nom d'EURODIAB, les résultats, sur la période de 1989

à 2003, montrent une grande variabilité des taux d'incidence à travers l'Europe qui varient de 3,2 pour 100 000 dans la république de Macédoine à 40,2 pour 100 000 pour la Finlande (63).

En 2013, pour l'International Diabetes Federation (IDF), la prévalence du DT2 dans le monde, pour l'adulte âgé de 20 à 79 ans, était de 8,3%. Au niveau national, en 2012, la prévalence du DT2 était de 4,6% en France. L'étude ObEpie de 2012 montre qu'il existe un gradient géographique en France avec 4,3% de DT2 dans le Sud-ouest de la France contre 9,0% dans le Nord Pas-de-Calais (64).

II.1.1.3 – Facteurs de risque

Diabète de type 1

Il existe des facteurs de risque génétiques, avec des allèles à risque mais également des allèles protecteurs (65), des facteurs de risque liés au sexe, avec une prévalence plus élevée chez les garçons, liés à l'alimentation ou encore lié au statut socio-économique (66). Des infections virales (Coxsackies) sont associées à la survenue de la maladie, et il existe un pic hivernal de diagnostic dans les pays d'Europe. Selon l'hypothèse hygiéniste les enfants moins exposés aux agents infectieux auraient un système immunitaire moins mature, ce qui peut favoriser la survenue de maladies auto-immunes comme le diabète. Les protéines a fort potentiel allergène, comme les protéines de lait de vache et le gluten, seraient également à risque, cette hypothèse sera développée dans la partie II.2.3.

Diabète de type 2

Il en existe de nombreux facteurs de risque identifiés :

- Age > 45 ans
- IMC > 25 kg/m²
- Niveau socio-économique bas
- Antécédents familiaux, gènes de prédisposition
- Pour les femmes : antécédents de diabète gestationnel ou d'enfants de poids de naissance supérieur à 4kg
- Pression artérielle > 140/90 mm Hg ou hypertension traitée
- Triglycérides > 250 mg/dl, HDL < 35 mg/dl ou dyslipidémie
- Syndrome des ovaires polykystiques
- Sédentarité
- Groupes ethniques
- Diététique
- Retard de croissance intra-utérin et faible poids à la naissance

Chez les rongeurs, une alimentation riche en graisse est associée à des modifications du microbiote intestinal avec une diminution de la diversité bactérienne. Des études montrent qu'une augmentation de la perméabilité intestinale est une réponse précoce à des pathologies comme le diabète de type 2, ce point sera repris plus en détail dans la partie II.2.

II.1.1.4 – Rôle central de l'insuline

L'insuline est une protéine synthétisée sous forme de pré pro insuline qui devient par la suite de la pro insuline stockée dans le cytoplasme des cellules. La pro insuline est une chaîne peptidique dont l'insuline n'est qu'une partie scindée en deux chaînes reliées par des ponts disulfures (figure 10).

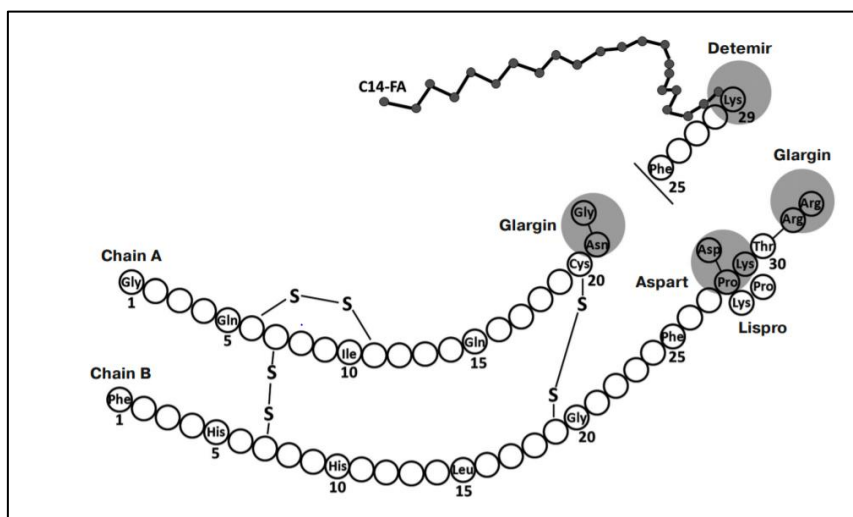


Figure 10 : Structure moléculaire de l'insuline et de ses analogues (67)

Une fois l'insuline sécrétée par le pancréas elle passe le système et est à 60% captée par le foie, lors du premier passage hépatique.

L'insuline va se lier à des récepteurs spécifiques puis déclencher le mécanisme qui permettra la pénétration du glucose dans les cellules. Cette pénétration se fera via des transporteurs comme GLUT 4, des acides aminés (Arginine et Leucine surtout) et du potassium. GLUT 4 permet à l'insuline de passer la membrane cellulaire lipophile.

La sécrétion d'insuline est en majorité régulée par le glucose mais d'autres paramètres stimulent également sa sécrétion, par exemple au niveau de l'intestin. Lorsque le glucose arrive dans l'intestin, des hormones sont excrétées pour stimuler la sécrétion d'insuline. Parmi ces hormones, on trouve le GLP-1, la gastrine, la sécrétine, la CCK et l'incrétine.

Une fois le glucose dans le sang, il pénètre dans la cellule et se lie à des récepteurs sulphonyl-urea ce qui engendra la sécrétion d'insuline. Ces récepteurs vont être la cible de certains traitements. Dans le sens inverse, la sécrétion d'insuline est inhibée par un système neurologique, plus précisément une stimulation adrénergique dans le but de prévenir l'hypoglycémie notamment lors de l'effort.

L'insuline a plusieurs effets métaboliques autres que son rôle de capture du glucose par les cellules ; elle stimule la synthèse des enzymes impliquées dans la formation du glycogène et elle inhibe la glycogénolyse au niveau du foie et des muscles. L'insuline intervient dans de nombreuses régulations métaboliques : elle favorise la lipogenèse, la synthèse des triglycérides et des protéines au niveau musculaire. Au niveau du foie, elle inhibe la néoglucogenèse et la cétogenèse (68).

II.1.2. - Complications

II.1.2.1 – Complications angiopathiques et complications du diabète gestationnel

Les complications peuvent être macro-angiopathiques, non spécifiques du diabète (hypertension, infarctus, artérite du membre inférieur...) ou micro-angiopathique et plus spécifiques du diabète (rétinopathie, insuffisance rénale, neuropathies végétatives et périphériques).

En ce qui concerne le diabète gestationnel, les complications sont soit maternelles avec un risque accru de prééclampsie et de césarienne, soit fœtales et néonatales avec une macrosomie fœtale résultante d'une hypersécrétion d'insuline par le fœtus pour réagir à l'hyperglycémie (69).

II.1.2.2 – Complications métaboliques

Les complications métaboliques aiguës sont multiples également, plusieurs types de coma peuvent avoir lieu :

- Le coma acidocétosique

Il se traduit par une acidose métabolique avec la synthèse de corps cétonique générateur d'ions H^+ , une hyperglycémie avec glycosurie et cétonurie et une déshydratation globale intracellulaire et extracellulaire. Dans un premier temps apparaît la phase de pré-coma avec asthénie, polyurie, polydypsie et troubles digestifs suivis, dans un second temps, d'un coma calme et progressif.

- Le coma hyperosmolaire

Le tableau biologique présente une hyperglycémie avec glycosurie et déshydratation globale intense. Ce coma peut être déclenché par une infection avec fièvre, des troubles digestifs ou encore certains médicaments (diurétiques).

- Le coma par acidose lactique

Il survient chez les patients traités par biguanides (metformine) avec une insuffisance rénale ou hépatique et également en situation d'hypoxie tissulaire (anémie, insuffisance cardiaque, respiratoire, circulatoire).

La metformine va diminuer la néoglucogenèse, or celle-ci se fait à partir d'acide lactique et de pyruvate, donc si la néoglucogenèse ne se fait plus, l'acide lactique s'accumule dans ses cellules hépatiques. Si le rein fonctionne correctement, l'acide lactique est éliminé dans les urines après son passage dans le sang ; par contre en cas d'insuffisance rénale, risque de coma par acidose lactique. L'acidose lactique peut être anticipée par la détection de ses signes prémonitoires : crampes musculaires, douleurs abdominales et/ou thoraciques, parésie musculaire, asthénie (70).

- Le coma hypoglycémique

L'hypoglycémie est mineure si elle comprise entre 0,40 et 0,70 g/L, elle devient majeure en dessous de 0,40 g/L. Dans ce dernier cas, risque de coma avec convulsion et lésions cérébrales. Pour

éviter cette situation, il faut connaître les signes cliniques de l'hypoglycémie mineure pour vite la compenser en administrant du sucre.

Les signes de l'hypoglycémie sont dus à une réaction adrénargique et une neuroglucopénie : vertige, pâlour, sensation de faim, asthénie, agitation due à une réaction adrénargique, sueur, tremblements, palpitations cardiaques, troubles de l'humeur, céphalées ou encore troubles visuels.

II.1.3 - Stratégie thérapeutique

La stratégie de prise en charge du diabète présentée dans cette partie suit les recommandations de la Haute Autorité de Santé.

II.1.3.1 – Activité physique et alimentation

La prise en charge du diabète passe, en première intention, par les règles hygiéno diététiques. Le patient doit avoir une alimentation équilibrée et pratiquer une activité physique au moins 150 minutes par semaine, cette activité doit être modérée aérobie en résistance et en assouplissement, enfin il faut surveiller l'indice de masse corporelle du patient.

Cela passe par la diététique notamment, l'alimentation du patient devra être composée d'aliments à index glycémique faible dans le but de réduire le pouvoir hyperglycémiant, d'aliments riches en fibres comme les céréales complètes ou les légumineuses qui vont retarder l'absorption des glucides et des lipides, d'aliments riches en acide gras mono insaturés et donc à l'inverse de réduire la consommation d'acides gras saturés et trans (71).

Plus récemment la vigilance à propos des produits de glycation avancés AGE a pris de l'importance. Les AGE résultent de la condensation entre la fonction réductrice d'un sucre et de la fonction NH_2 d'une protéine, suite à cela un réarrangement moléculaire a lieu qui aboutit à la formation de produits de Maillard ce sont les AGE. Leur consommation entraîne une réduction de la sensibilité à l'insuline et il a été démontré qu'un régime riche en AGE augmente plusieurs marqueurs de risque du DT2 (72). La consommation excessive d'aliments très sucrés (soda, caramel) et les modes de cuisson à hautes températures (viandes grillées, roties) favorisent la production des AGE.

Sur le plan préventif il existe une prévention nutritionnelle du DT2 basée sur des régimes de restriction calorique avec pour objectif de réduire la surcharge pondérale. Une étude finlandaise a démontré que ce régime pouvait réduire le risque relatif de développer un DT2 de 58% (73). Dans le cadre du diabète déjà installé, une perte de poids modeste (5 – 10 kg) suffit pour améliorer l'équilibre glycémique.

Si les règles hygiéno diététiques ne suffisent pas alors un traitement médicamenteux sera mis en place mais il devra toujours être associé à une bonne alimentation et une activité physique adaptée.

II.1.3.2 - Traitements

METFORMINE

La metformine fait partie de la famille des biguanides, c'est la première intention dans la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2. Elle a une action anti-hyperglycémiante avec une

diminution de la production hépatique de glucose et une inhibition de la lipolyse au niveau du tissu adipeux et des muscles qui aura pour conséquence le renforcement de l'action hépatique de l'insuline. La metformine ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

Le patient traité doit toujours être sous surveillance biologique et clinique ; avant d'initier le traitement, un dosage de la créatinémie est impératif puis tous les 3 à 6 mois. Chez l'insuffisant rénal modéré, clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose quotidienne de metformine ne doit pas dépasser 1500mg.

Si l'objectif n'est pas atteint avec une monothérapie par metformine l'association metformine/sulfamide hypoglycémiant est recommandée mais les sulfamides hypoglycémiants peuvent également être utilisés en monothérapie voire en trithérapie. Ce sont des insulino sécréteurs et des hypoglycémiants.

En annexe figurent les différentes spécialités sur le marché ([annexe 1](#)).

SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS OU SULFONYLUREES

Ils ont une action hypoglycémiant par stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas ; ils sont utilisés en bithérapie en association avec la metformine car ils ont une action synergique, ou en monothérapie si la metformine est mal supportée. Ils provoquent des hypoglycémies ; le patient doit être prévenu de cet effet indésirable et doit faire un bilan préalable des fonctions rénale et hépatique puis une surveillance régulière.

En annexe figurent les différentes spécialités sur le marché ([annexe 2](#)).

GLINIDES OU METAGLINIDES

Ce sont des insulino-sécréteur et des hypoglycémiants, ils permettent de diminuer la glycémie post-prandiale, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée. Au même titre que les sulfamides hypoglycémiants ils provoquent des hypoglycémies le patient doit être attentif à ne pas sauter de repas, dans quel cas il faudrait sauter la prise également.

En annexe, les différentes spécialités sur le marché sont classées en tableau ([annexe 3](#)).

INHIBITEURS D'ALPHA-GLUCOSIDASES

Ils ont une action anti hyperglycémiant et n'ont donc pas d'effet sur l'insuline. Les alpha glucosidases sont des enzymes qui hydrolysent les polysaccharides en monosaccharides pour les rendre absorbables, si cette action est inhibée le passage sanguin du glucose sera donc limité. La digestion retardée des polysaccharides dans le colon par le microbiote entrainera une fermentation et la production de gaz, c'est un effet indésirable parfois dérangeant pour le patient.

