

*Quanta***villosi**



Intérêt de *Quantavillosi*

Association de Glutamine, de Curcumine et d'Essence de Cannelle

La Glutamine est l'acide aminé indispensable à la nutrition des entérocytes. Chaque fois qu'il y a une modification pathologique de l'activité intestinale (stress, maladie cœliaque, entérocolites..) les entérocytes ne sont plus capables de synthétiser eux mêmes leur glutamine. Il faut donc obligatoirement une complémentation.

La Curcumine est un anti-inflammatoire et un anti radicalaire. Elle permet au niveau intestinal de potentialiser les propriétés de la Glutamine. Dans ces conditions la posologie en Glutamine peut être réduite en conservant tous ses effets et en supprimant les actions secondaires indésirables.

La Cannelle est un antiseptique permettant de supprimer la dysbiose intestinale et d'éliminer une des origines de l'hyperperméabilité intestinale.

Quantavillosi a été conçu pour protéger, purifier et réparer la muqueuse intestinale. Ses effets sont complémentaires de l'utilisation d'un probiotique tel que *Quantaflore*.

D'après Clinics (2010),65(6) : 635-643

LIENS ENTRE LA PERMEABILITE INTESTINALE ET LA PREPARATION DES ALIMENTS: Intérêt potentiel de l'association Glutamine Curcumine

Jean Robert Rapin^{1,3}, Nicolas Wiernsperger^{2,3}

1. Université de Bourgogne, 7 Bld. Jeanne d'Arc, F-21000 Dijon (France)
2. INSERM U870, INSA Lyon, Batiment L Pasteur, F-69620 Villeurbanne (France)
3. Association REMEDES, F-69530 Orlenas (France)

Mots-clé: perméabilité intestinale, glycation, allergies, syndrome métabolique, glutamine, curcumine

Résumé

L'augmentation de la perméabilité intestinale est une cause probable de pathologies associées telles que des allergies, des troubles métaboliques ou même cardiovasculaires. Si on la rencontre dans de nombreuses situations cliniques sévères, elle est cependant aussi observée dans des pathologies communes telles que le syndrome du colon irritable. En effet, dans ces conditions, des substances normalement incapables de franchir la barrière épithéliale intestinale entrent dans la circulation générale. Pour illustrer cela, cet article expose une argumentation solide basée sur des exemples liés à la glycation de protéines ou de lipides faisant suite aux processus modernes de préparation des aliments. L'hyperperméabilité intestinale pourrait être grandement améliorée par l'ajout de glutamine ou de curcumine au régime alimentaire, ces deux substances possédant des propriétés d'inhibition de l'inflammation et du stress oxydant liés à l'ouverture des jonctions serrées de l'épithélium.

Cet article de revue est destiné à sensibiliser les médecins à cette pathologie fréquente, bien que mal diagnostiquée et qui pourrait aisément être prévenue ou améliorée par des moyens nutritionnels appropriés.

Introduction

La paroi intestinale représente une première barrière particulièrement efficace vis-à-vis de nombreuses substances alimentaires ou bactériennes.¹ L'augmentation de la perméabilité intestinale (PI), ou hyperperméabilité intestinale (HPI), est un trouble typique retrouvé dans plusieurs maladies communes affectant directement l'intestin telles le syndrome du colon irritable (SCI) ou plus sévères comme la maladie de Crohn ou la maladie cœliaque,^{2,3} mais également dans d'autres pathologies⁴. On conçoit dès lors que des substances qui normalement ne franchissent pas la paroi de l'intestin sont alors susceptibles de devenir pathogènes.

L'augmentation de prévalence de maladies comme les allergies alimentaires^{5,6} ou le syndrome métabolique est possiblement liée au passage anormal de telles substances dans la circulation générale. Cet article expose les arguments supportant ce concept (à l'exception de pathologies très sévères) et suggère que des inhibiteurs naturels de l'HPI tels que la glutamine ou d'autres peuvent trouver leur place dans des pathologies communément rencontrées en médecine générale. Il existe actuellement un débat sur un rôle modulateur du régime alimentaire sur l'HPI⁷. Au vu du problème croissant de la transformation des aliments solides ou liquides (sodas, autres...)⁸, nous avons choisi la question des protéines et lipides glyqués comme exemple illustrant ce concept de façon particulièrement pertinente.

1. Barrière intestinale / Perméabilité intestinale

Une couche de cellules gastro-intestinales prévient le passage de molécules toxiques ou infectieuses telles que des solutés, des antigènes ou des micro-organismes. Une structure particulièrement importante au niveau de l'espace intercellulaire est la jonction serrée, qui joue un rôle majeur dans la régulation du passage paracellulaire des substances de la lumière intestinale dans la circulation générale^{9,10}. Un défaut dans les jonctions serrées elles-mêmes ou dans leur régulation auront donc des conséquences importantes. Les jonctions serrées sont par ailleurs sous l'influence de la microflore bactérienne, de l'inflammation et même de composants alimentaires. Des informations détaillées sur les structures impliquées dans les jonctions serrées et leur connexion avec l'environnement anatomique immédiat peuvent être trouvés dans des revues^{11,12}.

Un débat existe autour des mécanismes à la base de l'HPI. Ce phénomène peut être dû à un contact local avec des stimuli présents dans la lumière intestinale, mais également, de façon secondaire, à un transfert transcellulaire augmenté d'antigènes, activant ainsi les macrophages et aboutissant à une disruption des jonctions serrées par l'inflammation^{11,13,14}. Les cytokines telles le TNF α ou diverses interleukines jouent ici un rôle primordial^{15,16}.

