

MÉCANISME DE L'INTESTIN PERMÉABLE

PAR SUSAN OWENS¹

(...)Ce court article passe en revue des mécanismes physiologiques qui ne sont pas encore familiers de nombreux acteurs au sein de la communauté autiste. (NdT. *Il fait référence aux nombreuses recherches sur la coeliaquie, intolérance génétique au gluten*).

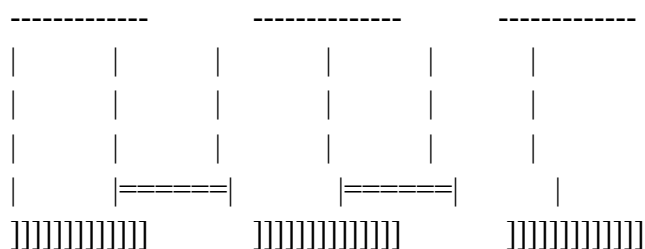
Le terme “intestin perméable” n’est pas nouveau pour beaucoup de lecteurs. Certains lecteurs ne se rendent pas compte que ce terme désigne le phénomène par lequel de larges molécules pénètrent le circuit sanguin lorsque les liaisons cellulaires intestinales (les jonctions serrées), qui ferment théoriquement les espaces séparant les cellules de la muqueuse intestinale, sont ouvertes. Cette ouverture crée un passage qui ne garantit plus que se déroule correctement la régulation normale du mouvement des substances au travers des cellules intestinales. Les scientifiques nomment « transport paracellulaire » ce mouvement de fluide et de ses solutés au travers du passage. D’autres tissus organiques peuvent être perméables au lieu d’impermeables. C’est le cas de la vessie, des cellules rénales et même la barrière hémato-encéphalique (NdT. *qui filtre le sang arrivant au cerveau*).

Comment fonctionne le transport paracellulaire ?

Le dessin ci-dessous illustre la partie absorbante de l’intestin: les cellules épithéliales. Il est important d’observer que ces cellules ont une apparence différente, qu’elles soient du côté « nourriture » de l’intestin ou du côté « sang », là où les nutriments devraient arriver. Imaginez l’intestin comme un long tuyau, dont le dessin ci-dessous représente une vue en coupe, comme si le tuyau était coupé transversalement. Vous regardez la tranche vue d’en haut.

EXTÉRIEUR DU « TUYAU »

Ceci s’appelle en réalité le côté sang ou côté sérosal ou côté basolatéral.



Ceci représente la bordure en brosse (aussi appelé le côté intérieur/apical des cellules ou la lumière de l’intestin), où transite la nourriture.

INTÉRIEUR DU “TUYAU”

Les grands rectangles représentent les cellules intestinales. Les nutriments transitent du bas (le côté aliments) vers le haut (côté sang).

Les]]]] représentent la partie hautement absorbante qui touche la nourriture circulant dans les intestins. Ces villosités (NdT. *petits doigts*) sont équipés de transporteurs qui aident à absorber les nutriments à travers la membrane intestinale. Cette dernière interdit par ailleurs le passage intercellulaire de certains éléments. Ce côté est aussi appelé le bordure en brosse car les villosités lui donnent un aspect différent.

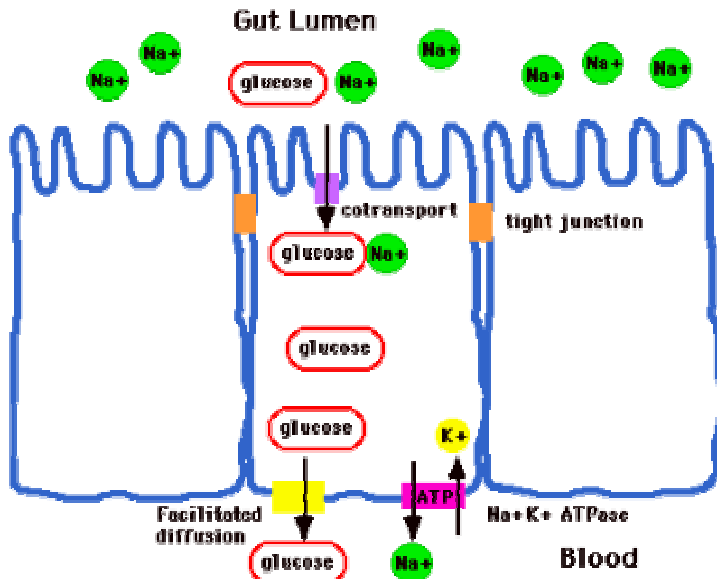
La ligne en pointillé, sur le dessus du dessin, représente la membrane qui aide à transporter vers le circuit sanguin les nutriments absorbés dans les cellules. Les nutriments se déplacent à travers la

