



HAL
open science

L'hyperperméabilité intestinale: un concept nouveau?

Sandrine Ménard

► **To cite this version:**

Sandrine Ménard. L'hyperperméabilité intestinale: un concept nouveau?. 17. Entretiens de Nutrition de l'Institut Pasteur de Lille, Jun 2015, Lille, France. 12 p. hal-01605534

HAL Id: hal-01605534

<https://hal.science/hal-01605534v1>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'hyper-perméabilité intestinale: un concept nouveau?

Résumé

La barrière intestinale est la plus grande surface du corps en contact avec le milieu extérieur. Elle assure 2 fonctions principales: l'absorption d'ions, de nutriments et d'électrolytes et la protection contre l'entrée de pathogènes et/ou de substances lumineuses toxiques. Une altération de la perméabilité intestinale peut conduire à une entrée massive d'antigènes lumineux soupçonnés d'être impliqués dans la pathogénèse de maladies intestinales ou extra intestinales comme les maladies auto-immunes et le syndrome métabolique.

Auteur:

Sandrine Ménard

Chargé de recherche à Institut national de la recherche agronomique (INRA), Toulouse (31)

Unité de neuro-gastroentérologie et nutrition, Toxalim

sandrine.menard@toulouse.inra.fr

I. Introduction

Les termes perméabilité intestinale et barrière intestinale sont souvent utilisés comme des synonymes alors qu'ils représentent 2 aspects différents de la même structure anatomique qu'est l'intestin. La barrière intestinale est une structure complexe composée de facteurs mécaniques (mucus, épithélium), humoraux (immunoglobulines, peptides anti-microbiens), immunologiques (cellules immunitaires innées et adaptatives de la *lamina propria*), musculaires et neurologiques qui permettent de séparer l'hôte du milieu extérieur (1). La perméabilité intestinale se définit par "la facilité avec laquelle l'épithélium intestinal permet la diffusion passive de molécules" (2). Cette définition qui s'applique principalement aux ions et aux molécules inertes de faible poids moléculaire a été élargie et englobe le transport intestinal qui est mesuré par des flux unidirectionnels de macromolécules. Dans cette revue, nous nous intéresserons principalement à la perméabilité intestinale au sens large (macromolécules comprises). La perméabilité intestinale fait l'objet depuis plusieurs années d'un intérêt grandissant, que ce soit en recherche fondamentale ou en pratique clinique, puisqu'elle représente une nouvelle cible thérapeutique ou préventive intéressante dans diverses pathologies.

II- Les voies de transport au niveau de l'épithélium intestinal (pour revue (3))

Il existe deux mécanismes distincts permettant de traverser l'épithélium intestinal: la diffusion para-cellulaire entre les cellules épithéliales intestinales adjacentes et le transport trans-cellulaire impliquant l'endocytose/exocytose (transcytose) médiée ou non par des transporteurs.

1- La diffusion para-cellulaire

La cohésion et la polarité de l'épithélium intestinal sont maintenues au niveau apical par un complexe composé de jonctions serrées et adhérentes et de desmosomes. Les jonctions serrées déterminent la taille des molécules capables de diffuser à travers les espaces para-cellulaires alors que les autres structures servent principalement à maintenir la proximité entre les cellules. La perméabilité para-cellulaire est estimée à 4-9 Å au niveau des villosités et 50-60 Å au niveau des cryptes (4) ce qui représente une perméabilité à des molécules de poids moléculaire inférieur ou égale à 600 Da (5). Les jonctions serrées sont composées de protéines intra membranaires comme les occludines, les claudines la tricelluline, JAM-A qui interagissent avec des protéines associées à la membrane; zonula occludens (ZO) qui régulent l'anneau contractile d'actinomyosine. Les claudines représentent une famille de protéines de jonctions serrées qui ont une fonction de fermeture ou de facilitation de la perméabilité aux ions et à l'eau. Il existe des phénomènes de compensation entre les protéines de jonctions serrées. Cependant si plusieurs protéines de jonctions serrées sont déficientes cela entraîne une fuite para-cellulaire (6).