L'« intestin perméable » est typiquement observé dans le SCI^{2,17,18}, mais également dans toute une série de pathologies diverses qui, au départ, ne sont pas liées à des troubles intestinaux : syndrome inflammatoire, allergies, asthme ou même autisme¹⁹. Les désordres auto-immuns du diabète de type 1 pourraient aussi être liés à l'HPI^{20,21}, contrairement au diabète de type 2²². Les infections, tout comme le stress, peuvent également conduire à des troubles de la perméabilité intestinale, ce qui signifie que des désordres structuraux de la barrière ne sont pas nécessaires au départ pour un développement des allergies alimentaires²³. A l'inverse, la présence d' HPI n'est pas commune à tous les patients, même si une majorité de patients avec un SCI ou présentant des réactions pseudo-allergiques dans l'urticaire chronique en souffrent²⁴. L'HPI est retrouvée chez environ la moitié des patients avec intolérance alimentaire²⁵, tandis que d'autres études ont rapporté une très haute prévalence chez les patients souffrant d'allergies alimentaires ou d'hypersensibilité¹⁶. La réversibilité du phénomène est débattue, puisque certaines données suggèrent qu'une élimination du facteur allergène pendant 6 mois ne résultait pas en une amélioration de l'HPI¹⁶.

Globalement ces données supportent l'idée selon laquelle, dans les situations d'HPI, un passage accru de substances normalement incapables de franchir la barrière intestinale entrent dans la circulation générale. Ainsi peuvent-elles avoir des effets délétères sur la santé, telles que les allergies ou les troubles métaboliques ou cardiovasculaires.

2. Transformation des aliments et glycation non-enzymatique

2.1. Glycation, AGE et ALE

Une alimentation normale contient assez peu de protéines ou lipides glyqués. La glycosylation non-enzymatique (glycation) se produit dans différentes conditions, la plus connue étant les hautes températures de cuisson. La combinaison de l'utilisation de hautes températures et de l'introduction croissante de sucres dans les procédés de préparation industrielle des aliments, l'aromatisation ou la cuisson domestique des repas ont conduit les scientifiques à analyser plus précisément le contenu des protéines (AGE) et lipides (ALE) glyqués dans l'alimentation « moderne » et à étudier leurs possibles effets délétères. Les AGE représentent le stade final d'une chaîne de réactions où les sucres réducteurs réagissent spontanément avec les aminopeptides, les lipides ou même les acides nucléiques. Cette réaction génère à son début des glycotoxines issues de la réaction de Maillard, puis des produits dits d'Amadori et enfin, par le biais de recombinaisons entre molécules, se forment les AGE, dont les plus connus sont la carboxyméthyllysine (CML) et la pentosidine, détectables par fluorescence. Cependant les lipides contenant des groupements amines sont aussi sujets à la glycation et sont très présents dans les régimes riches en lipides. Au cours de ces transformations chimiques, plusieurs réactions génèrent des radicaux libres²⁶. Une fois formés les AGE génèrent de l'inflammation^{27,28}, susceptible de renforcer l'hyperperméabilité. Enfin, il faut noter que la formation des AGE/ALE est fortement accélérée lors de la cuisson dans une gamme de températures moyennes à hautes.

2.2. Pharmacocinétique

Normalement les AGE présents dans l'alimentation franchissent la paroi intestinale de façon extrêmement limitée^{29,30}. Leur transport à travers l'épithélium intestinal est en effet faible et réalisé par simple diffusion³¹. Après une administration intraveineuse on constate leur très forte élimination au niveau des cellules de Kupffer et de l'endothélium³². En situation d'hyperperméabilité ceci est très différent et peut encore être augmenté en cas de fonction rénale insuffisante, limitant leur excrétion urinaire. On dispose de peu de résultats pharmacocinétiques et les données existantes concernant le taux d'absorption des produits glyqués sont très variables : s'il semble que la pyrroline et la pentosidine sont bien absorbées, les produits d'Amadori ne le sont que très faiblement³³. Ceci pourrait s'expliquer par la capacité des cellules intestinales à dégrader ou non ces différents composés. Il faut cependant rappeler ici que nous ne disposons de données que pour très peu d'AGE, limitées aux produits spécifiquement détectables, alors qu'un très grand nombre d'AGE différents sont présents en raison de leurs incessantes recombinaisons. De ce fait la quantité réelle d'AGE absorbés est probablement très supérieure aux valeurs connues.

2.3. Glycation dans les aliments

Il a été montré que des substances peuvent avoir des effets très différents selon la méthode de cuisson : ainsi la torréfaction des cacahuètes augmente fortement leur allergénicité³⁴. Le contenu en carboxyméthyllysine est beaucoup plus élevé dans les formules lactées pour enfant que dans le lait maternel^{35,36,37}. Les repas riches en graisses ont le plus fort contenu en AGE, au-delà de la viande ou de repas riches en sucres. Ceci dépend aussi de la méthode de cuisson : griller ou frire les aliments génère davantage de composés glyqués que rôtir, le plus faible taux étant constaté avec des aliments bouillis³⁸. Ainsi il apparaît que bouillir lentement les aliments à une température raisonnable représente le moyen le plus sûr. Le taux d'alpha-dicarbonyles (configuration la plus favorable à la glycation), trouvés dans le café vert, augmente si les grains sont faiblement ou moyennement torréfiés, alors que le café fortement torréfié en contient moins⁹. Ceci montre que l'utilisation de très hautes températures durant la préparation des aliments dénature les protéines, ce qui diminue leur capacité à subir la glycation non-enzymatique et la reconnaissance des épitopes par les IgE^{40,41}. Parallèlement la digestibilité des protéines est moindre si les aliments sont glyqués⁴². La glycation des allergènes alimentaires augmente leur immunogénicité vis-à-vis des cellules T⁴³. Les concentrations postprandiales de leptine, réduites chez les diabétiques, s'améliorent si des repas avec température de cuisson réduite sont utilisés⁴⁴. Récemment ces problèmes ont trouvé un nouvel intérêt du fait de la consommation croissante de boissons sucrées : les chercheurs soupçonnent un lien entre l'importante ingestion de sucres réducteurs et l'incidence de dérégulations métaboliques telles que le syndrome métabolique dans des populations de plus en plus jeunes. Les jus de fruits sucrés contiennent de fortes concentrations de fructose, bien supérieures aux fruits frais⁴⁵. Le fructose est lié au syndrome métabolique, à l'hyperlipidémie et au diabète de type 2⁴⁶. Le méthylglyoxal, agent glyqué toxique, est rencontré dans de nombreuses boissons⁴⁷. Le thé, le café, le « diet coke » et la sauce de soja contiennent beaucoup d'AGE. Chez les diabétiques l'absorption de fructose est encore augmentée par l'hyperglycémie environnante. De plus, la fonction rénale est souvent réduite chez ces malades, suggérant que les AGE d'origine alimentaire pourraient s'ajouter à ceux qui se forment de manière endogène en raison de l'hyperglycémie³⁰.