En annexe figurent les différentes spécialités sur le marché ([annexe 4](#)).

INCRETINOMIMETIQUES

Cette classe comprend les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de DPP-4. Ils stimulent la production d'insuline par les incrétines produit par l'intestin grêle au cours des repas. Les inhibiteurs de

la dipeptidylpeptidase-4, DPP 4, ont un effet neutre sur le poids, tandis que les analogues du glucagon like peptide 1, GLP 1, ralentissent la vidange gastrique.

En annexe figurent les différentes spécialités sur le marché (annexe 5).

INSULINES

Dans le diabète de type 2, si l'hémoglobine glyquée du patient reste supérieure à l'objectif après 6 mois de bi ou trithérapie par traitements oraux ou non insulinique, alors passage à l'insulinothérapie.

En annexe figurent les différentes spécialités sur le marché (annexe 6).

HYPERGLYCEMIANTS

En cas d'hypoglycémie sévère où un resucrage classique ne suffit pas, il existe des traitements. Le glucagon, les solutés glucosés injectables et le diazoxide constituent cette classe.

Chez le diabétique insulino-traité le glucagon est utilisé. Il s'agit d'une hormone hyperglycémiant obtenue par une technique d'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisia* qui stimule la glycogénolyse hépatique. Les effets indésirables sont très rares, des nausées, vomissements ou encore une possible hypokaliémie en font partie. Le glucagon n'a pas d'action sur les hypoglycémies induites par l'alcool ou les sulfamides hypoglycémiant car dans ces cas, il n'y a pas de réserves hépatiques en glycogène et il peut entraîner une rechute d'hypoglycémie par hypersécrétion secondaire d'insuline ; dans ces cas spécifiques, les solutés glucosés par voie intra veineuse sont utilisés.

Dans la prise en charge des hypoglycémies sévères et à titre diagnostique, devant tout coma inexpliqué, il faut injecter du glucose à 30% par voie veineuse stricte et lente ou du glucosé à 10% en perfusion IV stricte chez le nouveau-né. Cet apport de soluté glucosé IV doit être suivi d'une collation comportant des calories glucidiques à absorption lente et des calories protidiques et lipidiques.

Le diazoxide Proglicem® est un sulfamide de la famille des benzothianes possédant une activité hyperglycémiant par inhibition de la libération pancréatique d'insuline et par action stimulante sur les catécholamines d'origine médullo-surrénalienne.

II.1.3.3 - Surveillances

C'est une pathologie qui nécessite de nombreuses surveillances :

- Surveillance clinique : poids, asthénie, polyurie
- Auto surveillance glycémique systématique chez le patient diabétique de type 1
- Hémoglobine glyquée HbA1c, reflet de l'équilibre glycémique des 3 mois précédents
- Surveillance des possibles complications : fond d'œil, micro-albuminurie, examen neurologique, cardio-vasculaire

L'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil du patient et est donc amené à évoluer au cours du temps. Dans le diabète de type 2, pour la majorité des patients, la cible recommandée de l'HbA1c sera $\leq 7\%$, le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c $> 7\%$. L'objectif sera fixé à HbA1c $\leq 6,5\%$ pour le patient diabétique de type 2 nouvellement diagnostiqué, sans antécédent cardio-vasculaire et dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans.

La cible de l'HbA1c est fixée à $\leq 8\%$ pour les patients diabétiques de type 2 avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans), ou avec des complications macro-vasculaires évoluées, ou ayant une durée d'évolution du diabète supérieure à 10 ans et pour lesquels l'objectif de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères. Les patients avec une insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (stade 4 et 5) ont également une cible d'HbA1c $\leq 8\%$. Le dernier cas particulier concerne les personnes âgées souffrant de polyopathologies où la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire) et les hypoglycémies. Dans ce cas, un auto-contrôle de la glycémie est recommandé avant chaque repas, avec une glycémie comprise entre 1 et 2 g/l. L'objectif d'HbA1c est fixé à 9%.

II.2 – Impact de l'hyperperméabilité intestinale sur le diabète : bilan des connaissances

II.2.1 - Méthode de sélection des articles

La recherche bibliographique a été réalisée avec les mots-clés « leaky gut », « diabetes mellitus », « type 2 diabetes » et « permeability intestinal » et via l'interrogation des bases bibliographiques PubMed et EM Premium. Seuls les articles originaux publiés après 1999 ont été retenus. Au total, 7 publications ont été obtenues, dont 2 chez l'animal et 5 chez l'homme. La méthodologie et les principaux résultats sont décrits dans le tableau I pour l'animal et dans le tableau II pour l'homme.

II.2.1 - Etudes in vivo

Les études choisies portent sur le lien entre régime alimentaire, perméabilité intestinale, DT1 et DT2. Les animaux étudiés sont, ici, des rats et des souris. La première étude observe dans ses résultats la prise de poids, l'apparition de diabète et la perméabilité intestinale, la deuxième étude observe également le poids corporel mais également les glycémies post prandiales, les concentrations d'occludines et de claudines ainsi que la mesure FITC-dextran pour la perméabilité intestinale et d'un point de vue histologique l'iléon et le colon.

II.2.2 – Etudes chez l'homme

Les études sélectionnées incluent des effectifs allant de 36 à 339 individus, parmi eux des patients diabétiques et/ou obèse et des individus témoins sans pathologie particulière. La perméabilité intestinale est évaluée par différentes techniques selon les études tel que le test lactulose/mannitol, le pyroséquencage, le calcul d'un score de risque de perméabilité. Ces nombreuses techniques permettent d'obtenir une diversité de résultats.

TABLEAU I. ASPECTS METHODOLOGIQUES ET PRINCIPAUX RESULTATS DES ETUDES *IN VIVO*

Référence	Type d'étude	Effectif	Evaluation de la perméabilité intestinale	Résultats	Commentaires
Meddings 1999 - Canada Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat (74)	Etude expérimentale exposés/non-exposés	4 groupes de rats : - rats BBdp prédisposé génétiquement au DT1 - rat BBc témoin en bonne santé Subdivisés en 2 sous-groupes : un soumis à un régime alimentaire classique et un à un régime à base d'hydrolysat de caséine modifiée.	Administration d'un mélange de sucre (1 g de saccharose, 120 mg de lactulose, 80 mg de mannitol et 60 mg de sucralose) puis analyse des urines sur 24h par chromatographie liquide à haute performance HPLC.	<u>Apparition de diabète :</u> Groupe BBc aucune apparition de diabète, quel que soit le régime imposé. Groupe BBdp, après 100 jours d'étude 50% du groupe régime alimentaire standard avaient succombé au DT1 contre 20% pour le groupe régime à base d'hydrolysat de caséine. <u>Perméabilité intestinale :</u> Dans les deux types de régime perméabilité intestinale BBdp > BBc. Perméabilité intestinale après 50 jours est plus augmentée chez les rats BBdp soumis au régime standard que ceux soumis au régime avec hydrolysat de caséine. Le régime hydrolysé diminue la différence d'écart de perméabilité intestinale entre BBc et BBdp mais ne la supprime pas. <u>Prise de poids :</u> Aucune différence notable, selon les différents groupes.	Perméabilité intestinale $\nearrow$ avant le développement du diabète auto-immun. Cette augmentation est une anomalie retrouvée dans plusieurs pathologies (maladie de Crohn, diabète). Le type de pathologie développée par l'hôte serait dicté par le patrimoine génétique et par les différents antigènes présentés au système immunitaire muqueux, la perméabilité intestinale engendrant une présentation anormale de l'antigène.

TABLEAU I. ASPECTS METHODOLOGIQUES ET PRINCIPAUX RESULTATS DES ETUDES *IN VIVO* (SUITE)

Référence	Type d'études	Effectif	Evaluation de la perméabilité intestinale	Résultats	Commentaires
de Oliveira – 2019 - Brazil Time-dependent alteration to the tight junction structure of distal intestinal epithelia in type 2 prediabetic mice (75)	Etude expérimentale	Souris soumises à un régime riche en graisse HFD versus souris soumises à un régime de contrôle Ctrl	Mesures des concentrations plasmatiques au FITC – dextran	Souris HFD ont développé un pré diabète à J60 <u>Poids corporel et glycémie post prandiale :</u> HFD > Ctrl à j15, j30 et j60 <u>Histologie ileon/ colon :</u> Aucune lésion <u>[Occludine] et [Claudine] :</u> ↘ chez HFD au niveau de l'ileon et du colon <u>Mesure FITC-dextran :</u> Pas de différence significative entre les 2 groupes	Le HFD induit hyperglycémie à jeun + insulino-résistance périphérique + hyperinsulinémie + dyslipidémie après 60 jours = état prédiabétique Cet état entraîne => modification structurelle des Tjs

TABLEAU II : ASPECTS METHODOLOGIQUES ET PRINCIPAUX RESULTATS DES ETUDES CHEZ L'HOMME

Référence	Type d'étude	Effectif	Evaluation de la perméabilité intestinale	Résultats	Commentaire																								
Cox – 2016 - Australia Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes (76)	Etude Clinique transversale	N = 130 individus DT2 et 161 individus non diabétique	[LBP], [iFABP] et [LPS] divisées en quartiles, chaque quartile à un score entre 1 et 4 en fonction de l'augmentation des concentrations. PRS = somme des 3 quartiles. Score de PRS compris 3 et 12.	PRS DT2 > patients non diabétiques. Les personnes ayant un PRS dans le tiers supérieur étaient 5,07 fois plus susceptibles d'avoir DT2. On a observé une tendance à l'amélioration de la prédiction en incluant le PRS dans les modèles contenant l'âge, le sexe et l'IMC. <table><thead><tr><th></th><th>Non - Diabétiques</th><th>DT2</th><th><i>p-value</i></th></tr></thead><tbody><tr><td>Intestinal permeability</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>LPS (EU/mL)</td><td>2.11 ± 0.44</td><td>2.16 ± 0.52</td><td>0.43</td></tr><tr><td>LBP (ug/mL)</td><td>19.1 ± 7.22</td><td>25.5 ± 8.13</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>iFABP (ng/mL)</td><td>1.61 ± 1.18</td><td>2.35 ± 1.58</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Derived PRS</td><td>6.71 ± 1.89</td><td>8.35 ± 2.03</td><td>< 0.001</td></tr></tbody></table>		Non - Diabétiques	DT2	<i>p-value</i>	Intestinal permeability				LPS (EU/mL)	2.11 ± 0.44	2.16 ± 0.52	0.43	LBP (ug/mL)	19.1 ± 7.22	25.5 ± 8.13	< 0.001	iFABP (ng/mL)	1.61 ± 1.18	2.35 ± 1.58	< 0.001	Derived PRS	6.71 ± 1.89	8.35 ± 2.03	< 0.001	Les résultats de cette étude confirment une association entre une augmentation de la perméabilité intestinale et un risque de DT2, et cela indépendamment de l'âge, du sexe et de l'IMC. De façon plus précise l'étude montre que le risque de DT2 est multiplié par cinq chez les personnes appartenant au tier supérieur ayant le PRS le plus élevé, par rapport à celles appartenant au PRS le plus faible.
	Non - Diabétiques	DT2	<i>p-value</i>																										
Intestinal permeability																													
LPS (EU/mL)	2.11 ± 0.44	2.16 ± 0.52	0.43																										
LBP (ug/mL)	19.1 ± 7.22	25.5 ± 8.13	< 0.001																										
iFABP (ng/mL)	1.61 ± 1.18	2.35 ± 1.58	< 0.001																										
Derived PRS	6.71 ± 1.89	8.35 ± 2.03	< 0.001																										

TABLEAU II : ASPECTS METHODOLOGIQUES ET PRINCIPAUX RESULTATS DES ETUDES CHEZ L'HOMME (SUITE)

Référence/ année/ titre	Type d'étude	Effectif	Evaluation de la perméabilité intestinale	Résultats	Commentaires
Genser L - 2018 - France Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by lipid challenge ans is linked to inflammation and type 2 diabetes (60)	Etude Clinique transversale	N = 92 78 patients obèses (candidats à une chirurgie bariatrique) dont 36 obèses non diabétique et 42 patients obèses DT2 14 patients non obèses, non diabétique	- Test d'excrétion urinaire lactulose/mannitol - Analyse des Tjs <i>in vivo</i> en chambre de Ussing (échantillons de jejunum prélevé pendant chirurgie) avec marquage immunofluorescent de l'occludine et de la tricelluline - Culture de cellules Caco-2/TC7 cellules	<u>Avant provocation lipidique</u> Aucune différence entre les patients obèses diabétiques et non diabétiques a été observée, quelle que soit la méthode d'évaluation de la barrière intestinale considérée. <u>Après provocation lipidique</u> ↗ perméabilité au FITC-dextran 1,9 fois plus élevée chez les patients obèses diabétiques que chez les non obèses non diabétiques. Pas de différence pour les autres techniques.	Cette étude montre que dans l'obésité sévère, la barrière intestinale est altérée de façon subtile à jeun, tandis que dans un cadre de surcharge lipidique associée à une complication métabolique comme le diabète alors l'augmentation de perméabilité intestinale est conséquente.