¹ NdT. Susan Owens est Research Associate au Husson Science Research Institute et membre du DAN! Thinktank of the Autism Research Institute. Elle est un des pivots du groupe de discussion de parents d’enfants autistes : http://groups.yahoo.com/group/Trying_Low_Oxalates/. Le projet du groupe est de financer une recherche spécifique sur l’impact de l’hyperoxalurie dans les maladies de type autisme, Asperger, etc.. Document traduit par Taty Lauwers.

cellule pour atteindre la membrane du côté sang. Les transporteurs propres à cette membrane ne déplacent que des éléments bien précis vers le circuit sanguin.

Dans mon dessin ci-dessus, la ligne de ===== représente les jonctions serrées qui empêchent les éléments de traverser entre les cellules pour arriver vers le sang. Lorsque ces jonctions sont fermées, les nutriments DOIVENT traverser les cellules pour être absorbés, ce qui est régulé par les transporteurs du haut et du bas.

Le dessin ci-dessous représente la même scène vue du bas du « tuyau ». L'illustration vise à démontrer comment le glucose est transporté vers la cellule, la traverse et passe la dernière membrane avant d'atteindre le sang.



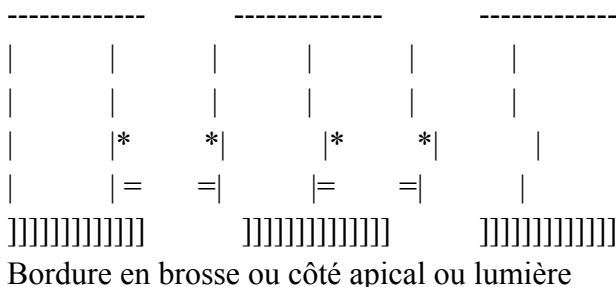
source : <http://www.rpi.edu/dept/chem-eng/Biotech-Environ/Membranes/bauerp/co.gif>

Il existe un autre système de régulation, qui permet aux nutriments de traverser un chemin différent. Au lieu de traverser la cellule, les nutriments la contournent en utilisant les passages intercellulaires, qui sont normalement fermés par les jonctions serrées. C'est la voie paracellulaire (par opposition à la voie transcellulaire). Les substances qui prennent cette voie peuvent être des peptides alimentaires (gluten, caséine, peptides d'autres aliments) ou des molécules non protéiques comme les oxalates. Les composés d'oxalates, présents au principal dans les végétaux, sont hautement réactifs. Il se lie au calcium et à d'autres molécules.

C'est ainsi que, lorsque les jonctions serrées s'ouvrent, les cellules se modifient à peu près comme ce qu'illustre le dessin ci-dessous.

ILLUSTRATION DES JONCTIONS SERRÉES OUVERTES

Côté sang (sérosal, basolatéral)



Lorsque le passage est ouvert, de nombreuses molécules passent au travers de ces jonctions serrées. Visualisez un fluide chargé en solutes qui traverserait ces passages ouverts. On pourrait croire qu'un intestin poreux est blessé (NdT. *Fausse perception qui est plus vraie en anglais à cause du*

terme *the leaky gut, alias « l'intestin qui fuit » ou l'intestin à trous*). En réalité, l'ouverture de ces passages est régulée par le système immunitaire, entre autres. Certaines cytokines produites par ce dernier laissent ces passages ouverts pour que les cellules immunitaires du sang aient accès aux antigènes de l'intestin. De nouvelles recherches ont démontré que le calcium intervient dans l'ouverture et la fermeture de ces passages, ce qui expliquerait la relation étonnante de ce phénomène avec les oxalates.