2.4. Impact des produits glyqués sur la santé

L'augmentation de l'entrée des composés glyqués dans la circulation est supposée favoriser au moins deux pathologies : l'allergie et les troubles métaboliques.

2.4.1. Allergies

Bien que nous ne disposions que de peu de données sur les AGE et l'allergie, celles-ci sont cependant en phase avec notre hypothèse. Ainsi l'augmentation de la PI par le tacrolim augmente le taux d'allergies alimentaires^{11,48}. In vitro, l'exposition de cellules intestinales CaCO2 au méthylglyoxal ou au glyoxal, deux agents glyquants puissants, est suivie par une augmentation de l'interleukine 6 et de la formation d'interleukine 8, qui amplifient les effets du TNF α ou de l'interleukine1 β ⁴⁹. Certaines données suggèrent que les AGE peuvent entraîner directement une inflammation de l'intestin⁵⁰. L'interleukine 9 a été soupçonnée de jouer un rôle particulièrement important en tant que médiateur de la réponse des mastocytes. En effet, les rats déficients en interleukine 9 ne développent pas d'anaphylaxie, au contraire d'une surexpression en IL-9⁵¹. L'interleukine 17 semble aussi être impliquée dans l'allergie alimentaire⁵². Ces signes d'inflammation sont corroborés in vivo : les AGE de la caséine stimulant le récepteur aux AGE quand ils sont complexés avec l'albumine et induisent une inflammation^{27,53}. Le récepteur aux AGE est en effet exprimé dans l'épithélium intestinal et son expression augmente si l'interféron- γ ou le TNF α sont élevés, comme c'est le cas dans le SCI^{54,55}. Des biopsies de l'intestin de patients souffrant de SCI ont confirmé cette augmentation des récepteurs aux AGE ainsi qu'une activation du nF- κ B⁵⁶. Traduisant l'allergénicité, il a été montré que ces patients ont des IgG élevés avec certains aliments⁵⁷, confirmant ainsi des observations expérimentales chez des chiens souffrant de diverses pathologies gastrointestinales⁵⁸.

En comparaison avec les aliments crus, les IgE sont 4 fois plus élevés chez 30% des humains si les aliments sont préparés industriellement⁵⁹. L'allergénicité des cacahuètes est liée à la température de traitement et de torréfaction⁶⁰. Des résultats similaires ont été rapportés avec des produits à base de soja⁶¹. Enfin, on notera que les AGE sont également susceptibles de modifier la microflore intestinale⁶². Par conséquent, bien que nous n'ayons pas trouvé de données précises sur la prévalence des allergies chez les patients souffrant d'HPI, ces résultats indirects supportent clairement une association entre les deux processus⁶³.

2.4.2. Troubles métaboliques

La constatation récente selon laquelle les AGE sont absorbés et le fait que leur consommation est en constante augmentation dans les pays industrialisés ont conduit les scientifiques à rechercher de possibles relations causales entre les AGE et l'augmentation flagrante des troubles métaboliques. Un candidat privilégié est le fructose, sucre ayant une capacité assez puissante de glyquer et largement utilisé dans les boissons sucrées et le sirop de maïs⁶⁴. Il est troublant de constater que la consommation de fructose est mondialement corrélée à la prévalence de l'obésité et du diabète. La consommation chronique de boissons sucrées augmente les triglycérides et l'ApoB chez les obèses^{65,66}.

Une étude récente réalisée au Brésil a démontré que de fortes consommations de fructose étaient liées à l'intolérance au glucose⁴⁵. Environ 1/3 des patients souffrant de SCI présentent une intolérance au fructose⁶⁷, laissant supposer qu'au moins ce type de patients peut souffrir d'effets délétères du fructose. Le fructose est lipogénique et entraîne une stéatose hépatique non-alcoolique⁶⁸. Un effet glyquant direct du fructose chez les sujets sains est débattu^{69,70,71}. L'une des raisons est que, alors que le fructose est nettement plus réactif que le glucose en termes de capacité glyquante, ses concentrations circulantes sont en revanche normalement faibles⁷². Chez le rat soumis à un régime riche en fructose, l'AGE pentosidine s'accumule dans l'aorte et la peau⁷³. De même, lorsque l'on compare différents sucres chez le rat, on montre que la glycation et le stress oxydant se rencontrent préférentiellement chez les animaux recevant le fructose⁷⁴. Bien que l'on ne sache pas exactement si l'humain métabolise le fructose comme les rongeurs, il faut rappeler que le régime riche en fructose, que ce soit en biscuits ou dans la boisson, est un des meilleurs modèles expérimentaux pour simuler le syndrome métabolique et son évolution vers un diabète de type 2. Plusieurs études récentes suggèrent que l'effet diabéto-gène du fructose serait dû à l'augmentation d'acide urique^{46,75}. On peut donc conseiller de maintenir la consommation de fructose au minimum possible^{76,77,78}.

Un régime chronique contenant 1% de méthylglyoxal conduit à l'insulino-résistance chez le rat Sprague-Dawley⁷⁹. Le régime hyperlipidique est également un bon modèle expérimental du syndrome métabolique : les rats soumis à un régime chronique riche en lipides présentent une résistance à l'insuline, une dyslipidémie et un diabète se développe chez la majorité d'entre eux après 6 mois⁸⁰. Comme évoqué précédemment, le régime hyperlipidique contient des taux élevés d'AGE et d'ALE et représente donc un risque en favorisant l'inflammation dans divers tissus, au moins chez les sujets qui ont des fonctions organiques déficientes⁸¹. La manipulation des aliments entraîne une dysfonction adipocytaire si des AGE sont formés, illustrée par la réduction de la production de leptine et d'adiponectine ainsi que le stress oxydant⁸². L'origine auto-immune du diabète de type 1 a été liée à une HPI et à un rôle prédominant de la gliadine, capable d'activer les cellules T du pancréas²⁰. La gliadine stimule la signalisation de la zonuline, entraînant l'HPI⁸³. Il est très intéressant de noter que les diabétiques de type 2 présentent une augmentation de zonuline⁸⁴. Chez les souris diabétiques db/db, une restriction de l'ingestion d'AGE améliore la sensibilité à l'insuline⁸⁵. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer comment les AGE conduisent à l'insulino-résistance au travers de leur récepteur^{86,87}, mais on a également évoqué une modification structurale de l'insuline elle-même par le méthylglyoxal⁸⁸. Il est possible que la relation délétère entre la nutrition, l'hyperglycémie et la baisse de la fonction rénale soit liée à la consommation d'AGE chez l'Homme⁸⁹. Néanmoins une implication causale des AGE de l'alimentation est toujours débattue et nécessite des recherches supplémentaires^{90,91}. Actuellement, deux études cliniques sont en cours afin d'examiner de façon plus approfondie le rôle des AGE sur la santé humaine^{92,93}.