TABLEAU II : ASPECTS METHODOLOGIQUES ET PRINCIPAUX RESULTATS DES ETUDES CHEZ L'HOMME (SUITE)

Références/ Année/ Titre	Type d'étude	Effectif	Evaluation de la perméabilité intestinale	Résultats	Commentaires
Shen 2019 - China Poor short- term glycemic control in patients with type 2 diabetes impairs the intestinal mucosal barrier: a prospective, single-center, observational study (77)	Etude clinique	N = 99 patients dont 66 atteints de DT2 et 33 en bonne santé	Kit de test combiné DAO / acide lactique / endotoxine bactérienne soutenu par système d'analyse des indicateurs biochimiques de la fonction de barrière intestinale JY-DLT	[Endotoxines sériques] DT2 > patients non DT2. Une régression linéaire a démontré une corrélation positive entre l'écart type de la glycémie lors du jour 1 et le taux d'endotoxine (coefficient de régression partielle standard = 0,255, p = 0,039).	Altération de la perméabilité intestinale chez les patients DT2 avec une grande fluctuation de glycémie dans le temps. Patients DT2 avec grande fluctuation glycémique quotidienne => taux sérique LPS élevé Hyperglycémie fluctuante engendre stress oxydatif => lésion de la muqueuse intestinale => $\uparrow$ LPS (=endotoxines) sérique Hyperglycémie fluctuante => fonction du foie compromise => élimination moins efficace des endotoxines.

TABLEAU II : ASPECTS METHODOLOGIQUES ET PRINCIPAUX RESULTATS DES ETUDES CHEZ L'HOMME (SUITE)

Référence/ Année/ Titre	Type d'étude	Effectif	Evaluation de la perméabilité intestinale	Résultats	Commentaires
Larsen 2010 - Denmark Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults (78)	Etude clinique	N = 36 hommes d'âge adulte dont 18 atteints de DT2	Caractérisation du microbiote par PCR et pyroséquencage de l'ARN bactérien à partir d'échantillon fécaux	Proportion de Firmicutes plus élevée chez les témoins (moyenne 56,4%) par rapport au groupe diabétique (moyenne 36,8%) Phylum Bacteroidetes plus élevée chez les diabétiques (44%) que chez les témoins (33%)	DT2 associé à modifications du microbiote intestinal. Niveau de Lactobacillus DT2 > témoins, or, genre <i>Lactobacillus</i> a des propriétés immunomodulatrices et peut contribuer à une inflammation chronique. Sujets DT2 => microbiote enrichi en bactérie Gram négatif (phyla <i>Bacteroidetes</i> et <i>Proteobacteria</i>) dont le composant principal des membranes = LPS, stimulateur de l'inflammation.

TABLEAU II : ASPECTS METHODOLOGIQUES ET PRINCIPAUX RESULTATS DES ETUDES CHEZ L'HOMME (SUITE)

Référence/ Année/ Titre	Type d'étude	Effectif	Evaluation de la perméabilité intestinale	Résultats	Commentaires
Sapone 2006 - USA Zonulin Upregulation Is Associated With Increased Gut Permeability in Subjects With Type 1 Diabetes and Their Relatives (79)	Etude Clinique transversale	339 patients DT1, 89 parents au premier degré et 97 patients en bonne santé	Test lactulose/mannitol Test ELISA pour la mesure de la zonuline Quantification génique par PCR en temps réel	Zonuline patients DT1 ($0,83 \pm 0,05$ ng / mg de protéine) > zonuline patients « parents » ($0,62 \pm 0,07$ ng / mg de protéine) et patients témoins ($0,21 \pm 0,02$ ng / mg de protéine). Rapport LA/MA DT1 ($0,037 \pm 0,003$) et leur « parents » ($0,025 \pm 0,01$) > LA/MA témoins ($0,017 \pm 0,0018$) Expression génique : pas de modification pour gène occludine, expression claudine-1 x2 pour DT1 et expression claudine-2 /2 pour DT1.	Taux sérique zonuline DT1 élevé et corrélé à $\nearrow$ perméabilité intestinale. $\nearrow$ zonuline précède diagnostic DT1 Ces augmentations permettent passage d'antigène Ag du non soi => risque accru de DT1 par stimulation continu du système immunitaire par des Ag du non soi et un traitement inapproprié de ces antigènes par le GALT.

Liste des abréviations des tableaux :

PRS = permeability risk score

iFABP = intestinal fatty acid binding protein

AUC = Aire sous la courbe

DT1 = Diabète de type 1

HFD = High Fat Diet

LBP = Lipopolysaccharide binding protein

DAO = Diamine oxidase (enzyme exprimée dans l'intestin)

DT2 = Diabète de type 2

LPS = Lipopolysaccharide

IC = Intervalle de confiance

LA/MA = Lactulose/Mannitol

GALT = Gut Associated Lymphoid Tissue

Pour les 5 études de la catégorie « chez l'homme », les résultats concernant la perméabilité montrent que celle-ci est modifiée que ce soit avec le régime gras (modification de structure) ou le régime avec céréales (perméabilité augmentée).

Pour les 2 études de la catégorie « chez l'animal », les résultats sont contrastés. L'étude de de Oliviera montre que les jonctions serrées sont modifiées après 60 jours de HFD mais elles sont toujours fonctionnelles et aucune augmentation de perméabilité n'est notifiée tandis que l'étude de Meddings montre une augmentation de la perméabilité intestinale.

Le résultat de l'étude de Meddings est conforté par les études chez l'homme méthodologiquement solides où la perméabilité est augmentée. Les études de Sapone, de Genser et de Meddings utilisent toutes les trois le système de mesure du rapport de concentrations urinaires de sucres ingérés, et sont donc plus facilement comparable.

Les résultats concernant l'augmentation de la perméabilité intestinale sont contrastés et s'expliquent vraisemblablement par le fait que l'étude de de Oliviera présente une limite méthodologique au niveau du temps d'observation des sujets (60 jours) alors que les études positives reposent sur des mesures sensiblement aux mêmes dates mais également plus tardives : à 100 jours (Meddings), et pour les études menées chez l'homme, les patients sont plus âgés ($57,5 \text{ ans} \pm 6,2 \text{ ans}$ pour la population DT2 de l'étude de Cox) et, ont donc déjà été exposés au mode de vie occidental.

II.2.3 – Hypothèses mécanistiques suggérées par les études

Les différentes études présentées permettent d'émettre des hypothèses sur le mécanisme physiopathologique de l'hyperperméabilité intestinale.

L'étude de Sapone (79) montre que, dans le cadre des maladies auto-immunes, plusieurs conditions existent ; la première est une susceptibilité génétique pour le système immunitaire de l'hôte à reconnaître, et potentiellement à mal interpréter, un antigène environnemental présenté dans le tractus gastro-intestinal. La deuxième condition est l'exposition à cet antigène. Et enfin la troisième condition, le passage paracellulaire de l'antigène, normalement empêché par les TJs, mais possible en cas d'hyperperméabilité intestinale. Dans le cas du diabète, il faut identifier la chronologie entre cette modification de perméabilité et l'apparition de la pathologie, dans de nombreux cas, une augmentation de la perméabilité semble précéder la maladie (80). De même, dans l'étude de Meddings, la perméabilité gastro-intestinale est augmentée chez le rat BBdp avant le développement du diabète auto-immun. Elle est augmentée, elle laisse donc passer de nombreux antigènes, ce qui entraîne une présentation inappropriée de ces derniers au GALT conduisant à la réponse auto-immune.

Une fois le diabète bel et bien présent chez le patient, il va entretenir l'hyperperméabilité intestinale par l'hyperglycémie, qui à long terme est l'une des causes des lésions de la barrière intestinale (81) et par la fluctuation de la glycémie. Les fluctuations répétées de glycémie entraînent une augmentation du taux de cytokines inflammatoires liée à l'altération de la perméabilité intestinale. L'inflammation intervient, à la fois sur l'hyperperméabilité, et sur la physiopathologie du diabète en

inhibant la phosphorylation du substrat du récepteur de l'insuline. Cette phosphorylation entraîne une résistance à l'insuline.

Le mécanisme de cette augmentation de perméabilité est lié à plusieurs facteurs. La zonuline est une protéine directement impliquée, de plus l'augmentation de son taux précède le diagnostic de DT1 chez le rat dans l'étude de Sapone, renforçant l'hypothèse que l'hyperperméabilité est bien présente avant la maladie auto immune. Deux autres protéines sont concernées, elles sont directement impliquées dans le fonctionnement des Tjs : la tricelluline et l'occludine sont délocalisées chez le patient obèse, phénomène présent également dans un contexte inflammatoire. Leur délocalisation n'engendre pas de grande augmentation de la perméabilité, par contre si cette anomalie est combinée à un régime alimentaire avec de grands apports en lipides alors la perméabilité est augmentée par un facteur deux. Les lipides sont donc capables d'augmenter la perméabilité paracellulaire par des effets directs sur les Tjs, les micelles lipidiques déclencheraient ce phénomène par les hydrolysats des triglycérides qu'elles contiennent qui déclenchent les voies de signalisation concernées : les récepteurs SR-B1/CLA-1, récepteur impliqué dans le métabolisme du cholestérol.

Comme décrit précédemment, le microbiote intestinal est également un acteur de la perméabilité intestinale. L'étude de Larsen traite du lien entre microbiote, perméabilité et diabète. Dans cette étude, le taux d'endotoxines LPS est plus élevé chez les DT2 que dans la population témoin, cela est dû à une modification du microbiote intestinal avec une présence plus faible de *Firmicutes* et plus forte de *Bacteroidetes* et de *Protéobactéries* chez le diabétique. Cette différence provoque une hausse de l'endotoxémie et donc une inflammation (43). Cela s'explique de la manière suivante : les *Bacteroidetes* et les *Protéobactéries* sont des genres de bactéries Gram négatif contenant dans leur membrane le LPS un stimulateur de l'inflammation. Cette inflammation joue directement un rôle sur le développement du diabète. Le foie étant occupé par les fluctuations de glycémie, il ne peut donc pas éliminer de manière efficace les endotoxines. Le genre *Lactobacillus* est également impliqué car il possède des propriétés immunomodulatrices et pourrait potentiellement contribuer à une inflammation chronique chez les sujets diabétiques (82). L'étude de Larsen met en évidence une variation inter-individuelle du microbiote fécal très faible chez les patients diabétique contrairement aux patients témoins, on peut affirmer que cette différence de variation entre les deux groupes est due au mode de vie si l'on prend en compte l'étude de 2007 de Dicksved qui établit le lien entre régime alimentaire, style de vie et microbiote fécal en comparant le microbiote fécal d'enfant vivant dans un milieu rural à celui d'enfant d'un milieu urbain (83), toutefois elle n'a pas identifié les éléments du mode de vie rentrant en compte dans cette différence .

Directement en lien avec les régimes alimentaire l'étude de Genser traite du rôle des lipides dans cette physiopathologie. L'augmentation de perméabilité est mise en évidence suite à une provocation

lipidique et directement liée à une inflammation et une altération métabolique comme le diabète et l'obésité, où une inflammation de bas grade est présente avec notamment l'augmentation de TNF α et IL-6 dans le DT2 (75). De même, dans l'étude de Meddings, le lien entre régime à base de céréales et diabète est démontré. De manière plus précise, l'étude montre que les altérations de la perméabilité sont limitées à l'estomac et à l'intestin grêle mais que le colon n'est pas touché.

II.3 – Rôle du mode de vie dans la relation hyperperméabilité intestinale/ diabète

Les résultats des études présentées dans la partie précédente suggèrent un rôle important de l'hyperperméabilité intestinale chez les patients diabétiques et un effet direct de l'alimentation. Mais l'hyperperméabilité peut également être provoquée par d'autres facteurs environnementaux, tels que le stress chronique, la pollution intérieure et extérieure qui entraînent une surcharge de toxines dans l'organisme (84).

II.3.1 - Mode de vie

II.3.1.1 – Qualité de l'alimentation

La composition du régime alimentaire est primordiale, il existe des aliments néfastes pour la barrière intestinale, tout comme il existe des aliments bénéfiques. Dans la société occidentale un régime alimentaire est majoritaire, il est appelé le western pattern diet ; c'est un régime caractérisé par une consommation excessive de sucre, de protéines animales, de graisse, de produits laitiers et graines raffinées. Au-delà des aliments qui compose le régime, l'apport doit être suffisant, car la restriction alimentaire est néfaste ; une étude montre que, dans un cas extrême, la privation alimentaire, pendant 15 jours, entraîne une translocation bactérienne vers la circulation qui engendre une inflammation et une augmentation de la perméabilité intestinale (85).

Les composés les plus courants pouvant endommager la muqueuse intestinale sont le gluten, le sucre raffiné, les organismes génétiquement modifiés OGM et enfin, les protéines présentes dans les produits laitiers (86).

Le problème majeur du gluten est qu'il est composé de nombreux éléments non nutritionnels ou pouvant bloquer l'action des nutriments tels que les phytates, source de phosphore mais non assimilable par l'homme, et les lectines. Les lectines sont des protéines pouvant se lier à des éléments glucidiques et agissent en tant que système de défense naturel contre des envahisseurs extérieurs tels que moisissures et parasites. Il faut savoir que la muqueuse digestive est recouverte de cellules contenant des glucides qui aident à décomposer la nourriture ingérée. Mais les lectines du blé et d'autres céréales peuvent de ce fait s'attacher à la muqueuse digestive et donc endommager l'intestin et provoquer une inflammation. On rencontre les lectines dans les grains de céréales mais on peut également les trouver dans de nombreux aliments. Consommées en petite quantité, les lectines ne causeront pas de dommages à l'organisme et c'est donc lorsque leur quantité augmente que les problèmes apparaissent. Le blé, le riz,

l'épeautre et le soja contiennent des lectines en grande quantité pouvant causer une hyper-perméabilité intestinale. La fermentation et la germination de grains réduisent la quantité de phytates et de lectines, ce qui rend ces derniers plus faciles à digérer. Les OGM et les plantes hybrides ont tendance à être plus riches en lectines car ils ont été modifiés afin d'accroître leur résistance aux insectes.