Que peuvent nous apprendre les scientifiques sur ce procédé de passages?

A la fin de cet article, je cite les références d'une étude dans laquelle les auteurs ont découvert qu'une partie du procédé d'ouverture/fermeture des jonctions serrées est réalisée en interaction avec le calcium – non pas la concentration en calcium intracellulaire, mais uniquement le calcium extérieur à la cellule. Dans les conclusions de cette étude, le fait d'éliminer le calcium d'un côté ou de l'autre de la jonction serrée avait un effet significatif, alors qu'influer sur le taux de calcium dans la cellule-même ne faisait aucune différence.

Juste à côté du passage sur le côté basolatéral (sanguin), se situent des molécules et un « détecteur » qui attrape le calcium en circulation dans le fluide de ce côté sanguin. J'ai représenté ce détecteur par un astérisque. Si le calcium est suffisant près de ce détecteur, l'intestin perméable se ferme, comme si une fermeture éclair était remontée. En réalité, le calcium est capital pour cette fermeture. Lorsqu'il n'y a pas suffisamment de calcium pour fermer les jonctions, le passage reste ouvert de telle sorte que le calcium du côté aliment passe du côté détecteur. En réalité, des oscillations se produisent parfois lorsque ce passage se ferme et s'ouvre en réponse au calcium.

Que se passe-t-il lorsque le taux de calcium baisse?

Si, après l'ouverture du passage pour le calcium, il ne reste plus assez de calcium du côté aliments pour aller se lier au détecteur, il n'y aura pas assez de calcium pour le système de fermeture éclair. Le passage reste ouvert, la membrane est poreuse jusqu'à ce qu'assez de calcium permette de fermer les passages à nouveau. Ceci signifie qu'il faut évaluer les circonstances qui permettent une diminution du transport des réserves de calcium ou qui réduisent le calcium du côté basolatéral (NdT. *Les pratiquants du régime pauvre en oxalates – RPO ou LOD en anglais = Low Oxalate Diet -- supplémentent à cet effet avant les repas avec du citrate de calcium*).

Quel lien entre le calcium et une digestion défaillante?

Il a été scientifiquement déterminé que le calcium de la lumière intestinale peut être lié aux matières grasses chez les sujets victimes de digestion défaillante et de mauvaise absorption des graisses. Les graisses non digérées à ce stade (NdT. *alors qu'elles devraient être traitées avant ce stade par un système digestif performant*) se lient au calcium sous une forme de savon. Ni la matière grasse ni le calcium ne sont alors absorbés. Le calcium ne peut non plus passer vers le côté basolatéral lors de l'ouverture du passage. Le détecteur et les molécules de ce côté n'auront alors plus assez de calcium. Des expériences ont quantifié comment les matières grasses ont un impact sur l'absorption des oxalates. Les chercheurs ont remarqué que, très souvent, les victimes de maladie coeliaque sont marquées par une mauvaise digestion des graisses. Ceci expliquerait en partie pourquoi les malades coeliaques souffrent d'un intestin poreux et d'une absorption excessive d'oxalates, qui se marque par de hauts taux d'oxalates excrétés dans les urines (l'hyperoxalurie).

Quel lien entre le calcium et l'acide oxalique dans les intestins?

Les matières grasses non digérées ne sont pas le seul moyen de lier le calcium. Celui-ci peut aussi être lié par les oxalates provenant d'aliments riches en ces composés, encore présents dans l'intestin. L'alimentation n'est pas la seule source d'oxalates dans l'intestin, (...) les cellules intestinales se aussi chargent d'acide oxalique lorsque ce dernier leur est envoyé par la circulation sanguine. De là, il est transporté vers l'intestin. (...) C'est le moyen naturel qu'a trouvé l'organisme pour se débarrasser d'un composé hautement réactif, qui peut endommager des organes corporels, surtout dès lors que ces organes sont déjà en inflammation. Les oxalates cherchent en effet les tissus enflammés, car ils se lient à des molécules qui leur sont normalement cachées dans les tissus sains. La sécrétion d'oxalates dans les intestins se déroule de la même manière, quelle que soit la source des oxalates. Ces derniers peuvent provenir de l'alimentation, de produits chimiques, de