Le régime hyperlipidique augmente les AGE viscéraux et entraîne une fragmentation de l'ADN et l'apoptose de cellules hépatiques⁹⁴. Les souris obèses présentent une stéatose hépatique non-alcoolique et une augmentation de la PI, ce qui rend les cellules stellaires sensibles aux endotoxines bactériennes⁹⁵. Les maladies hépatiques chroniques sont liées à la PI, un résultat important si l'on considère que la stéatose non-alcoolique est rencontrée chez une forte majorité de sujets prédiabétiques⁹⁶.

2.4.3. Autres pathologies

Les AGE ont été fortement impliqués dans le vieillissement : il a été montré que la durée de vie est augmentée chez les souris avec régime pauvre en AGE^{97,98}. La dermatite atopique a été parfois liée aux antigènes alimentaires, mais ceci reste débattu¹². L'HPI se rencontre aussi dans la spondylarthrite ankylosante, non seulement chez les malades mais également dans leur parenté⁹⁹. L'infection par *Campylobacter* augmente la PI et cette complication peut durer jusqu'à 1 an après l'infection¹⁰⁰.

2.4.4. Troubles cardiovasculaires

Chez les animaux, le fructose entraîne une hypertension chez certaines souches de rongeurs. La réactivité vasculaire est réduite de 35% chez des rats soumis à un régime riche en fructose⁸². De même, les molécules d'adhésion sont augmentées, reflétant une dysfonction endothéliale¹⁰¹. Chez les patients diabétiques une alimentation riche en AGE entraîne davantage de troubles microvasculaires et de stress oxydant qu'un régime pauvre en AGE¹⁰².

3. Traitements

Comme vu précédemment, il existe des arguments forts pour affirmer qu'en présence d'HPI il faut s'attendre à une augmentation de la prévalence et de la sévérité de diverses pathologies. La plupart d'entre elles sont chroniques, les rendant propices à une approche thérapeutique de type nutraceutique. Par conséquent l'amélioration de la PI par cette voie pourrait représenter un moyen simple et peu coûteux pour prévenir l'aggravation ou même guérir la maladie.

3.1. Glutamine

La glutamine est actuellement le composé le mieux connu pour sa capacité à réduire l'HPI. On sait qu'une déplétion nutritionnelle conduit à l'HPI^{103,104,105,106}. On peut en effet montrer des anomalies marquées chez des rats nouveau-nés privés en glutamine¹⁰⁷. On a montré, en utilisant des monocouches de cellules intestinales que la glutamine maintient la résistance transépithéliale et réduit la perméabilité¹⁰⁸. Chez les enfants dénutris une supplémentation en glutamine augmente la fonction de barrière intestinale¹⁰⁹. Par contre, la glutamine est sans effet si elle est administrée par voie parentérale à des malades dénutris¹¹⁰. La glutamine est le substrat préféré de l'entérocyte et elle agit de concert avec d'autres acides aminés tels que la leucine et l'arginine pour maintenir l'intégrité et la fonction de la barrière¹¹¹. Plusieurs études ont démontré les effets bénéfiques de la glutamine sur la PI. Des améliorations de la barrière intestinale ont aussi été montrées en cas d'obstruction biliaire¹¹², après ischémie/reperfusion¹¹³ et même dans des situations cliniques critiques où la glutamine a réduit la fréquence des infections¹¹⁴. Des effets bénéfiques ont aussi été montrés après chirurgie abdominale¹¹⁵. Le traitement de l'HPI avec la glutamine seule ou en association avec d'autres acides aminés est considéré comme prometteur¹¹⁶.

Chez les enfants à faible poids de naissance, les allergies ont été réduites par un traitement avec la glutamine pendant la première année de vie¹¹⁷. Ces effets non-nutritifs de la glutamine ont fait l'objet d'une revue récente très complète¹¹⁸. On retiendra ici qu'ils sont attribués à ses propriétés antioxydantes mais également à une augmentation de l'expression des protéines de choc¹¹⁹.

3.2. Curcumine

La curcumine (ou turmeric) possède de remarquables propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes^{120,121} et est un immunomodulateur puissant¹²². Elle est capable de réduire les lésions créées par l'acrylamide dans les cellules hépatiques HepG2¹²³. In vivo, elle inhibe partiellement l'évolution vers la fibrose et le stress oxydant dans le foie de souris avec stéatose¹²⁴. Elle a aussi montré une efficacité dans la colite expérimentale¹²⁵ et sur l'inflammation colique chez des souris présentant une multirésistance aux agents pharmacologiques et qui souffrent d'HPI¹²⁶. La curcumine pourrait donc être également un très bon agent pour traiter le SCI¹²⁷, tout en montrant certaines limites. En effet, comme la plupart des antioxydants, elle doit être utilisée à des concentrations modérées sous peine de stimuler le stress oxydant à doses élevées¹²⁸. De plus, la curcumine est rapidement éliminée et conjuguée, ce qui limite son efficacité thérapeutique si elle est utilisée seule¹²⁹.

Bien que les mécanismes d'action de ces deux substances restent à définir plus précisément (en particulier pour la glutamine), leur association apparaît intéressante au vu de la complémentarité de leurs propriétés, qui correspondent bien avec les troubles pathologiques caractérisant les lésions de l'épithélium intestinal. Des essais cliniques appropriés nous paraissent indispensables.