Autre aliment incriminé : le lait de vache pasteurisé. La caséine A1 est le composé des produits laitiers qui nuit à l'intestin. En outre, la pasteurisation, qui détruit des enzymes vitales, va rendre le lactose, sucre présent dans le lait, difficile à digérer. La sécrétion de zonuline est augmentée lorsque les cellules épithéliales du jejunum et de l'iléon distale sont exposées à certaines bactéries intestinales, au gluten ou, à la caséine. Parmi les autres aliments responsables de cette augmentation on trouve le piment de cayenne, les tomates, les pommes de terre, les poivrons, et le paprika (37). À l'inverse, le poivre noir et le poivre vert, grâce à leur contenu en pipérine, modulent la libération de zonuline en réduisant sa sécrétion.

Une alimentation riche en graisses saturées et en sucres favorise le développement de colonies de bactéries gram-négatif et le largage de LPS qui vont être reconnus par les TLR-4. Cette reconnaissance amène à une ouverture des TJs et une réaction inflammatoire. En ce qui concerne le sucre, il s'agit d'un aliment apprécié des levures, comme *Candida Albicans* ou encore d'autres bactéries et il permet donc leur développement. Ces micro-organismes contribuent à endommager la muqueuse intestinale.

Les AGE sont, également, impliqués dans ce lien hyperperméabilité intestinale – diabète. Comme énoncé dans la partie II.1.3 les AGE sont des facteurs du risque du diabète, de plus une étude prouve que leur caractère néfaste est augmenté en cas d'hyperperméabilité (87).

Pour conclure, le western pattern diet rassemble plusieurs facteurs susceptibles d'augmenter la perméabilité intestinale : le gluten, les lectines et la caséine sont inflammatoires au niveau de l'intestin et augmentent la zonuline, les graisses saturées et les sucres en excès provoquent le largage de LPS entraînant une réaction inflammatoire, enfin la consommation excessive de sucre et les modes de cuisson produisent des AGE, facteur de risque du diabète potentialisé en cas d'hyperperméabilité.

II.3.1.2 - Activité physique

Chez les athlètes professionnels et les grands sportifs les troubles digestifs sont fréquents et reflètent donc une souffrance tissulaire au niveau intestinal. Durant une activité physique intense ($\geq 60-70\%$ Volume d'Oxygène maximal VO_{2max}), on observe une diminution de l'irrigation intestinale, des agressions mécaniques, une hyperthermie ou encore du stress oxydatif qui perturbent les jonctions serrées. Lors d'un effort sous forte chaleur, la température cellulaire peut atteindre les $40,5^{\circ}C$, température à laquelle il a été observé une hyperperméabilité intestinale (52). Autre phénomène présent lors d'exercice physique, la chute locale du taux d'ATP cellulaire amène à une nécrose tissulaire qui augmente la perméabilité (52,88,89). Le sport de façon intensive est donc un facteur de risque d'hyperperméabilité intestinale.

Les études sur les bénéfices d'une activité physique adaptée et régulière sur la perméabilité intestinale ne sont pas encore développées, toutefois l'activité physique, si elle n'est pas pratiquée de manière intensive, permet une diminution du stress, qui lui augmente la perméabilité intestinale et une réduction de l'inflammation intestinale, elle-même facteur de risque (90,91).

II.3.1.3 - Alcool/tabac/stress

Alcool

On a observé, chez le hamster et le rat, une cytotoxicité de l'éthanol qui engendre des lésions hémorragiques entraînant le désassemblage des filaments d'actine péri-jonctionnelles et par conséquent amenant à la rupture des jonctions serrées. La présence d'hyperperméabilité intestinale chez les malades cirrhotiques a été démontré de ce fait (92).

Chez le diabétique la consommation d'alcool n'est pas interdite mais la consommation excessive est dangereuse car elle entraîne des hypoglycémies. L'alcool inhibe la néoglucogenèse du foie et, par conséquent est hypoglycémiant.

Tabac

Le tabac va augmenter la production de radicaux libres par les muqueuses, ces derniers peuvent être responsables de lésions inflammatoires. Il a été démontré que, chez la souris l'exposition à la cigarette était responsable de dommages structuraux et fonctionnels sur la barrière intestinale avec une translocation bactérienne, une atrophie des villosités intestinales et des anomalies structurelles au niveau des jonctions serrées (93). La déformation des Tjs est due à l'inflammation, caractérisée par un taux de TNF- α élevé, elle induit une faible expression de ZO-1, des occludines et de claudine-1. Le tabac intervient également en déclenchant un stress, Cameron *et al.* ont montré que les souris soumises à un stress développaient une perméabilité intestinale accrue (94).

En plus de cet effet sur la perméabilité intestinale, le tabac est également un facteur de risque du diabète car il augmente la résistance à l'insuline (95).

Stress

Le stress a plusieurs effets sur le système digestif : inhibition de la motricité gastrique, accélération de la motricité colique et de sa sécrétion, baisse du seuil de sensibilité viscérale, augmentation de la perméabilité intestinale par un relâchement des jonctions serrées et modification du microbiote. La modification de la perméabilité paracellulaire colique s'observe aussi bien lors des phases de stress aigu que lors de stress chronique (96).

Le stress et le diabète sont également liés plusieurs mécanismes pathogéniques expliquent ce lien et semblent impliqués dans l'apparition de complications (97).

II.3.2 - Xénobiotiques

Il a été démontré que d'autres substances favorisent également la production et la sécrétion de zonuline : les pesticides, les métaux lourds, notamment le mercure, les Polychlorobiphényles (PCBs),

et les perturbateurs endocriniens en général, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la chimiothérapie (98).

II.3.2.1 - Perturbateurs endocriniens

Toute substance étrangère à l'organisme, qu'elle soit d'origine naturelle ou artificielle et qui va potentiellement interagir avec le système endocrinien est définie comme perturbateur endocrinien. La substance peut agir par mimétisme, blocage ou encore par modification de l'hormone. Les effets peuvent touchés le sujet lui-même ou sa descendance et ils peuvent être multiples (cancer, altération de la fertilité ...). Les hormones sexuelles sont particulièrement touchées mais la thyroïde ou encore d'autres glandes peuvent l'être également (99).

Des chercheurs ont démontré que le bisphénol A, substance chimique utilisée pour la fabrication de plastique, perturbe l'homéostasie immunitaire de la muqueuse intestinale s'il y avait exposition périnatale. L'étude portait sur des souris, et celles dont la mère avait été exposée au bisphénol A souffraient d'une hyperperméabilité au niveau du colon (100). Cette augmentation de la perméabilité est associée dans l'étude à une réponse inflammatoire aberrante avec augmentation de l'INF-gamma, cytokine inflammatoire. L'alimentation est aujourd'hui la principale source d'exposition de l'humain au bisphénol A. Le lien entre bisphénol A et diabète est démontré, le bisphénol A affecterait le métabolisme du glucose (101).

II.3.2.2 - Médicaments

Antis acides

Ils ont pour but d'alcaliniser le milieu gastrique, cette alcalinisation va supprimer l'une des principales barrières à la colonisation par les bactéries, qu'elles soient pathogènes ou non. Il est d'ailleurs prouvé que ces traitements augmentent le risque de diarrhée infectieuse (102). La colonisation bactérienne étant perturbée le maintien de l'intégrité des jonctions serrées l'est également.

Antibiotiques

Une antibiothérapie, qu'elle soit administrée par voie orale ou par voie intraveineuse, va déstabiliser le microbiote intestinal. Toutefois, certaines bactéries seront sensibles à l'antibiotique et d'autres résistantes, le microbiote ne sera donc pas complètement altéré de plus il a une grande capacité de résilience. Une fois l'antibiothérapie terminée, le microbiote se reconstituera pour tendre vers l'état dans lequel il se trouvait avant la prise du traitement.

L'antibiothérapie engendre la diminution de l'effet barrière du microbiote, c'est-à-dire sa capacité de résistance à la colonisation. Le risque d'infection en est donc augmenté (103).

Anti-inflammatoires

Ici, il est question en particulier des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), leur toxicité digestive s'exerce à la fois sur l'estomac et l'ensemble de l'intestin grêle, du colon et du rectum. Les AINS vont bloquer la phosphorylation oxydative des entérocytes, entraînant un déficit en ATP à

l'origine d'un dysfonctionnement des jonctions serrées et donc d'une augmentation de la perméabilité intestinale (104,105).

II.3.3 - Comorbidités

Certaines pathologies vont déséquilibrer la barrière intestinale, entraînant alors une modification de son étanchéité. Plusieurs pathologies peuvent être responsables de ce dérèglement :

- Infections intestinales

Les infections par *E. Coli*, *Salmonella typhimurium*, *C. difficile* ou encore par le rotavirus vont modifier la localisation de plusieurs protéines (ZO-1, claudine-1, occludine) et par conséquent auront un impact sur la perméabilité intestinale.

- Syndrome de l'intestin irritable

Le SII engendre des troubles du transit, il peut être à prédominance de diarrhée (SII-D), à prédominance de constipation (SII-C) ou avec une alternance de diarrhée et de constipation (SII-A). Des études ont montré que, lors de ce syndrome, selon le type, l'expression des occludines est modifiée et donc par conséquent la perméabilité impactée, la figure 11 présente un exemple de résultat de ces études au niveau de la muqueuse colique.

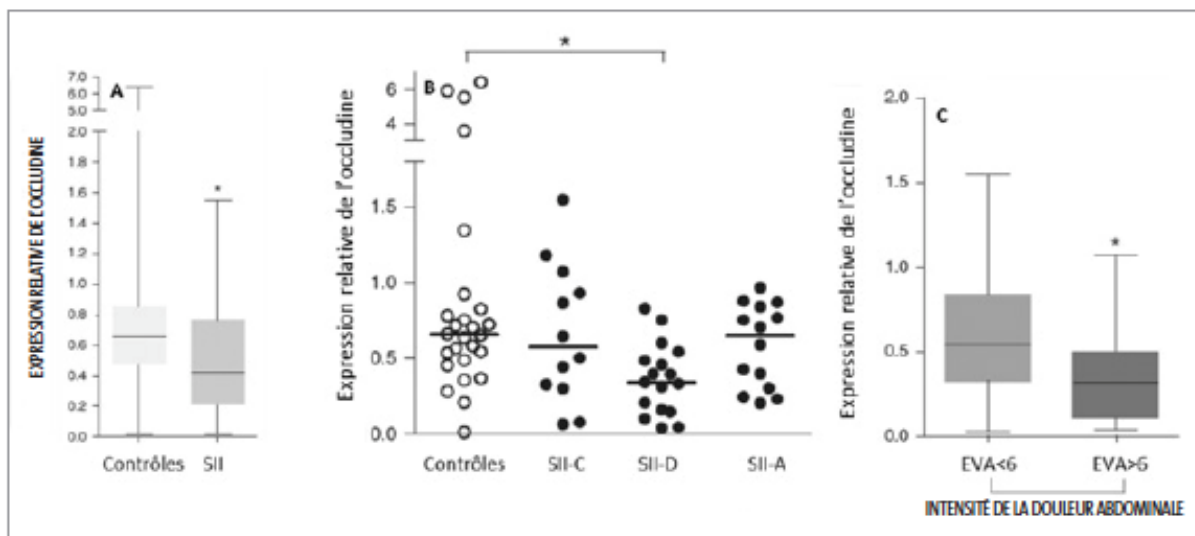


Figure 11 : Expression de l'occludine en fonction du type de SII et de l'intensité de la douleur abdominale évaluée sur une échelle visuelle analogique (EVA) (106)

Si la perméabilité paracellulaire est augmentée, les toxines et les antigènes vont pénétrer plus facilement de même que la translocation bactérienne. Ce phénomène est à l'origine de réponses inflammatoires locales combinées à la présence de cellules immunocompétentes et de médiateurs de l'inflammation. Ces derniers vont, par la suite, sensibiliser les terminaisons des neurones afférents primaires pouvant amener à de l'hypersensibilité chez les patients souffrant du SII (107).

- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Ces maladies sont caractérisées par une dysrégulation de la réponse immunitaire contre le microbiote intestinal avec des anticorps anti-bactéries intestinales et un nombre accru de translocations

bactériennes. Cette augmentation de la perméabilité peut être un marqueur de diagnostic et de suivi. Dans le cas de la rectocolite hémorragique, la perméabilité est augmentée au niveau intestinal mais pas colique.

- Maladies métaboliques
- Allergies
- Maladies auto-immunes : maladie cœliaque, diabète type I, spondylarthrite ankylosante et sclérose en plaque
- Ischémie ou hypoxie intestinale
- Pathologie psychiatrique et neurodégénérative

On sait que le déséquilibre du microbiote entre dans la physiopathologie de l'autisme, la mauvaise digestion des protéines tel que, le gluten et la caséine, provoque la production de peptides opioïdes qui peuvent traverser la barrière intestinale, entrer dans le flux sanguin et perturber le fonctionnement du cerveau (108).

III. Prévention et prise en charge symptomatique de l'hyperperméabilité intestinale : conseils à l'officine

Les praticiens de la médecine complémentaire et intégrative de Wickham en Australie ont été interrogés dans une étude pour donner leur avis sur la méthode de diagnostic de l'hyperperméabilité intestinale, les résultats du questionnaire montrent qu'une majorité d'entre eux limite le diagnostic à un diagnostic clinique du patient car les autres méthodes sont encore trop onéreuses. On se base donc principalement sur les symptômes cliniques comme décrit dans la partie I.4.1, ballonnements, flatulences, diarrhées et sensibilité alimentaire (allergies ou intolérances) (109).