Une voie de transport alternative est la capacité des cellules dendritiques de la *lamina propria* à étirer leurs dendrites dans l'espace para-cellulaire pour capter les antigènes luminaux (7).

La résistance électrique de l'épithélium intestinal et la perméabilité intestinale aux sucres inertes sont deux indicateurs largement utilisés pour évaluer la diffusion para-cellulaire.

Les cellules souches des cryptes se différencient au cours de leur migration des cryptes vers l'apex des villosités, avant de se détacher de celle-ci et d'être expulsées dans la lumière intestinale par un phénomène appelé anoïkose (8). Un défaut de régulation de l'anoïkose peut former des trous au niveau de l'épithélium qui représentent un danger pour l'intégrité de l'épithélium. Les flux au niveau de ces trous peuvent être entrants ou sortants et sont entraînés par les gradients osmotiques et électrochimiques au niveau de l'épithélium (9).

2- Le transport trans-cellulaire

Les macromolécules peuvent être apprêtées dans des vésicules de transport (endocytose en phase fluide ou médiée par un récepteur) au niveau de l'entérocyte et déversées sous forme dégradée au niveau de la séreuse. Au cours de la transcytose les antigènes luminaux sont largement dégradés puisqu'on estime que seulement 0.1% de protéines luminales atteignent le compartiment séreux sous forme intacte (10) alors que le reste est dégradé sous forme de peptide de taille compatible pour une présentation antigénique. Les cellules M représentent au niveau de l'intestin grêle une voie de transcytose privilégiée principalement pour les bactéries.

Le transport trans-cellulaire médié par des récepteurs s'applique pour des Immun-Complexes (IC) Immunoglobulines/antigènes luminaux. Pour le cas du transport d'antigènes alimentaires, le transport sous forme d'IC semble être délétère. En effet, un transport d'IC IgA/gliadine via CD71 a été mis en évidence dans la pathogénèse de la maladie cœliaque, et dans l'allergie alimentaire c'est un transport d'IC IgE/allergène via CD63 qui a été observé. En revanche, le transport de bactéries sous forme d'IC IgG ou IgA semble induire une réponse immunitaire locale bénéfique participant à la l'élimination de la bactérie pathogène (pour revue (3))

III. Les méthodes de mesure de la perméabilité intestinale

Il existe de nombreuses façons d'apprécier la perméabilité intestinale. Différentes techniques ont été mises au point et diffèrent en fonction des paramètres de mesure (*in vivo* vs *ex vivo*), les marqueurs utilisés (ions, carbohydrates, macromolécules et antigènes, sucres, antigènes bactériens et bactéries...) et le compartiment où sont mesurés les marqueurs (compartiment séreux de l'épithélium intestinal, veine porte, sang périphérique, urine).

1- L'expression des protéines de jonctions serrées comme index de la perméabilité intestinale

Une augmentation de la perméabilité intestinale para-cellulaire s'accompagne généralement d'une modification de l'expression des protéines de jonctions serrées. En effet, Schulze et ses collaborateurs ont montré que l'augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients atteints de

maladie de Crohn était associée à une diminution de l'expression des claudines impliquées dans le maintien des jonctions serrées et une augmentation des claudines impliquées dans la formation de pores (11). Des études récentes ont montré une association forte entre la perte des jonctions serrées et une augmentation de la concentration urinaire en claudine 3 dans des modèles animaux et chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de recto colite hémorragique. Ces travaux mettent en évidence l'intérêt du dosage de la claudine 3 dans les urines comme marqueur non invasif de la perméabilité intestinale (12).

2- La chambre de Ussing (*ex vivo*)

La chambre de Ussing est un dispositif expérimental qui permet une mesure *ex vivo* de la perméabilité intestinale à partir de fragments intestinaux ou de biopsies animales ou humaines ce qui la rend particulièrement invasive. Toutefois, cette technique permet d'utiliser des marqueurs particulièrement variés, d'étudier leur transport par l'épithélium intestinal au niveau du compartiment séreux et de mesurer la perméabilité intestinale de différents fragments intestinaux du même individu en parallèle.