3.3. Divers

Les pré- et probiotiques font l'objet d'un intérêt potentiel. Chez les souris obèses et diabétiques, qui présentent une HPI, les prébiotiques réduisent la PI ainsi que l'expression de marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant dans le foie¹³⁰. Chez l'homme les prébiotiques réduisent la PI dans la dermatite atopique¹³¹. Les probiotiques réduisent la PI et l'inflammation dans les maladies métaboliques^{132,133}. Un mélange de *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus acidophilus* protège la barrière intestinale dans la colite expérimentale¹³⁴. La PI est aussi améliorée avec le probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917¹³⁵.

Diverses substances ont été testées et occasionnellement rapportées comme améliorant la PI mais ces études manquent de poids^{136,137,138}.

Toutefois, les approches citées ici nécessitent des investigations de confirmation^{139,140,141}.

Conclusion

L'HPI est rencontrée dans de nombreuses maladies, allant de pathologies modérées ou sévères spécifiques de l'intestin à des pathologies variées liées aux troubles métaboliques. Le passage anormal de substances pathogènes de la lumière de l'intestin vers la circulation générale conduit à des troubles dans divers organes incluant le foie, où un lien avec la stéatose non-alcoolique paraît évident. Les allergies et même certains problèmes auto-immuns et vasculaires sont aussi concernés. Nous avons tenté d'exemplifier comment des composés alimentaires dérivés des méthodes modernes de cuisson, de la conservation des aliments et des processus de fabrication peuvent être associés avec ces complications lorsque la PI est augmentée. Ces associations sont sans aucun doute largement sous-estimées et souvent peu évidentes à diagnostiquer. Le but de cette revue est de sensibiliser les scientifiques et thérapeutes à cette idée « simple » et d'attirer leur attention sur ce que nous pensons être en réalité une situation clinique extrêmement commune. Bien qu'encore à l'état de concept, nous estimons cependant qu'il existe une quantité convaincante de données suggérant qu'une utilisation précoce de composés naturels comme la glutamine et la curcumine associés à des probiotiques pourraient représenter un moyen simple pour prévenir l'apparition ou l'aggravation de beaucoup de pathologies chroniques.

Bibliographie

1. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 May;18(5):479-97.
2. Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999 Oct;1(5):410-6.
3. Camilleri M, Gorman H. Intestinal permeability and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2007 Jul;19(7):545-52.
4. DeMeo MT, Mutlu EA, Keshavarzian A, Tobin MC. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Apr;34(4):385-96.
5. Madsen C. Prevalence of food allergy: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2005 Nov;64(4):413-7.
6. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):638-46.
7. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. Jan;16(1):137-51.
8. Vlassara H. Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1043:452-60.
9. Gonzalez-Mariscal L, Tapia R, Chamorro D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Mar;1778(3):729-56.
10. Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 21;14(3):401-7.
11. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jul;124(1):3-20; quiz 1-2.
12. Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006 Oct;55(10):1512-20.
13. Edelblum KL, Turner JR. The tight junction in inflammatory disease: communication breakdown. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Dec;9(6):715-20.
14. Mankertz J, Schulzke JD. Altered permeability in inflammatory bowel disease: pathophysiology and clinical implications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Jul;23(4):379-83.
15. Watson AJ, Duckworth CA, Guan Y, Montrose MH. Mechanisms of epithelial cell shedding in the Mammalian intestine and maintenance of barrier function. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 May;1165:135-42.
16. Ventura MT, Polimeno L, Amoroso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M, et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis*. 2006 Oct;38(10):732-6.
17. Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr*. 2005 Apr;94(4):386-93.
18. Clayburgh DR, Shen L, Turner JR. A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. *Lab Invest*. 2004 Mar;84(3):282-91.
19. Theoharides TC, Doyle R, Francis K, Conti P, Kalogeromitros D. Novel therapeutic targets for autism. *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Aug;29(8):375-82.
20. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 May;1165:195-205.
21. Vaarala O. Leaking gut in type 1 diabetes. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 Nov;24(6):701-6.
22. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Dec;9(6):737-43.
22. Secondulfo M, de Magistris L, Sapone A, Di Monda G, Esposito P, Carratu R. Intestinal permeability and diabetes mellitus type 2. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 1999 Sep;45(3):187-92.
23. Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;17(12):1279-85.
24. Buhner S, Reese I, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy*. 2004 Oct;59(10):1118-23.

25. Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*. 1995 May;108(5):1566-81.
26. Vlassara H, Uribarri J. Glycooxidation and diabetic complications: modern lessons and a warning? *Rev Endocr Metab Disord*. 2004 Aug;5(3):181-8.
27. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppas M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1043:461-6.
28. Bengmark S. Advanced glycation and lipoxidation end products--amplifiers of inflammation: the role of food. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007 Sep-Oct;31(5):430-40.
29. Chuyen NV. Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction: on the relationship of food-AGEs and biological-AGEs. *Mol Nutr Food Res*. 2006 Dec;50(12):1140-9.
29. Faist V, Erbersdobler HF. Metabolic transit and in vivo effects of melanoidins and precursor compounds deriving from the Maillard reaction. *Ann Nutr Metab*. 2001;45(1):1-12.
30. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jun 10;94(12):6474-9.
31. Grunwald S, Krause R, Bruch M, Henle T, Brandsch M. Transepithelial flux of early and advanced glycation compounds across Caco-2 cell monolayers and their interaction with intestinal amino acid and peptide transport systems. *Br J Nutr*. 2006 Jun;95(6):1221-8.
32. Smedsrod B, Melkko J, Araki N, Sano H, Horiuchi S. Advanced glycation end products are eliminated by scavenger-receptor-mediated endocytosis in hepatic sinusoidal Kupffer and endothelial cells. *Biochem J*. 1997 Mar 1;322 (Pt 2):567-73.
33. Forster A, Kuhne Y, Henle T. Studies on absorption and elimination of dietary maillard reaction products. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1043:474-81.
34. Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Oct;106(4):763-8.
35. Dittrich R, Hoffmann I, Stahl P, Muller A, Beckmann MW, Pischetsrieder M. Concentrations of N epsilon-carboxymethyllysine in human breast milk, infant formulas, and urine of infants. *J Agric Food Chem*. 2006 Sep 6;54(18):6924-8.
36. Elliott RB. Diabetes--a man made disease. *Med Hypotheses*. 2006;67(2):388-91.
37. Sebekova K, Saavedra G, Zumpe C, Somoza V, Klenovicsova K, Birlouez-Aragon I. Plasma concentration and urinary excretion of N epsilon-(carboxymethyl)lysine in breast milk- and formula-fed infants. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1126:177-80.
38. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycooxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004 Aug;104(8):1287-91.
39. Daglia M, Papetti A, Aceti C, Sordelli B, Spini V, Gazzani G. Isolation and determination of alpha-dicarbonyl compounds by RP-HPLC-DAD in green and roasted coffee. *J Agric Food Chem*. 2007 Oct 31;55(22):8877-82.
40. Gruber P, Vieths S, Wangorsch A, Nerkamp J, Hofmann T. Maillard reaction and enzymatic browning affect the allergenicity of Pru av 1, the major allergen from cherry (*Prunus avium*). *J Agric Food Chem*. 2004 Jun 16;52(12):4002-7.
41. Taheri-Kafrani A, Gaudin JC, Rabesona H, Nioi C, Agarwal D, Drouet M, et al. Effects of heating and glycation of beta-lactoglobulin on its recognition by IgE of sera from cow milk allergy patients. *J Agric Food Chem*. 2009 Jun 10;57(11):4974-82.
42. Seiquer I, Diaz-Alguacil J, Delgado-Andrade C, Lopez-Frias M, Munoz Hoyos A, Galdo G, et al. Diets rich in Maillard reaction products affect protein digestibility in adolescent males aged 11-14 y. *Am J Clin Nutr*. 2006 May;83(5):1082-8.

43. Ilchmann A, Burgdorf S, Scheurer S, Waibler Z, Nagai R, Wellner A, et al. Glycation of a food allergen by the Maillard reaction enhances its T-cell immunogenicity: Role of macrophage scavenger receptor class A type I and II. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct 27.
44. Stirban A, Negrean M, Gotting C, Stratmann B, Gawlowski T, Mueller-Roesel M, et al. Leptin decreases postprandially in people with type 2 diabetes, an effect reduced by the cooking method. *Horm Metab Res*. 2008 Dec;40(12):896-900.
45. Sartorelli DS, Franco LJ, Gimeno SG, Ferreira SR, Cardoso MA. Dietary fructose, fruits, fruit juices and glucose tolerance status in Japanese-Brazilians. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Feb;19(2):77-83.
46. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009 Feb;30(1):96-116.
47. Tan D, Wang Y, Lo CY, Sang S, Ho CT. Methylglyoxal: its presence in beverages and potential scavengers. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1126:72-5.
48. Ozdemir O, Arrey-Mensah A, Sorensen RU. Development of multiple food allergies in children taking tacrolimus after heart and liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006 May;10(3):380-3.
49. Kuntz S, Rudloff S, Ehl J, Bretzel RG, Kunz C. Food derived carbonyl compounds affect basal and stimulated secretion of interleukin-6 and -8 in Caco-2 cells. *Eur J Nutr*. 2009 Dec;48(8):499-503.
50. Webster J, Wilke M, Stahl P, Kientsch-Engel R, Munch G. [Maillard reaction products in food as pro-inflammatory and pro-arteriosclerotic factors of degenerative diseases]. *Z Gerontol Geriatr*. 2005 Oct;38(5):347-53.
51. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C, et al. IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med*. 2008 Apr 14;205(4):897-913.
52. Perrier C, Thierry AC, Mercenier A, Corthesy B. Allergen-specific antibody and cytokine responses, mast cell reactivity and intestinal permeability upon oral challenge of sensitized and tolerized mice. *Clin Exp Allergy*. 2009 Aug 18.
53. Deo P, Glenn JV, Powell LA, Stitt AW, Ames JM. Upregulation of oxidative stress markers in human microvascular endothelial cells by complexes of serum albumin and digestion products of glycated casein. *J Biochem Mol Toxicol*. 2009 Sep;23(5):364-72.
54. Zen K, Chen CX, Chen YT, Wilton R, Liu Y. Receptor for advanced glycation endproducts mediates neutrophil migration across intestinal epithelium. *J Immunol*. 2007 Feb 15;178(4):2483-90.
55. Zill H, Bek S, Hofmann T, Huber J, Frank O, Lindenmeier M, et al. RAGE-mediated MAPK activation by food-derived AGE and non-AGE products. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Jan 10;300(2):311-5.
56. Andrassy M, Igwe J, Autschbach F, Volz C, Remppis A, Neurath MF, et al. Posttranslationally modified proteins as mediators of sustained intestinal inflammation. *Am J Pathol*. 2006 Oct;169(4):1223-37.
57. Zuo XL, Li YQ, Li WJ, Guo YT, Lu XF, Li JM, et al. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy*. 2007 Jun;37(6):823-30.
58. Foster AP, Knowles TG, Moore AH, Cousins PD, Day MJ, Hall EJ. Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. *Vet Immunol Immunopathol*. 2003 May 12;92(3-4):113-24.
59. Vojdani A. Detection of IgE, IgG, IgA and IgM antibodies against raw and processed food antigens. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6:22.
61. Franck P, Moneret Vautrin DA, Dousset B, Kanny G, Nabet P, Guenard-Bilbaut L, et al. The allergenicity of soybean-based products is modified by food technologies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Jul;128(3):212-9.
62. Tuohy KM, Hinton DJ, Davies SJ, Crabbe MJ, Gibson GR, Ames JM. Metabolism of Maillard reaction products by the human gut microbiota--implications for health. *Mol Nutr Food Res*. 2006 Sep;50(9):847-57.