III.1 - Approche par l'alimentation

L'alimentation et les éléments nutritionnels vont agir sur plusieurs choses :

- La production de mucus
- L'intégrité des entérocytes
- La qualité des jonctions
- Le microbiote

Et cela de différentes manières :

- Via la production d'ATP avec la phosphorylation
- En jouant sur la conformation des protéines des jonctions
- Via les lipides jonctionnels
- En jouant sur la composition du microbiote

Un retour à une bonne alimentation par une consommation de bons sucres, de bonnes graisses, d'une juste quantité de protéines, vitamines, minéraux et une éviction des allergènes alimentaires est un moyen de prévenir l'hyperperméabilité intestinale.

III.1.1 - Régime alimentaire et aliments utiles

III.1.1.1 - Le collagène

Le collagène contient les acides aminés proline et glycine qui vont aider les cellules de la paroi intestinale à se régénérer. Celui-ci peut être obtenu grâce à des bouillons d'os. La gélatine (de porc, de bœuf ou de poisson) obtenue à partir du collagène comporte les mêmes bénéfices.

III.1.1.2 - Les produits laitiers fermentés

Les produits laitiers fermentés sont une source de probiotiques et d'acides gras à chaîne courte qui sont réparateurs pour l'intestin. Les probiotiques, grâce à leurs sécrétions, vont aider à prolonger la durée de vie des villosités intestinales tandis que les acides gras à chaîne courte vont favoriser leur construction. Ainsi, le kéfir, le yaourt, le beurre et le fromage crus vont aider dans cette démarche.

Le site internet nicrunicuit.com propose la recette suivante pour préparer des produits laitiers fermentés : il faut ajouter des probiotiques de type *LactoBacillus* et *BifidoBacterium* à du lait. Idéalement, du lait cru de chèvre ou de brebis doivent être utilisés car ils contiennent des facteurs de croissance mieux tolérés que ceux du lait de vache. Suite à l'ajout le mélange doit reposer 3 à 5 jours le temps de la fermentation. Le goût sucré disparaît et une saveur acide est prédominante.

Il faut bien différencier les produits fermentés des autres produits laitiers qui peuvent mener à la formation de peptides entraînant des réactions auto-immunes. Une fois l'intestin « réparé », les probiotiques à base de produits laitiers peuvent continuer à être consommés de manière occasionnelle.

III.1.1.3 - Les légumes lacto fermentés

Il s'agit d'une autre forme de probiotiques qui contiennent des acides organiques permettant de régulariser le pH intestinal. La choucroute est l'aliment lacto fermenté de référence. Contrairement aux produits laitiers, il n'y a pas de réserve particulière à les consommer au long cours. Au contraire, tant ils sont bénéfiques à la santé.

III.1.1.4 - La noix de coco

Elle contient, son huile en particulier, des acides caprylique et laurique ; ce sont des acides gras saturés faciles à digérer. Dans un cas de *Candida albicans*, ces acides gras permettent de contenir la prolifération du Candida. Le lait de coco constitue une alternative de qualité au lait animal et peut être utilisé comme base pour les produits fermentés.

III.1.1.5 - Les graines germées

Elles sont constituées de fibres qui nourrissent le microbiote. Elles contiennent également des enzymes qui facilitent la digestion des aliments. Il faut, tout de même, les consommer avec modération car leur consommation excessive peut provoquer un inconfort digestif lié à une irritation des parois intestinales, il convient donc d'en arrêter la consommation durant quelques semaines pour ensuite les réintroduire progressivement dans l'alimentation.

III.1.1.6 - Les aliments réduisant l'inflammation

On peut les regrouper en différentes classes : la première est constituée des bons sucres c'est-à-dire les fruits et les légumes qui contiennent du fructose, et exclure les aliments à forte concentration d'amidon (céréales raffinées par exemple) ; la deuxième classe est constituée des bonnes graisses comme les oméga 3. Pour réduire l'inflammation il faut également un apport en protéine adapté c'est-à-dire environ 1 gramme de protéine par kilo de poids corporel ; et enfin il faut exclure le gluten.

De façon plus précise il existe des aliments reconnus pour leurs vertus anti-inflammatoires, celles-ci seront mesurées par l'indice COX-2 IC50 qui est la concentration nécessaire pour inhiber 50% de l'activité de la protéine inflammatoire COX-2.

- La curcumine est le principal composant actif du curcuma, elle possède des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et joue contre le stress oxydatif.
- Le basilic inhibe l'activité des médiateurs de l'inflammation et de la douleur, il peut être utilisé sous forme d'infusion avec des feuilles fraîches. Les feuilles de basilic perdent leurs propriétés en séchant.
- La Nigelle, aussi appelée Cumin Noir, est une plante cultivée en Orient et en Europe centrale. Elle possède des propriétés inflammatoires également.

III.1.1.7 – La cannelle

C'est une épice provenant de la partie interne du *Cinnamomum zeylanicum* et du *Cinnamomum cassia*, plantes tropicales retrouvées respectivement en Inde et en Chine. La cannelle va inhiber l'enzyme pancréatique alpha amylase qui permet la digestion de l'amidon, faciliter l'absorption cellulaire du glucose, stimuler la synthèse du glycogène, potentialiser l'activité des récepteurs insulinaire. La cumulation de ces effets permet de réduire la glycémie post prandiale et les risques de dérèglement (110).

III.1.1.8 – La berbérine

C'est un alcaloïde qui se trouve dans les racines, le rhizome et l'écorce d'*Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Berberis aquifolium* et *Berberis aristata*. La berbérine a effet direct sur la perméabilité intestinale car elle atténue l'effet toxique des lipopolysaccharides sur la muqueuse intestinale en neutralisant la délocalisation des ZO-1 des jonctions serrées (111). Ces propriétés protectrices de la barrière intestinale sont liées à une amélioration de la production des acides gras à chaîne courte

Elle possède également une action sur le diabète en réduisant l'hémoglobine glyquée via une réduction de la néoglucogenèse et une stimulation de la glycolyse (112).

III.1.2 – Prébiotiques

Comme décrit précédemment les prébiotiques sont la nourriture du microbiote intestinal, ils ne sont pas indispensables à la survie de ce dernier mais ils favorisent la croissance des bactéries et leur permettent d'être plus efficace dans leurs fonctions.

Les prébiotiques se retrouvent dans certains aliments, appelés aliments à effet prébiotique. Cet effet est apporté par la teneur en fibre de l'aliment, les fibres sont des polysaccharides résistants aux différents processus de digestion, elles entrent donc en contact avec les bactéries tout au long du tube digestif, qui elles sont capables de décomposer les fibres alimentaires pour à la fois se développer et libérer des molécules bénéfiques à l'organisme (acides gras à chaîne courte). La digestion des fibres par les bactéries permet de diminuer la glycémie d'après repas et la cholestérolémie à jeun. Parmi les polysaccharides retrouvés dans les fibres les fructo-oligosaccharides FOS, les galacto-oligosaccharides GOS et l'inuline que l'on retrouve dans les racines de chicorée.

Les fibres sont présentes dans tous les aliments d'origine végétale mais leur concentration varie selon les aliments, ceux ayant le plus d'effet prébiotique sont l'artichaut, la banane, l'ail, le topinambour, le poireau, l'oignon, les salsifis, les asperges, le froment et la chicorée. L'apport quotidien conseillé est de 25g par jour. La [figure 12](#) présente des exemples d'aliments avec leur teneur en prébiotique pour atteindre les 25g par jour.

 Fruits		 Légumes	
Pomme	3 g	Brocoli	2 g / tasse
Mangue	4 g	Pomme de terre avec la peau	4 g
Poire	5 g	Artichaut	4,7 g
Framboises	8 g / tasse	Pois cassés	14,4 g / tasse
 Légumineuses		 Pains	
Pois chiches	4 g pour 1/2 tasse	Son	2 g / 2 tranches
Lentilles	5 g pour 1/2 tasse	Seigle	4 g / 2 tranches
Haricots	6 g pour 1/2 tasse	Blé	4,7 g / 2 tranches
 Noix & graines		Pois cassés	14,4 g / 2 tranches
Pistaches	3 g pour 1/4 de tasse	Source : Canadian Digestive Health Foundation	
Quinoa	4 g par tasse		
Amandes	6 g par 1/4 de tasse		

[Figure 12](#) : Exemples d'aliments riches en fibres (113)

Pour conclure, une alimentation équilibrée doit apporter de bons sucres, présents dans les fibres, éviter l'excès de graisses saturées sans pour autant les supprimer de l'alimentation mais favoriser les graisses mono et polyinsaturées, enfin une quantité de protéines adaptée à la masse musculaire, c'est-à-dire environ 1,2 grammes par kilo (114).

[III.2 - Approche par les compléments alimentaires](#)

[III.2.1 – Probiotiques](#)

Les probiotiques sont favorables à la guérison et à la régénération de l'intestin. Ils aident à reconstituer un microbiote sain composé de bonnes bactéries qui vont contenir et évincer les mauvaises. Éliminer les aliments posant problème est primordial mais le réensemencement de l'intestin l'est tout autant.

En termes de supplémentation, la levure *Saccharomyces Boulardii* (Ultra levure®) favorise la reconquête de l'intestin par les bactéries bénéfiques en améliorant la résilience et diminue le risque de

colonisation par des bactéries pathogènes comme *C. difficile* par des effets anti-toxines, anti-microbien, trophiques sur la production de mucus et elle améliore la production de butyrate (115). Dans certains cas, mais cela reste assez rare, elle peut entraîner des problèmes de constipation. La souche *Lactobacillus Rhamnosus* de type GG, que l'on trouve dans le produit Ergyphilus® de chez Nutergia, est recommandée pour ses propriétés anti-inflammatoires. Les gélules peuvent être utilisées pour lancer la fermentation de lait animal ou de coco.

Il est nécessaire de s'orienter vers des compositions contenant plus de 50 milliards de bactéries vivantes et associant les genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Saccharomyces boulardii*. Pour que les probiotiques soient efficaces ils doivent être consommés en cure, c'est-à-dire quotidiennement et régulièrement sinon leurs effets s'estompent rapidement (116).

III.2.2 - Oligo-éléments & minéraux

III.2.2.1 - Zinc

Le zinc, par un rôle de co-facteur de nombreuses enzymes, a une action immunostimulante et est impliqué dans le renouvellement cellulaire. Son déficit affectera la digestion et l'absorption au niveau de l'intestin grêle, une carence en zinc est associée à une augmentation de la perméabilité par altération des jonctions serrées (117).

Les aliments riches en zinc sont : les viandes, les germes de blé, les graines de sésame, certains crustacés (crabe et langouste) et les huitres.

Peut avoir un goût métallique et donner des maux de tête, Les compléments de zinc doivent être ingérés au moins deux heures avant ou après les compléments alimentaires contenant du fer, les antibiotiques de la famille des cyclines et des quinolones, les traitements contre l'ostéoporose, et les médicaments destinés à neutraliser l'acidité de l'estomac.

III.2.2.2 – Magnésium

Dès deux jours de carence en magnésium une diminution du nombre de *Bifidobacterium* contribue à une augmentation de la perméabilité et une inflammation systémique. (118). Cependant le microbiote a une capacité d'adaptation qui lui permet, sur le long terme (environ trois semaines), de rétablir un équilibre et de faire disparaître ces effets néfastes cités.

III.2.3 - Vitamines

III.2.3.1 - La vitamine A

La vitamine A est un micronutriment fondamental, c'est une actrice de l'immunité innée et acquise et est donc indispensable pour combattre les infections mais aussi maintenir l'intégrité de

l'intestin en renouvelant son épithélium. Les sources sont multiples : huile de foie de morue ou de flétan, préparations à base de bétacarotène.

III.2.3.2 – La vitamine D

Elle contribue au fonctionnement normal du système immunitaire. Les apports nutritionnels conseillés sont de 10 microgrammes par jour pour l'enfant et de 5 microgrammes par jour pour l'adulte. Le foie des poissons maigres (huile de foie de morue), les poissons gras, le jaune d'œuf ou encore les produits laitiers en sont des sources exogènes.

III.2.3.3 – Les vitamines B

Les vitamines B2, B3 et B8 contribuent au maintien des muqueuses.

La vitamine B2, aussi appelé riboflavine, est le précurseur de coenzymes indispensables aux réactions d'oxydo-réduction, ses apports sont en général largement couverts par l'alimentation, on la trouve dans les produits laitiers.

La vitamine B8, aussi appelé vitamine H ou biotine, est présente dans de nombreux aliments tels que les œufs ou les champignons. Elle intervient dans le métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et dans le catabolisme des protéines.

III.2.3.4 – La vitamine E

C'est une vitamine indispensable à la bonne stabilisation des membranes cellulaires ou encore à la protection des cellules contre le stress oxydatif. Les apports nutritionnels conseillés sont 12mg par jour. On retrouve la vitamine E essentiellement dans les végétaux : légumes verts, huiles et margarines végétales riches en acide gras polyinsaturés, germes de céréales ou encore fruits secs oléagineux. Il existe quelques sources animales comme le jaune d'œuf ou encore le foie.

Le laboratoire Codifra commercialise le produit Permaflor® qui contient des vitamines B2, B3, B8, D et E.

III.2.4 – Graisses mono-insaturées ou poly-insaturées

On y trouve les acides gras omega 9 (huile d'olive, noix, avocat, noisettes, huile d'argan), les acides gras omega 6 (huile de pépin de raisin, de tournesol, de germe de blé, de noix, de soja) et les omega 3 (microalgues et poisson gras, huile de chanvre, graine de chia, lin). Ce sont des acides gras poly-insaturés avec une double liaison sur le troisième carbone. Il y a quatre éléments principaux à cette famille : l'acide alpha linolénique (ALA), l'acide stéaridonique (SA), l'eicosapentaénoïque acid (EPA) et le docosahexaénoïque acid (DHA). Ils contribuent à la structure du système nerveux, à la prévention des accidents cardio-vasculaires ischémiques et ils ont une action anti-inflammatoire car ils sont précurseurs des cytokines.