l'environnement, de précurseurs d'oxalates comme les acides glycoliques, d'une surproduction d'oxalates par nos propres cellules (due à des carences en vitamines), d'un défaut génétique, etc. La recherche a pu déterminer que le corps humain surproduit des oxalates en cas de déficience en vitamine B6, une vitamine qui a été étudiée dans le cas des autistes. Génétiquement, il peut y avoir aussi surproduction d'oxalates. Il n'a pas encore été découvert si, à certains moments, l'organisme surproduit des oxalates pour de bonnes raisons mais notre projet oxalate tentera d'étudier cette facette.

Un des facteurs qui pourrait définir le taux de sécrétion d'oxalates dans l'intestin est son gradient de concentration (différence de concentration entre deux compartiments). Les oxalates tentent de se déplacer des lieux de haute concentration vers les zones où ils sont en moindre concentration. Un excès d'oxalates du côté "aliments" des cellules entériques l'intestin peut empêcher l'excrétion d'oxalates à partir du côté sanguin vers l'intestin. Parfois, même lorsque la concentration sanguine est élevée, des signaux biochimiques peuvent perturber la sécrétion naturelle. Ceci a été reproduit expérimentalement par une rupture du signal de l'angiotensine II, ce qui peut se produire avec un inhibiteur ACE ou un agent chélateur. Des recherches sont ici encore nécessaires.

Il semble logique que le corps envoie les oxalates en excès vers l'intestin car c'est là que le calcium alimentaire peut se lier à eux et les empêcher d'être absorbés à nouveau et les éliminer. Les oxalates peuvent exister dans les selles sous forme d'oxalate de calcium. (...)

Quel impact de la faune intestinale sur l'absorption des oxalates ?

Il existe une autre méthode naturelle pour réduire l'absorption des oxalates: des microbes intestinaux peuvent les digérer et les transformer. Hélas! Ces microbes sont aisément éliminés par les antibiotiques. De nombreuses études ont détecté une carence en ces bactéries spécialisées chez les personnes hyperréactives aux oxalates. Pour résoudre ce problème, une société de biotechnologie travaille à la conception d'une formule d'enzymes/probiotiques qui pourrait recoloniser l'intestin par les bactéries à oxalates (*oxalobacter formigenes*).

On comprend que les intestins sont en meilleur état lorsque la sécrétion d'acide oxalique dans l'intestin est réduite si l'on sait que des recherches ont démontré que l'acide oxalique est par nature corrosif et enflamme les tissus non sains. Même dans ce cas, lorsque les intestins n'arrivent plus à éliminer les oxalates en excès (par la liaison au calcium ou à l'aide de bactéries oxalophiles), les oxalates circulants libres peuvent encore endommager d'autres tissus.

Quel rôle la zonuline tient-elle dans l'ouverture des jonctions serrées ?

Il y a quelques années, une étude a démontré que des rats, chez qui on avait provoqué une déficience en niacine, souffraient d'intestin perméable lorsqu'il étaient nourris de protéines de blé ou de maïs. Depuis lors, d'autres recherches ont découvert la relation entre la gliadine, une protéine du blé, et la surproduction de zonuline, un perturbateur de jonction serrée très doué. Cette molécule physiologique a été découverte en 2000. Avant cette découverte, les scientifiques avaient étudié un doublon de cette molécule : une toxine produite par un phage (forme de virus simplifiée) infectant une bactérie qui pourrait infecter à son tour les humains. Cette toxine, appelée Zot, est aussi douée que la zonuline pour perturber les jonctions serrées. En observant le comportement de Zot, les scientifiques ont pu comprendre toute une série d'interactions se déroulant dans le transport paracellulaire.

Tout comme le manque de calcium, la présence de zonuline ouvre les jonctions serrées entre les cellules. Les scientifiques ont découvert que les malades coeliaques affichaient des taux de zonuline élevée tant dans le sérum que dans la lumière intestinale. En suivant des sujets victimes de dermatite herpétiforme (réactions au gluten), ils apprirent aussi que ce phénomène de zonuline/intestin poreux entraînait en scène avant l'atrophie des villosités intestinales. Ils trouvèrent que la perturbation provoquée par la zonuline pouvait être enclenchée par la simple présence de gliadine.