63. Thomas K, Herouet-Guichenev C, Ladics G, Bannon G, Cockburn A, Crevel R, et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report. *Food Chem Toxicol*. 2007 Jul;45(7):1116-22.
64. Stanhope KL, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec;88(6):1733S-7S.
65. Le KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1760-5.
66. Swarbrick MM, Stanhope KL, Elliott SS, Graham JL, Krauss RM, Christiansen MP, et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *Br J Nutr*. 2008 Nov;100(5):947-52.
67. Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Mar;42(3):233-8.
68. Spruss A, Bergheim I. Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem*. 2009 Sep;20(9):657-62.
69. Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 Mar;24(2):204-9.
70. Murphy SP. The state of the science on dietary sweeteners containing fructose: summary and issues to be resolved. *J Nutr*. 2009 Jun;139(6):1269S-70S.
72. Schalkwijk CG, Stehouwer CD, van Hinsbergh VW. Fructose-mediated non-enzymatic glycation: sweet coupling or bad modification. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Sep-Oct;20(5):369-82.
73. Mikulikova K, Eckhardt A, Kunes J, Zicha J, Miksik I. Advanced glycation end-product pentosidine accumulates in various tissues of rats with high fructose intake. *Physiol Res*. 2008;57(1):89-94.
74. Levi B, Werman MJ. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. *J Nutr*. 1998 Sep;128(9):1442-9.
75. Angelopoulos TJ, Lowndes J, Zukley L, Melanson KJ, Nguyen V, Huffman A, et al. The effect of high-fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid. *J Nutr*. 2009 Jun;139(6):1242S-5S.
76. Bantle JP. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *J Nutr*. 2009 Jun;139(6):1263S-8S.
77. Bray GA. Soft drink consumption and obesity: it is all about fructose. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Dec 2.
78. Duffey KJ, Popkin BM. High-fructose corn syrup: is this what's for dinner? *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec;88(6):1722S-32S.
79. Guo Q, Mori T, Jiang Y, Hu C, Osaki Y, Yoneki Y, et al. Methylglyoxal contributes to the development of insulin resistance and salt sensitivity in Sprague-Dawley rats. *J Hypertens*. 2009 Aug;27(8):1664-71.
80. Sandu O, Song K, Cai W, Zheng F, Uribarri J, Vlassara H. Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotxin intake. *Diabetes*. 2005 Aug;54(8):2314-9.
81. Baynes JW. Dietary ALEs are a risk to human health--NOT! *Mol Nutr Food Res*. 2007 Sep;51(9):1102-6.
83. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Apr;41(4):408-19.
84. Sapone A, de Magistris L, 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*. 2006 May;55(5):1443-9.
85. Hofmann SM, Dong HJ, Li Z, Cai W, Altomonte J, Thung SN, et al. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes*. 2002 Jul;51(7):2082-9.

86. Cassese A, Esposito I, Fiory F, Barbagallo AP, Paturzo F, Mirra P, et al. In skeletal muscle advanced glycation end products (AGEs) inhibit insulin action and induce the formation of multimolecular complexes including the receptor for AGEs. *J Biol Chem*. 2008 Dec 26;283(52):36088-99.
87. Unoki H, Yamagishi S. Advanced glycation end products and insulin resistance. *Curr Pharm Des*. 2008;14(10):987-9.
88. Jia X, Olson DJ, Ross AR, Wu L. Structural and functional changes in human insulin induced by methylglyoxal. *Faseb J*. 2006 Jul;20(9):1555-7.
89. Kankova K. Diabetic threesome (hyperglycaemia, renal function and nutrition) and advanced glycation end products: evidence for the multiple-hit agent? *Proc Nutr Soc*. 2008 Feb;67(1):60-74.
90. Ames JM. Evidence against dietary advanced glycation endproducts being a risk to human health. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Sep;51(9):1085-90.
91. Chung SY, Butts CL, Maleki SJ, Champagne ET. Linking peanut allergenicity to the processes of maturation, curing, and roasting. *J Agric Food Chem*. 2003 Jul 16;51(15):4273-7.
92. Pouillart P, Mauprivez H, Ait-Ameur L, Cayzele A, Lecerf JM, Tessier FJ, et al. Strategy for the study of the health impact of dietary Maillard products in clinical studies: the example of the ICARE clinical study on healthy adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1126:173-6.
93. Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K. Possible link of food-derived advanced glycation end products (AGEs) to the development of diabetes. *Med Hypotheses*. 2008 Dec;71(6):876-8.
94. Li SY, Liu Y, Sigmon VK, McCort A, Ren J. High-fat diet enhances visceral advanced glycation end products, nuclear O-Glc-Nac modification, p38 mitogen-activated protein kinase activation and apoptosis. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jul;7(4):448-54.
95. Brun P, Castagliuolo I, Di Leo V, Buda A, Pinzani M, Palu G, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Feb;292(2):G518-25.
96. Cariello R, Federico A, Sapone A, Tuccillo C, Scialdone VR, Tiso A, et al. Intestinal permeability in patients with chronic liver diseases: It's relationship with the aetiology and the entity of liver damage. *Dig Liver Dis*. 2009 Jun 5.
97. Cai W, He JC, Zhu L, Chen X, Wallenstein S, Striker GE, et al. Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotxin diet: association with increased AGER1 expression. *Am J Pathol*. 2007 Jun;170(6):1893-902.
98. Cai W, He JC, Zhu L, Chen X, Zheng F, Striker GE, et al. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. *Am J Pathol*. 2008 Aug;173(2):327-36.
99. Vaile JH, Meddings JB, Yacyszyn BR, Russell AS, Maksymowych WP. Bowel permeability and CD45RO expression on circulating CD20+ B cells in patients with ankylosing spondylitis and their relatives. *J Rheumatol*. 1999 Jan;26(1):128-35.
100. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000 Dec;47(6):804-11.
101. Stirban A, Negrean M, Gotting C, Uribarri J, Gawlowski T, Stratmann B, et al. Dietary advanced glycation endproducts and oxidative stress: in vivo effects on endothelial function and adipokines. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1126:276-9.
102. Negrean M, Stirban A, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Gotting C, et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2007 May;85(5):1236-43.
103. Li N, Neu J. Glutamine deprivation alters intestinal tight junctions via a PI3-K/Akt mediated pathway in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2009 Apr;139(4):710-4.