En ce qui concerne l'intestin, les oméga 3 vont améliorer le transport actif des micronutriments à travers la muqueuse en plus de leur action anti inflammatoire. La principale source animale d'oméga

3 est le poisson gras (sardine, maquereau) ; les principales sources végétales sont les graines de lin et de chia, le colza et les noix.

III.2.5 - Glutamine

La glutamine est un acide aminé non essentiel mais lors d'une agression où ses besoins seront accrus, l'accroissement de sa libération ne permettra pas de compenser totalement la carence. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires qui agiront en inhibant la synthèse des médiateurs de la réponse inflammatoire. Par ce biais elle contribue à préserver l'intégrité de la barrière digestive mais pas uniquement. Elle va également stimuler la prolifération des entérocytes et diminuer leur apoptose. Troisièmement elle est capable de restaurer l'expression des protéines de jonctions serrées.

De récentes études ont également montrée qu'elle pouvait réguler l'insulino résistance en augmentant l'utilisation du glucose au niveau musculaire et hépatique (119).

La glutamine peut se trouver sous forme de gélule en officine mais les aliments en sont une source importante également comme le poisson, les céréales ou les légumineuses. Il est recommandé d'en consommer 2 à 5 g par jour.

Parmi les spécialités disponibles sur le marché le laboratoire Pileje commercialise une spécialité appelée Perméaline® composée de glutamine, de vitamine A, de zinc et de thé vert et le laboratoire Copmed propose les produits PermeaRegen® et PermeaRegul® qui contiennent des fibres d'acacia, de la glutamine, du curcuma, des vitamines A, D, E et C et du zinc.

III.2.6 – Butyrate

C'est un acide gras à courte chaîne servant d'apport énergétique aux colonocytes. Il réduit la réaction inflammatoire en diminuant la translocation bactérienne et l'activation du NF-κB et participe à la fermeture des Tjs (120). Sa première fonction est de servir de source d'énergie pour les colonocytes et permettre de compenser les effets du stress métabolique.

III.3 - Approche allopathique

Les différentes spécialités commercialisées sont présentées en annexe 7.

III.3.1 - L'acide chlorhydrique sous forme de bétaine HCl

Une personne souffrant d'hyper perméabilité intestinale peut également souffrir d'une acidité stomacale insuffisante et donc de problème de digestion. Associé à la pepsine, une enzyme naturellement présente dans l'estomac, l'acide chlorhydrique sous forme de bétaine HCl va aider à la digestion des protéines et des protéines animales en particulier. Ceci aura pour conséquence de réduire la quantité d'aliments digérés de manière incomplète et générant des composés toxiques pouvant traverser la barrière intestinale poreuse et se retrouver dans le flux sanguin.

III.3.2 – Les antispasmodiques

Ce sont des antispasmodiques musculotropes, sans effets cholinergiques, agissant de façon directe au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif. C'est un traitement symptomatique des douleurs liées à des spasmes d'origine digestive ou biliaire, il régularise la motricité de l'intestin.

III.3.3 – Les antispasmodiques associés à un pansement digestif ou à du charbon

L'antispasmodique permet de relâcher les muscles du tubes digestifs et les voies biliaires ; le pansement en silicone isole le contenu luminal du tube digestif pour protéger ce dernier.

III.3.4 – Les pansements digestifs et les adsorbants

On y trouve les silicates ou argiles, les silicones ou la crosopovidone, adsorbant l'eau, les gaz et fixant les toxines microbiennes non résorbés. Ils ont un effet de pansement digestif par formation d'une couche protectrice homogène tapissant la muqueuse digestive.

III.4 - Autres approches

III.4.1 - Homéopathie

L'homéopathie n'a pas de recommandation spécifique pour traiter l'hyperperméabilité intestinale mais il existe plusieurs souches indiquées dans la prise en charge des différents symptômes :

- Argentum nitricum 30CH : pour les patients nerveux qui souffrent de diarrhées lorsqu'ils sont sous pression
- Nux vomica 30CH : pour le patient avec des besoins fréquents de selles avec douleurs abdominales
- Aloe socotrina 30CH : pour les douleurs abdominales avant et pendant les selles et qui sont soulagées après les selles
- Alumina 30CH : pour la personne constipée avec des selles douloureuses
- Carbo végétalis 30CH : pour l'abdomen gonflé et distendu surtout dans la partie haute et les brûlures d'estomac avec acidité
- Lycopodium clavatum 200k : pour les ballonnements
- Colocynthis 30CH : pour les douleurs pendant les selles, les crampes abdominales et les problèmes de vésicule biliaire
- China 30CH : pour les coliques avec de nombreuses flatulences
- Pulsatilla nig 30CH : pour l'absence de soif et de goût
- Antimonium crudum 30CH : pour l'alternance entre constipation et diarrhée
- Gelsemium 30CH : pour les diarrhées indolores arrivant après des émotions soudaines
- Lithium tigrinum 30CH : pour le désir constant d'aller à la selle avec une pression dans le rectum

- Natrum carbonicum 30CH : pour l'indigestion et les brûlures d'estomac
- Phosphorus 200K : pour la constipation alternée avec diarrhée
- Silicea 30CH : pour la perte d'appétit et la colique avec constipation
- Sulfur 200k : pour le désir fréquent et infructueux d'aller à la selle

La spécialité Nervopax® rassemble plusieurs de ces souches : Corallium rubrum 3 DH, Atropinum sulfuricum 4 DH, Cuprum aceticum 4 DH, Magnesia phosphorica 3 DH, Arsenicum album 4 DH, Zincum valerianicum 4 DH, Agnus castus 3 DH et Silicea 5 DH.

III.4.2 – Phytothérapie et aromathérapie

III.4.2.1 - Thé vert

Le thé vert a de nombreuses propriétés, il est anti oxydant, hypocholestérolémiant et anti-inflammatoire. Il contient des polyphénols dont l'épigallocatechine 3-O-gallate EGCG qui limite l'augmentation des flux paracellulaire et transcellulaire induit par l'IFN- γ (121) et la quercétine, retrouvée également dans le cacao, qui diminue le flux paracellulaire en régulant l'expression des claudines (122).

III.4.2.2 - Racine de réglisse

Elle améliore la production d'acide dans l'estomac. De plus, elle soutient le processus naturel de guérison et de régénération de la muqueuse de l'estomac et du duodénum. Elle se révélera utile si l'hyper perméabilité intestinale est causée par un stress émotionnel. Son usage est restreint à 500mg deux fois par jour pendant trois semaines dans la mesure où elle épuise les réserves de potassium ce qui peut conduire rapidement à de l'hypertension artérielle.

III.4.2.3 – Huiles essentielles

L'huile essentielle de thym (*thymus vulgaris*) possède une activité antimicrobienne sur les *Bactéroides* et sur *Candida albicans* qui permet de rééquilibrer le microbiote intestinal.

L'huile essentielle d'origan possède un vaste spectre anti-microbien, notamment très efficace contre *Candida albicans*.

L'arbre à thé, *melaleuca alternifolia*, a des propriétés antiseptiques, antifongiques et antibactériennes.

L'huile essentielle de menthe agit sur les *Bactéroides*, de sariette, de basilic exotique.

III.4.2.4 - Autres

L'huile de ricin contient de l'acide undécylénique, c'est un acide gras insaturé qui possède une action antifongique.

L'huile ou les extraits de pépins de pamplemousse ont une activité antifongique qui permet de rétablir un équilibre au niveau du microbiote.

Le sceau d'or, *hydrastis canadensis*, a une activité antimicrobienne à large spectre et antifongique via son composé actif la berbérine.

L'écorce du Pau d'Arco, *tabebuia avellanedae*, a une activité antifongique, antibactérienne et antiparasitaire.

L'aloë vera est immunostimulante par stimulation l'action antifongique des macrophages. Elle est très efficace contre *Candida albicans*.

Conclusion

À partir des études analysées dans cette thèse, on peut conclure que l'augmentation de la perméabilité intestinale est vraisemblablement antérieure à l'apparition du diabète, il convient donc de la prévenir même si un lien de causalité n'est pas établi. Les facteurs de risque de l'hyperperméabilité sont omniprésents dans le mode de vie occidental, et plus particulièrement dans l'alimentation. Un pattern physiopathologique semble se dégager : la consommation excessive de sucre et de graisses va interagir avec le microbiote et les protéines allergènes telles que le gluten, la caséine et les lectines qui vont perturber le système immunitaire et augmenter la concentration de zonuline. La zonuline va entraîner la phosphorylation des protéines structurales des jonctions serrées et par conséquent engendrer leur ouverture. La modification du microbiote entraîne une translocation du LPS qui est un facteur de l'inflammation agissant sur l'expression des protéines des Tjs, amenant à une hyperperméabilité intestinale.

Pour prévenir ou réduire l'intensité de cette hyperperméabilité, plusieurs étapes peuvent être proposées : 1/ maîtriser la dysbiose en rééquilibrant le microbiote via les probiotiques ; 2/ réparer la muqueuse intestinale en apportant les aliments qui stimulent la guérison et en réduisant la consommation de ceux potentiellement néfastes ; et enfin 3/ neutraliser l'inflammation avec des compléments alimentaires spécifiques. On peut maintenir une bonne perméabilité intestinale en favorisant les aliments bénéfiques tels que les fibres et les produits laitiers fermentés. Pour les aliments à risque, il faut diminuer leur consommation sans entrer dans des restrictions pouvant être à l'origine de carences, c'est-à-dire en respectant les règles du plan national de nutrition santé (PNNS). L'hyperperméabilité intestinale se manifeste par des symptômes peu caractéristiques tels que des maux de ventres et ballonnements et est donc difficile à repérer, de plus les examens utilisés pour son diagnostic sont encore peu répandus en ville. Le pharmacien d'officine a donc un rôle à jouer dans la prévention et la prise en charge de l'hyperperméabilité, en délivrant les conseils appropriés sur le plan diététique et sur l'hygiène de vie.

Références bibliographiques

1. Lam YY, Ha CWY, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, et al. Increased Gut Permeability and Microbiota Change Associate with Mesenteric Fat Inflammation and Metabolic Dysfunction in Diet-Induced Obese Mice. PLOS ONE. 23 mars 2012;7(3):e34233.
2. Enseignement d'Histologie, PCEM1 et PCEM2, Dr Serge Nataf - le tube digestif [Internet]. [cité 9 févr 2019]. Disponible sur: <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tube-digestif>
3. Mouton G. Écosystème intestinal et santé optimale. Marco Pietteur. Chaudfontaine; 2004. 512 p.
4. Mitic LL, Van Itallie CM, Anderson JM. Molecular Physiology and Pathophysiology of Tight Junctions I. Tight junction structure and function: lessons from mutant animals and proteins. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol. 1 août 2000;279(2):G250-4.
5. Krajmalnik-Brown R, Ilhan Z-E, Kang D-W, DiBaise JK. Effects of Gut Microbes on Nutrient Absorption and Energy Regulation. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr. avr 2012;27(2):201-14.
6. Chassaing B. Caractérisation de facteurs bactériens essentiels à la virulence de souches de Escherichia Coli associées à la maladie de Crohn. Université d'Auvergne; 2011.
7. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. Annu Rev Physiol. 10 févr 2016;78:481-504.
8. Goulet O. La flore intestinale : un monde vivant à préserver - Intestinal flora : A living world to, preserve. J Pédi Puéri. 2009;(22):102-6.
9. Bashir M, Louie S, Shi H, Nagler-Anderson C. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy. J Immunol. 1 juin 2004;6978-87.
10. Lau C, Chamberlain R. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associate | IJGM. 26 Feb;
11. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci. 28 mai 2013;110(22):9066-71.
12. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. Pharmacol Ther. mai 2011;130(2):202-12.
13. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. 11 juin 2014;Gastroentérologie Clinique et Biologique-Vol. 31(5):533-42.
14. Guignot C. Que sait-on du rôle du microbiote du nouveau-né sur le risque de maladie à long terme? [Internet]. Univadis. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/que-sait-on-du-role-du-microbiote-du-nouveau-ne-sur-le-risque-de-maladie-a-long-terme-591946>

15. Masson E. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/130208/alertePM>
16. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 1 mai 1999;69(5):1035s-45s.
17. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56(1):80-7.
18. Zoetendal EG, Akkermans ADL, De Vos WM. Temperature Gradient Gel Electrophoresis Analysis of 16S rRNA from Human Fecal Samples Reveals Stable and Host-Specific Communities of Active Bacteria. *Appl Environ Microbiol.* oct 1998;64(10):3854-9.
19. Midtvedt A-C, Midtvedt T. Production of Short Chain Fatty Acids by the Intestinal Microflora during the first two years of human life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 1992;15(4):395-403.
20. Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, et al. The human gut virome: Inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res.* oct 2011;21(10):1616-25.
21. Sullivan Å, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis.* sept 2001;1(2):101-14.
22. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 22 janv 2009;457(7228):480-4.
23. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 août 2010;107(33):14691-6.
24. Bonaz B, Pellissier S. Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal ! déc 2013;4(4):p.240-257.
25. Langley JN. The autonomic nervous system : Part 1 [Internet]. Cambridge: W. Heffer; 1921 [cité 8 juill 2019]. 96 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/cu31924024561908>
26. Ducrotté P, Melchior C, Leroi A-M, Gourcerol G. Motricité de l'estomac et de l'intestin grêle. *Wwwem-Premiumcomdatatraiteses09-27451* [Internet]. 2 nov 2017 [cité 21 janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1167488/resultatrecherche/2>
27. Sasselli V, Pachnis V, Burns AJ. The enteric nervous system. *Dev Biol.* 1 juin 2012;366(1):64-73.
28. Gershon MD. The Enteric Nervous System: A Second Brain. *Hosp Pract.* 15 juill 1999;34(7):31-52.
29. Olsson C, Holmgren S. Autonomic control of gut motility: A comparative view. *Auton Neurosci Basic Clin.* 16 nov 2011;165(1):80-101.
30. Bonaz B. Communication entre cerveau et intestin. *Wwwem-Premiumcomdatarevues02488663v31i8S0248866310004984* [Internet]. 5 août 2010 [cité 7 janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/261427/resultatrecherche/4>