Apparemment, la zonuline garde les passages ouverts. Je ne pense pas qu'on ait défini exactement pourquoi ou comment cela se passe, mais cela pourrait être dû au fait que la gliadine du blé est un doublon de la molécule calréticuline, qui transporte beaucoup de calcium. On sait la calréticuline

active dans la régulation d'oxalates dans les végétaux, mais aucun rôle de cette molécule dans les jonctions serrées n'a encore été déterminé chez l'animal. Il semble y avoir un autre doublon moléculaire du gluten à cet endroit des cellules intestinales.

Hélas! Nous sommes soumis à la chronologie des découvertes scientifiques: les recherches sur la zonuline et l'intestin poreux sont très récentes. Des anticorps à la calréticuline ont été découverts dans les cas de maladie coeliaque, tout comme dans les cas de bien d'autres maladies autoimmunes associées à un intestin perméable. Ceci pose plusieurs questions :

-- Les oxalates parvenant aux tissus de l'organisme augmentent-ils le taux de stress oxydatif et les dégâts tissulaires lorsqu'ils se libèrent dans des tissus malades?

(N. traduit)

-- Que se passe-t-il lorsque des oxalates passent la barrière encéphalique lorsqu'elle est poreuse elle aussi? Cela expliquerait-il l'origine des calcifications retrouvées dans le cerveau de malades coeliaques, que l'on associe aux crises d'épilepsie ?

Pourquoi la maladie coeliaque est-elle le meilleur modèle pour comprendre l'ouverture des jonctions serrées ?

Ces mécanismes récemment découverts confirment que l'hyperoxalurie est un composant bien connu de la maladie coeliaque. En fait, cette dernière a permis d'étudier le comportement de la zonuline. Voir en fin d'article les *abstracts* de trois études relevant la connection entre zonuline et maladie coeliaque. A ce jour, il n'y a que 13 études sur la zonuline et la maladie coeliaque sur Medline.

Quel rapport avec les régimes alimentaires utilisés actuellement dans les cas d'autisme?

Certes, l'un des bénéfices des régimes SGSC (sans gluten-sans caséine) est que la barrière intestinale est renforcée, ce qui non seulement réduit l'absorption de peptides opioïdes, mais aussi limite l'absorption d'oxalates et de peptides alimentaires allergisants. En revanche, l'introduction d'aliments très riches en oxalates en remplacement du gluten et des laitages animaux peut compromettre les bénéfices d'une alimentation sans gluten.

Apparemment, dans le cas de maladie coeliaque, la carence en dissaccharidase précède l'atrophie des villosités. Cette chronologie nous permet d'imaginer qu'une modification des jonctions serrées due à la gliadine peut être liée à la baisse d'activité si précoce de la disaccharidase. Cette chronologie serait-elle similaire dans les cas d'autisme ? La carence en disaccharidase est réglée dans le Régime des Glucides Spécifiques (RGS) par l'évitement des disaccharides alimentaires. Ces restrictions permettent de calmer le feu digestif chez un nombre important de praticants du régime.

Je souhaiterais que le RGS tel qu'il est utilisé dans les cas d'autisme n'ait pas évolué en une forme de régime riche en oxalates. Rien, dans la restriction des disaccharides, n'autorise à penser qu'il FAUT se fier à des aliments riches en oxalates. Il se peut que des parents, en quête de calories suffisantes pour leur enfant, aient voulu reproduire en RGS des pains classiques (NdT. En RGS on confectionne des substituts de pains à base d'amandes et de farines de noix, riches en oxalates). Il se peut aussi qu'ils aient observé que leur enfant demandait des aliments riches en oxalates. Le corps peut traiter une dose donnée d'oxalates, mais l'insistance de ces enfants à consommer certains aliments est plus le signe d'une assuétude que d'un instinct sain. Assuétude dont témoignent plusieurs parents sur notre site. Assuétude qui diminue lorsque l'exposition aux oxalates est diminuée. Ces aliments riches en oxalates sont introduits dans le RGS pour augmenter les calories et les nutriments. A part les recherches sur leur impact dans la fonction rénale, il n'existe presque pas d'études sur les dégâts des oxalates hors les reins. C'est pourquoi les concepteurs du RGS ne pouvaient anticiper l'effet des oxalates lorsqu'un intestin perméable permet d'en absorber plus que de raison.