104. Hulsewe KW, van der Hulst RW, van Acker BA, von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Inflammation rather than nutritional depletion determines glutamine concentrations and intestinal permeability. *Clin Nutr.* 2004 Oct;23(5):1209-16.
105. Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009 May 7;15(17):2081-8.
106. Van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, van Kreel BK, Thunnissen FB, Brummer RJ, Arends JW, et al. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. *Nutrition.* 1998 Jan;14(1):1-6.
107. Potsic B, Holliday N, Lewis P, Samuelson D, DeMarco V, Neu J. Glutamine supplementation and deprivation: effect on artificially reared rat small intestinal morphology. *Pediatr Res.* 2002 Sep;52(3):430-6.
108. Li N, Lewis P, Samuelson D, Liboni K, Neu J. Glutamine regulates Caco-2 II tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 Sep;287(3):G726-33.
109. Lima AA, Brito LF, Ribeiro HB, Martins MC, Lustosa AP, Rocha EM, et al. Intestinal barrier function and weight gain in malnourished children taking glutamine supplemented enteral formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jan;40(1):28-35.
110. Hulsewe KW, van Acker BA, Hameeteman W, van der Hulst RR, Vainas T, Arends JW, et al. Does glutamine-enriched parenteral nutrition really affect intestinal morphology and gut permeability? *Clin Nutr.* 2004 Oct;23(5):1217-25.
111. Marc Rhoads J, Wu G. Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine. *Amino Acids.* 2009 May;37(1):111-22.
112. White JS. Misconceptions about high-fructose corn syrup: is it uniquely responsible for obesity, reactive dicarbonyl compounds, and advanced glycation endproducts? *J Nutr.* 2009 Jun;139(6):1219S-27S.
113. Kozar RA, Schultz SG, Bick RJ, Poindexter BJ, DeSoignie R, Moore FA. Enteral glutamine but not alanine maintains small bowel barrier function after ischemia/reperfusion injury in rats. *Shock.* 2004 May;21(5):433-7.
114. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med.* 2005 May;33(5):1125-35.
115. Quan ZF, Yang C, Li N, Li JS. Effect of glutamine on change in early postoperative intestinal permeability and its relation to systemic inflammatory response. *World J Gastroenterol.* 2004 Jul 1;10(13):1992-4.
116. Coeffier M, Marion-Letellier R, Dechelotte P. Potential for amino acids supplementation during inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jul 1.
117. Van den Berg A, van Zwol A, Moll HA, Fetter WP, van Elburg RM. Glutamine-enriched enteral nutrition in very low-birth-weight infants: effect on the incidence of allergic and infectious diseases in the first year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Nov;161(11):1095-101.
118. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr.* 2008 Oct;138(10):2025S-31S.
119. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008 Mar;24(2):190-7.
120. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol Sci.* 2009 Feb;30(2):85-94.
121. Ak T, Gulcin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem Biol Interact.* 2008 Jul 10;174(1):27-37.
122. Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol.* 2007 Jan;27(1):19-35.
123. Cao J, Liu Y, Jia L, Jiang LP, Geng CY, Yao XF, et al. Curcumin attenuates acrylamide-induced cytotoxicity and genotoxicity in HepG2 cells by ROS scavenging. *J Agric Food Chem.* 2008 Dec 24;56(24):12059-63.
124. Vizzutti F, Provenzano A, Galastri S, Milani S, Delogu W, Novo E, et al. Curcumin limits the fibrogenic evolution of experimental steatohepatitis. *Lab Invest.* Jan;90(1):104-15.

125. Camacho-Barquero L, Villegas I, Sanchez-Calvo JM, Talero E, Sanchez-Fidalgo S, Motilva V, et al. Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. *Int Immunopharmacol*. 2007 Mar;7(3):333-42.
126. Nones K, Dommels YE, Martell S, Butts C, McNabb WC, Park ZA, et al. The effects of dietary curcumin and rutin on colonic inflammation and gene expression in multidrug resistance gene-deficient (mdr1a^{-/-}) mice, a model of inflammatory bowel diseases. *Br J Nutr*. 2009 Jan;101(2):169-81.
127. Hanai H, Sugimoto K. Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(18):2087-94.
128. Banerjee A, Kunwar A, Mishra B, Priyadarsini KI. Concentration dependent antioxidant/pro-oxidant activity of curcumin studies from AAPH induced hemolysis of RBCs. *Chem Biol Interact*. 2008 Jul 30;174(2):134-9.
129. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev*. 2009 Jun;14(2):141-53.
130. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Dec;9(6):737-43.
131. Vanderhoof JA. Probiotics in allergy management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Nov;47 Suppl 2:S38-40.
132. Mennigen R, Bruewer M. Effect of probiotics on intestinal barrier function. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 May;1165:183-9.
133. Strowski MZ, Wiedenmann B. Probiotic carbohydrates reduce intestinal permeability and inflammation in metabolic diseases. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1044-5.
134. Resta-Lenert SC, Barrett KE. Modulation of intestinal barrier properties by probiotics: role in reversing colitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 May;1165:175-82.
135. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, Hansen W, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One*. 2007;2(12):e1308.
136. Amasheh M, Andres S, Amasheh S, Fromm M, Schulzke JD. Barrier effects of nutritional factors. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 May;1165:267-73.
137. Heizer WD, Southern S, McGovern S. The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review. *J Am Diet Assoc*. 2009 Jul;109(7):1204-14.
137. White JS, Hoper M, Parks RW, Clements WD, Diamond T. Glutamine improves intestinal barrier function in experimental biliary obstruction. *Eur Surg Res*. 2005 Nov-Dec;37(6):342-7.
138. Shen YH, Nahas R. Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. *Can Fam Physician*. 2009 Feb;55(2):143-8.
139. Calder PC, Albers R, Antoine JM, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr*. 2009 May;101 Suppl 1:S1-45.
140. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 7;15(21):2570-8.
141. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):561-73.

Quanta**villosi**



Ingrédients

Curcumine, écorce de cannelle de Ceylon (*Cinnamomum zeylanicum*), L-glutamine, huile essentielle d'écorce de cannelle de Ceylon. Gélule : gélatine alimentaire.

Composition pour 2 gélules par jour

Curcumine pure à 99.9%	400,00 mg
Ecorce de cannelle de Ceylon	220,00 mg
L-glutamine	200,00 mg
HE de cannelle de Ceylon	20,00 mg