31. Viltart O, Waysfeld B. Faim et satiété, contrôle comportemental de la prise alimentaire. Wwwem-Premiumcomdatatraitessn10-57959 [Internet]. 6 avr 2016 [cité 21 janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1044228/resultatrecherche/14>
32. Waclawiková B, El Aidy S. Role of Microbiota and Tryptophan Metabolites in the Remote Effect of Intestinal Inflammation on Brain and Depression. Pharmaceuticals [Internet]. 25 juin 2018 [cité 22 janv 2019];11(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160932/>
33. Coquerel D, Tamion F. Impact intestinal du choc septique. Wwwem-Premiumcomdatarevues16240693v19i2S1624069310000022 [Internet]. 3 mars 2010 [cité 29 janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/244980/resultatrecherche/2>
34. Fond - 2018 - Le microbiote intestinal gouverne-t-il notre cerveau.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1243694/main.pdf>
35. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. mai 2009 [cité 9 sept 2019];6(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817714/>
36. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. Nature. déc 2006;444(7122):1022-3.
37. Fasano A. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. Physiol Rev. 1 janv 2011;91(1):151-75.
38. Doctor's Data, Inc. Zonulin: A Biomarker and Regulator of Gastrointestinal Tight Gap Junctions Resource Guide [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: https://www.doctorsdata.com/resources/uploads/whitepages/85045%20DDI%20Zonulin%20WP_R2.pdf
39. Boute N, Boubekeur S, Lacasa D, Issad T. Dynamics of the interaction between the insulin receptor and protein tyrosine-phosphatase 1B in living cells. EMBO Rep. 1 mars 2003;4(3):313-9.
40. Panizza D. L'intestin et le poids ; de la dysbiose au surpoids, de l'inflammation à l'obésité. Géo Reflet. 2017.
41. Murphy MS, Eastham EJ, Nelson R, Pearson AD, Laker MF. Intestinal permeability in Crohn's disease. Arch Dis Child. mars 1989;64(3):321-5.
42. Coproscreen [Internet]. Laboratoire Barbier. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: https://www.laboratoirebarbier.bio/bilans_specialises/coproscreen/
43. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet–Induced Obesity and Diabetes in Mice. Diabetes. 1 juin 2008;57(6):1470-81.
44. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Wwwem-Premiumcomdatarevues02488663unassignS0248866315011273

- [Internet]. 7 janv 2016 [cité 23 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1025589/resultatrecherche/2>
45. de Lacy Costello BPJ, Ledochowski M, Ratcliffe NM. The importance of methane breath testing: a review. *J Breath Res.* juin 2013;7(2):024001.
 46. Eisenmann A, Amann A, Said M, Datta B, Ledochowski M. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res.* juill 2008;2(4):046002.
 47. Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, Broza YY, Aboud M, Gharra A, et al. Diagnosis and Classification of 17 Diseases from 1404 Subjects via Pattern Analysis of Exhaled Molecules. *ACS Nano.* 24 janv 2017;11(1):112-25.
 48. D'Haens G, Rutgeerts P. Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: Pathophysiology and Prevention. *Inflamm Bowel Dis.* 1 nov 1999;5(4):295-303.
 49. Kwak DS, Jun DW, Seo JG, Chung WS, Park S-E, Lee KN, et al. Short-term probiotic therapy alleviates small intestinal bacterial overgrowth, but does not improve intestinal permeability in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* déc 2014;26(12):1353-9.
 50. Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, Guerra Pinto A, Carolina Carneiro Aguirre A, Paiva Martins F, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(7):842-8.
 51. Krawczyk M, Maciejewska D, Ryterska K, Czerwińska-Rogowska M, Jamioł-Milc D, Skonieczna-Żydecka K, et al. Gut Permeability Might be Improved by Dietary Fiber in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Undergoing Weight Reduction. *Nutrients.* nov 2018;10(11):1793.
 52. Riché D. Hyperperméabilité intestinale chez le sportif : mécanismes, conséquences et prise en charge nutritionnelle. 2004;2:13.
 53. Tulyeu J, Kumagai H, Jimbo E, Watanabe S, Yokoyama K, Cui L, et al. Probiotics Prevents Sensitization to Oral Antigen and Subsequent Increases in Intestinal Tight Junction Permeability in Juvenile-Young Adult Rats. *Microorganisms.* 16 oct 2019;7(10).
 54. Holowacz S, Guigné C, Chêne G. Probiotic supplementation reduced obesity, insulin resistance and gene expression modulating inflammation in gut and adipose tissues of mice fed a high-fat diet. 2015;
 55. Grall N, Andremont A, Ruppé E. Microbiote intestinale. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesbioemb-75692* [Internet]. 13 janv 2017 [cité 26 févr 2019]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1101744/resultatrecherche/2>
 56. de Gunzburg J, Ducher A, Modess C, Wegner D, Oswald S, Dressman J, et al. Targeted adsorption of molecules in the colon with the novel adsorbent-based medicinal product, DAV132: A proof of concept study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* janv 2015;55(1):10-6.
 57. Grall N, Massias L, Nguyen TT, Sayah-Jeanne S, Ducrot N, Chachaty E, et al. Oral DAV131, a charcoal-based adsorbent, inhibits intestinal colonization by β -lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in cefotaxime-treated mice. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2013;57(11):5423-5.

58. P1A Recombinant β -Lactamase Prevents Emergence of Antimicrobial Resistance in Gut Microflora of Healthy Subjects during Intravenous Administration of Ampicillin | Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://aac.asm.org/content/53/6/2455>
59. La «greffe fécale»: hautement efficace contre une infection intestinale récidivante – et contre les MICI...? - ASMCC [Internet]. [cité 3 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.smccv.ch/fr/actuel/la-greffe-fecale-hautement-efficace-contre-une-infection-intestinale-recidivante-et-contre-les-mici.html>
60. Genser L, Aguanno D, Soula HA, Dong L, Trystram L, Assmann K, et al. Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *J Pathol.* 1 oct 2018;246(2):217-30.
61. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, et al. Effects of Traditional and Western Environments on Prevalence of Type 2 Diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care.* 1 août 2006;29(8):1866-71.
62. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 1 janv 2016;39(Supplement 1):S13-22.
63. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. 2009;373:7.
64. Eschwege E, Basdevant A, Crine A, Moisan C, Charles M-A. Type 2 diabetes mellitus in France in 2012: Results from the ObEpi survey. *Diabetes Metab.* févr 2015;41(1):55-61.
65. Dorman JS, LaPorte RE, Stone RA, Trucco M. Worldwide differences in the incidence of type I diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta chain. *Proc Natl Acad Sci.* 1 oct 1990;87(19):7370-4.
66. Obepi Roche, Recherche Médicale, Maladie Cardio Vasculaire - Roche.fr [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html>
67. Selivanova OM, Grishin SY, Glyakina AV, Sadgyan AS, Ushakova NI, Galzitskaya OV. Analysis of Insulin Analogs and the Strategy of Their Further Development. *Biochem Biokhimia.* janv 2018;83(Suppl 1):S146-62.
68. Foretz M, Guichard C, Ferré P, Foufelle F. Sterol regulatory element binding protein-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes. *Proc Natl Acad Sci.* 26 oct 1999;96(22):12737-42.
69. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the Population With Glucokinase Monogenic Diabetes Can Be Recognized by Clinical Characteristics in Pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort. *Diabetes Care.* 1 mai 2014;37(5):1230-6.
70. Orban J-C, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. Acidose lactique et metformine. *Ann Fr Anesth Réanimation.* oct 2006;25(10):1046-52.
71. Monnier L, Colette C. Diététique des états diabétiques. In: Elsevier Masson SAS. Paris; 2010.

72. Birlouez-Aragon I, Saavedra G, Tessier FJ, Galinier A, Ait-Ameur L, Lacoste F, et al. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Am J Clin Nutr.* mai 2010;91(5):1220-6.
73. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 3 mai 2001;344(18):1343-50.
74. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, Hardin J, Gall DG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 1999 Apr; 276(4):951-7
75. de Oliveira RB, Matheus VA, Canuto LP, De Sant'ana A, Collares-Buzato CB. Time-dependent alteration to the tight junction structure of distal intestinal epithelia in type 2 prediabetic mice. *Life Sci.* 2019 Dec;238:116971.
76. Cox AJ, Zhang P, Bowden DW, Devereaux B, Davoren PM, Cripps AW, et al. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. 2017 Apr;43(2):163-166
77. Shen L, Ao L, Xu H, Shi J, You D, Yu X, et al. Poor short-term glycemic control in patients with type 2 diabetes impairs the intestinal mucosal barrier: a prospective, single-center, observational study. *BMC Endocr Disord.* 8 mars 2019;19(1):29.
78. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE.* 2010 Feb;5(2).
79. Sapone A, Magistris L de, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F, et al. Zonulin Upregulation Is Associated With Increased Gut Permeability in Subjects With Type 1 Diabetes and Their Relatives. *Diabetes.* 1 mai 2006;55(5):1443-9.
80. Fasano A, Terez Shea Donohue. Mechanisms of Disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. 1 sept 2005;
81. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, Shanthirani CS, Gokulakrishnan K, Lakshmi BS, et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem.* 1 mars 2014;388(1):203-10.
82. Zeuthen LH, Christensen HR, Frøkiær H. Lactic Acid Bacteria Inducing a Weak Interleukin-12 and Tumor Necrosis Factor Alpha Response in Human Dendritic Cells Inhibit Strongly Stimulating Lactic Acid Bacteria but Act Synergistically with Gram-Negative Bacteria. *Clin Vaccine Immunol.* 1 mars 2006;13(3):365-75.
83. Dicksved J, Flöistrup H, Bergström A, Rosenquist M, Pershagen G, Scheynius A, et al. Molecular Fingerprinting of the Fecal Microbiota of Children Raised According to Different Lifestyles. *Appl Environ Microbiol.* avr 2007;73(7):2284-9.
84. Proust-Millon L. Le grand livre de l'alimentation anti-inflammatoire. Broché. 2018.
85. Genton L, Cani PD, Schrenzel J. Alterations of gut barrier and gut microbiota in food restriction, food deprivation and protein-energy wasting. *Clin Nutr Edinb Scotl.* juin 2015;34(3):341-9.

86. La micronutrition dans le traitement des troubles digestifs. Thèse [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/93afee2a-c73e-4665-b70b-359154dae6e9>
87. Rapin JR, Wiernsperger N. Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine. *Clin Sao Paulo Braz*. juin 2010;65(6):635-43.
88. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 24 nov 2016 [cité 4 févr 2019];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121944/>
89. Lamprecht M, Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med Sport Sci*. 2012;59:47-56.
90. ANSES. Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. 2016 février p. 584.
91. Lambert JE, Myslicki JP, Bomhof MR, Belke DD, Shearer J, Reimer RA. Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. juill 2015;40(7):749-52.
92. Masson E. Perméabilité intestinale et cirrhose [Internet]. EM-Consulte. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/129805/alertePM>
93. Zuo L, Li Y, Wang H, Wu R, Zhu W, Zhang W, et al. Cigarette smoking is associated with intestinal barrier dysfunction in the small intestine but not in the large intestine of mice. *J Crohns Colitis*. 1 déc 2014;8(12):1710-22.
94. Cameron HL, Perdue MH. Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2. *J Pharmacol Exp Ther*. juill 2005;314(1):214-20.
95. Artese A, Stamford BA, Moffatt RJ. Cigarette Smoking: An Accessory to the Development of Insulin Resistance. *Am J Lifestyle Med*. 1 nov 2019;13(6):602-5.
96. Bonaz B, Pellissier S. Facteurs psychosociaux et physiopathologie des troubles fonctionnels intestinaux. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesses09-62907* [Internet]. 7 mars 2018 [cité 9 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1201930/resultatrecherche/2>
97. Haleng J, Pincemail J, Defraigne J-O, Charlier C, Chapelle J-P. Le stress oxydant. *Rev Médicale Liège* [Internet]. oct 2007 [cité 3 nov 2019];62(10). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/8914>
98. Fénichel P, Chevalier N. Environmental endocrine disruptors: New diabetogens? *C R Biol*. oct 2017;340(9-10):446-52.
99. Perturbateurs endocriniens : conséquences sur les pathologies hormonales (en dehors du diabète et de l'obésité) - EM Premium [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1304480/resultatrecherche/2>
100. Guzylack-Piriou L, Bouchaud G. Exposition aux perturbateurs endocriniens et développement des maladies allergiques. *Wwwem-*