Au début du projet "oxalate", nous ne nous attendions pas non plus à cet effet, mais nous avons été surpris d'observer les améliorations de certains enfants dès lors qu'ils s'abstenaient d'aliments riches en oxalates : améliorations sur le plan digestif, envahissement bactérien/fongique, dysbiose, etc. Certains enfants ne connaissaient plus de diarrhée chronique ou de constipation, ou étaient

libérés de leurs troubles urinaires si ceux-ci étaient déjà apparus. Ces changements étaient déjà surprenants. Nous fûmes encore plus interloqués d'observer chez les enfants autistes des modifications cognitives, de parole, de développement moteur spécifiques ou généraux, même de croissance accélérée chez des enfants qui peinaient à grandir. Se pourrait-il que les oxalates en excès passent aussi la barrière encéphalo-rachidienne, un type de tissu dont la régulation de passage est similaire à l'intestin ?

Certains parents ont déduit que les oxalates posaient problème en observant les réactions de l'enfant. Les oléagineuses et certains légumes avaient déjà disparu de l'alimentation de l'enfant, bien avant d'entendre parler des oxalates. Ces parents sont de véritables scientifiques ! Notre projet oxalate leur a donné un vocabulaire pour décrire leurs observations et leur a aussi permis d'interagir avec d'autres parents.

Les hypersensibilités des enfants pratiquant le régime pauvre en oxalates (RPO) s'améliorent-elles ?

Nous avons découvert que certains des enfants qui témoignaient auparavant de fortes réactions au riz ou au maïs, même au blé et aux laitages, pouvaient supporter ces aliments et d'autres amidons s'ils maintenaient un RPO. Cette augmentation de tolérance alimentaire peut être due à la fermeture des jonctions serrées, ce qui réduirait la surexposition du système immunitaire aux antigènes alimentaires. Si cela s'avérait, la transition de régime permettrait de réduire les réactions allergiques et pourrait même restaurer l'activité des disaccharidases. Cela devra être étudié de manière formelle, car nous ne disposons actuellement que de témoignages anecdotiques de parents. Ce projet nous permettra de mieux comprendre ce qui devrait être étudié et mesuré scientifiquement.

Pour résumer, j'espère que nous arriverons bientôt à mieux comprendre les mécanismes qui amorcent ou maintiennent les perturbations intestinales et les douleurs gastrointestinales chez les enfants autistes. Il se peut qu'une partie du problème ait à voir avec la régulation du calcium et le fait que les jonctions serrées s'affaiblissent. Il doit y avoir d'autres intervenants physiologiques, d'autres lieux de rupture métabolique que les scientifiques n'ont pas encore étudiés.

Tout ce que nous avons déjà acquis grâce à la recherche en coeliaquie est fascinant. Nous devrions peut-être étudier sérieusement comment et pourquoi l'ostéoporose est souvent le premier symptôme de coeliaquie. À nouveau un lien avec le calcium.

Ultérieurement, ce projet dépassera les problèmes diététiques ou de perméabilité tissulaire. Nous engageons pour l'instant des scientifiques pour étudier le sujet des oxalates dans les cas d'autisme. Un autre objectif sera de définir les fonctions des oxalates dans la sphère animale, au delà des formations de cristaux, des calcifications et des troubles rénaux. Nous ne sommes qu'au début du projet.

Veuillez prendre connaissance des résumés d'études en annexe (NdT. *Non traduits*). J'espère qu'ils compléteront les possibles lacunes de mon article, surtout si vous vous sentez à l'aise avec ce vocabulaire technique.

Susan Costen Owens

Research Associate, Husson Science Research Institute

A member of the DAN! Thinktank of the Autism Research Institute