- Premiumcomdatarevues18770320unassignS1877032018303816 [Internet]. 25 janv 2019 [cité 23 févr 2019]; Disponible sur:
<http://www.em.premium.com/article/1271613/resultatrecherche/5>
101. Rancière F, Botton J, Slama R, Lacroix MZ, Debrauwer L, Charles MA, et al. Exposure to Bisphenol A and Bisphenol S and Incident Type 2 Diabetes: A Case-Cohort Study in the French Cohort D.E.S.I.R. *Environ Health Perspect.* oct 2019;127(10):107013.
 102. La flore intestinale un monde vivant à préserver [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur:
<http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/212303/main.pdf>
 103. Ruppé E, Burdet C, Grall N, de Lastours V, Lescure F-X, Andremont A, et al. Impact of antibiotics on the intestinal microbiota needs to be re-defined to optimize antibiotic usage. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2018;24(1):3-5.
 104. Bhatt AP, Gunasekara DB, Speer J, Reed MI, Peña AN, Midkiff BR, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Leaky Gut Modeled Using Polarized Monolayers of Primary Human Intestinal Epithelial Cells. *ACS Infect Dis.* 12 2018;4(1):46-52.
 105. Thiéfin G, Beaugier L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* juill 2005;72(4):286-94.
 106. iedm_ls_34_hyperpermeabilite_intestinale_rv02_-_2017.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur:
http://www.iedm.asso.fr/IMG/pdf/iedm_ls_34_hyperpermeabilite_intestinale_rv02_-_2017.pdf
 107. Ducrotté P. Physiopathologie et traitement des troubles fonctionnels intestinaux. *Wwwem-Premiumcomdatatraiteses09-39221* [Internet]. [cité 31 janv 2019]; Disponible sur:
<https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/35776/resultatrecherche/1>
 108. Frontiers | Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions | Human Neuroscience [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2012.00344/full>
 109. Leech B, Schloss J, Steel A. Investigation into complementary and integrative medicine practitioners' clinical experience of intestinal permeability: A cross-sectional survey. *Complement Ther Clin Pract.* 1 mai 2018;31:200-9.
 110. Whole Cinnamon and Aqueous Extracts Ameliorate Sucrose-Induced Blood Pressure Elevations in Spontaneously Hypertensive Rats - PubMed [Internet]. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur:
https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/16582031-whole-cinnamon-and-aqueous-extracts-ameliorate-sucrose-induced-blood-pressure-elevations-in-spontaneously-hypertensive-rats/?from_term=preuss+AND+cinnamon&from_pos=1
 111. Wu S-J, Don T-M, Lin C-W, Mi F-L. Delivery of berberine using chitosan/fucoidan-taurine conjugate nanoparticles for treatment of defective intestinal epithelial tight junction barrier. *Mar Drugs.* 24 nov 2014;12(11):5677-97.
 112. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* mai 2008;57(5):712-7.

113. Les bénéfices des prébiotiques sur la santé [Internet]. PiLeJe. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/benefices-prebiotiques-sante>
114. Meredith CN, Zackin MJ, Frontera WR, Evans WJ. Dietary protein requirements and body protein metabolism in endurance-trained men. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 1989;66(6):2850-6.
115. Everard A, Matamoros S, Geurts L, Delzenne NM, Cani PD. *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *mBio*. 10 juin 2014;5(3):e01011-01014.
116. McFarland LV. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open*. 25 août 2014;4(8):e005047.
117. Sturniolo GC, Fries W, Mazzon E, Di Leo V, Barollo M, D'inca R. Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. *J Lab Clin Med*. mai 2002;139(5):311-5.
118. Pachikian BD, Neyrinck AM, Deldicque L, De Backer FC, Catry E, Dewulf EM, et al. Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *J Nutr*. mars 2010;140(3):509-14.
119. Coëffier M, Déchelotte P. Mécanismes d'action potentiels de la glutamine chez le patient agressé. 30 sept 2009;
120. Lewis K, Lutgendorff F, Phan V, Söderholm JD, Sherman PM, McKay DM. Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Inflamm Bowel Dis*. juill 2010;16(7):1138-48.
121. Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LC. The chemistry of tea flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr*. déc 1997;37(8):693-704.
122. Suzuki T, Hara H. Quercetin enhances intestinal barrier function through the assembly of zonula [corrected] occludens-2, occludin, and claudin-1 and the expression of claudin-4 in Caco-2 cells. *J Nutr*. mai 2009;139(5):965-74.

Annexes

Annexe 1

DCI	Princeps
Metformine ou Diméthylbiguanides	GLUCOPHAGE® Chlorhydrate de metformine 1000mg/ 850mg/ 500mg STAGID® Embonate de metformine 700mg
Metformine + Glibenclamide	GLUCOVANCE®

Annexe 2

DCI	Princeps
A durée d'action moyenne ou prolongée	
Glipizide	GLIBENESE® 5mg MINIDIAB® 5mg OZIDIA® 5 ou 10mg (forme LP)
A longue durée d'action	
Glimépiride	AMAREL® 1mg, 2mg, 3mg ou 4mg
Glibenclamide	DAONIL® 5mg HEMIDAONIL® 2,5mg
Gliclazide	DIAMICRON®

Annexe 3

DCI	Princeps
Répaglinide	NOVONORM® 0,5mg/ 1mg/ 2mg

Annexe 4

DCI	Princeps
Acarbose	GLUCOR® 50mg/ 100mg
Miglitol	DIASTABOL® 50mg/ 100mg

Annexe 5

DCI	Princeps
Inhibiteurs de la DPP-4 ou Gliptines	

Sitagliptine	JANUVIA® 50mg ou 100mg XELEVIA® 50mg ou 100mg En asso avec metformine : JANUMET® 50mg + 1000mg VELMETIA® 50mg + 1000mg
Vildagliptine	GALVUS® 50mg JALRA® 50mg En asso. avec metformine : EUCREAS® 50mg + 1000mg ICANDRA® 50mg + 1000mg
Saxagliptine	ONGLYZA® 5mg En asso. avec metformine : KOMBOGLYZE® 2,5mg + 1000mg
Linagliptine	TRAJENTA® 5mg En asso. avec metformine : JENTADUETO® 2,5mg + 1000mg
Alogliptine	VIPIDIA® 6,25mg, 12,5mg ou 25mg En asso. avec metformine : VIPDOMET® 12,5mg + 850 ou 1000mg
Analogue du GLP1	
Exénatide	BYETTA® 5 µg ou 10 µg BYDUREON® forme retardée
Liraglutide	VICTOZA® stylo injecteur
Dulaglutide	TRULICITY® stylo injecteur
Lixisénatide	LYXUMIA® stylo injecteur
Sémaglutide	OZEMPIC® stylo injecteur

Annexe 6

Types d'insuline	Spécialités
Insulines ordinaires	ACTRAPID® UMULINE® rapide INSUMAN® Infusat insuline humaine (pour pompe) INSUMAN® Implantable (pour pompe)
Analogue de l'insuline d'action rapide	APIDRA® Insuline glulisine HUMALOG® Insuline lispro

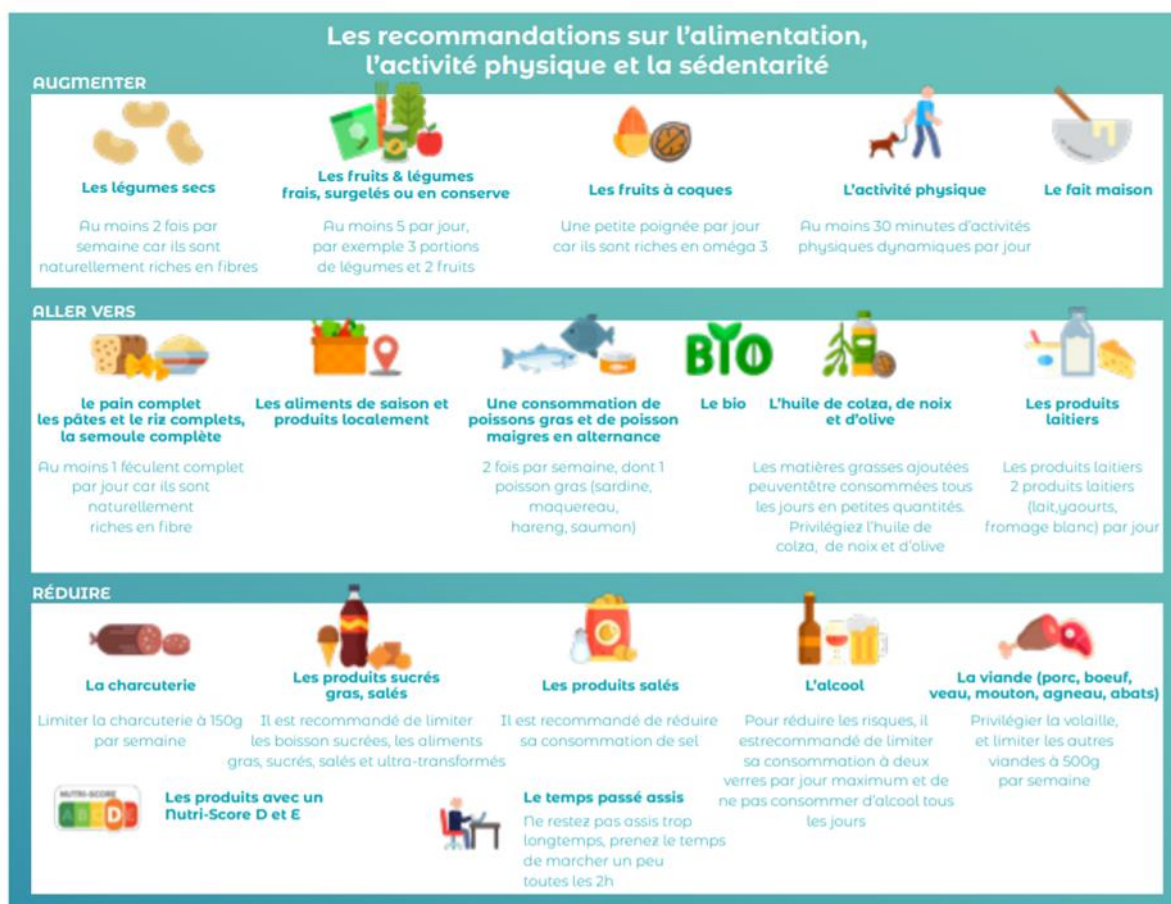
	NOVORAPID® Insuline aspart
Insuline isophane (=NPH) d'action intermédiaire	INSULATARD® UMULINE NPH®
Analogue de l'insuline d'action lente ou prolongée	LANTUS® ABASAGLAR® Insuline glargine LEVEMIR® Insuline détémir
Analogue de l'insuline d'action lente ou basale	TRESIBA® Insuline Degludec
Analogue d'insuline d'action intermédiaire en mélange fixes avec de l'insuline rapide	HUMALOG® MIX 25/ HUMALOG® MIX 50 NOVOMIX® 30/ NOVOMIX® 50/ NOVOMIX® 70 MIXTARD® 30 UMULINE® Profil 30

Annexe 7

Antispasmodiques	
Principes	DCI
Debricalm Debridat Transacalm	Trimébutine
Dicetel	Pinavérium
Duspatalin	Mébévérine
Spasfon Spasmocalm	Phloroglucinol
Antispasmodiques associés à un pansement digestif/ charbon	
Principes	DCI
Acticarbine	Papavérine chlorhydrate + charbon activé
Dolospasmyl Météospasmyl	Alvérine citrate + siméticone
Météoxane	Phloroglucinol + siméticone
Charbon	
Acticarbine Carbactive Formocarbine Splénocarbine	
Charbon + autre substance	
Principes	DCI
Acticarbine	Charbon + papavérine
Carbolevure	Charbon activé + levure déshydratée
Pansements digestifs	
Principes	DCI
Actapulgate	Attapulgate de Mormoiron activée
Bedelix	Montmorillonite beidellitique
Bolinan	Povidone
Smecta Smectalia	Diosmectite
Poly-Karaya	Gomme karaya + crospovidone

Gastropulgate	Attapulgate de Mormoiron + Hydroxyde d'aluminium + Carbonate de magnésium
Pepsane	Diméticone + Gaïazulène
Polysilane	Polysilane

Annexe 8 : Mise à jour des repères du PNNS 2019-2023



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Dequidt

Prénom : Jean

Titre de la thèse : Impact du mode de vie occidental sur le diabète : rôle de la perméabilité intestinale

Mots-clés : Perméabilité intestinale, diabète, hyperperméabilité, mode de vie, alimentation

Résumé : Le diabète est une pathologie dont la prévalence augmente d'année en année ; l'importance du mode de vie et en particulier de l'alimentation dans cette pathologie est primordiale. Cette thèse a pour objectif d'éclaircir le lien entre diabète et mode de vie occidental en se penchant sur le rôle potentiel de la perméabilité intestinale encore peu approfondie. L'analyse de sept différentes études a permis d'émettre l'hypothèse que l'hyperperméabilité est antérieure à l'apparition du diabète et qu'elle est liée à l'apport excessif de graisse et à la présentation d'antigènes alimentaires extérieurs comme la caséine et le gluten. Hormis l'alimentation, les perturbateurs endocriniens, l'activité physique ou encore les médicaments interviennent sur l'hyperperméabilité. Le lien perméabilité intestinale – microbiote est également mis en évidence, avec notamment les répercussions sur la perméabilité lors de la dysbiose. Pour prévenir ces déséquilibres et les conséquences qui peuvent en découler, le pharmacien d'officine a un rôle important, par le biais de conseils d'hygiène de vie et d'alimentation adaptés aux patients.

Membres du jury :

Président : M. Emmanuel Hermann

Maître de Conférences Universitaire

Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) : Mme Lydia Nikasinovic

Maître de Conférences Universitaire

Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : M. Eric Fouquet

Docteur en pharmacie à Wattrelos