3- Mesure de la perméabilité intestinale *in vivo*

L'utilisation des sucres:

Différents marqueurs, de préférence non digestibles, sont utilisés pour la mesure de la perméabilité intestinale *in vivo*. Ces marqueurs sont administrés par voie orale et collectés dans les urines. La mesure de la perméabilité intestinale repose sur l'utilisation de 2 molécules en parallèle: une molécule de haut poids moléculaire qui traversera l'épithélium intestinal dans le cas d'une hyperperméabilité et une molécule de petit poids moléculaire qui traverse l'épithélium de façon libre et dont le transport ne sera pas affecté par une modification de la perméabilité. Le ratio entre les 2 molécules est calculé à partir des urines collectées 5 à 6H après l'administration orale des marqueurs.

Il existe des limites à ces mesures de perméabilité intestinale *in vivo*:

- Certains saccharides, comme le lactulose, peuvent modifier la motilité intestinale et donc le transit induisant un biais dans la mesure.

- Les tests utilisant des sucres sont utiles pour mesurer la perméabilité de l'intestin grêle uniquement car ils sont souvent dégradés au niveau du colon par la flore microbienne résidente. Afin d'évaluer la perméabilité de l'ensemble de l'intestin, l'utilisation de sondes non dégradables comme le sucralose et l'erythritol sont recommandées en plus des sucres classiques. Le test de perméabilité intestinale multi-sucres repose sur l'administration de sucrose, lactulose, sucralose, erythritol et rhamnose et permet de mesurer la perméabilité dans les différents fragments intestinaux (13).

- Une modification de la motilité et de la clearance intestinale des sucres en raison d'une insuffisance rénale peut être une source importante d'artefact dans la mesure de la perméabilité intestinale dans les urines.

- L'utilisation de mannitol n'est pas adaptée chez les patients qui reçoivent des transfusions sanguines car il est utilisé dans les solutions de stockage de la banque du sang.

Les autres marqueurs:

L'avantage des Poly Ethylène Glycol (PEG) et du ^{51}Cr -EDTA repose sur le fait que ce sont des molécules inertes et qui attestent de la perméabilité de l'ensemble de l'intestin. Toutefois ces tests sont peu développés en clinique car ils sont difficiles à mettre en place et demandent des méthodes de détection complexes qui les rendent inutilisables en routine.

Les marqueurs bactériens peuvent aussi être utilisés pour évaluer la perméabilité intestinale. Les concentrations plasmatiques en endotoxine sont plus élevées chez les patients obèses ou souffrants de syndrome métabolique suggérant une perméabilité intestinale accrue aux facteurs bactériens luminaux (14). Si la mesure de l'endotoxine dans la veine porte des animaux est un bon moyen de mesurer le transport des antigènes bactériens à travers l'épithélium intestinal, chez l'homme, la veine porte n'est pas accessible et les concentrations plasmatiques en endotoxine sont faibles et demandent une standardisation de la méthode de mesure.

IV. Les acteurs impliqués dans la régulation de la perméabilité intestinale

La perméabilité intestinale peut être régulée par différents facteurs qu'ils soient endogènes ou environnementaux.

1- Les facteurs endogènes régulant la perméabilité intestinale

Différents facteurs endogènes sont capables de réguler la perméabilité intestinale.

Les cytokines pro-inflammatoires telles que le $\text{TNF}\alpha$ et l' $\text{IFN}\gamma$ augmentent la perméabilité intestinale au niveau de la diffusion para-cellulaire (15, 16) mais aussi au niveau du transport trans-cellulaire (10, 17). De même, la sérotonine et l'histamine produites respectivement par les cellules entérochromaffines et les mastocytes sont des médiateurs pro-inflammatoires capables de réguler la perméabilité intestinale (18, 19).

Les œstrogènes sont quant à eux capables de renforcer la perméabilité intestinale (20).

2- Les facteurs environnementaux régulant la perméabilité intestinale

Différents paramètres tels que le lieu de vie (pays développé en voie de développement, milieu agricole ou urbain) l'activité physique et l'usage de substances chimiques sont capables de modifier la perméabilité intestinale.

L'alimentation:

L'alimentation des pays industrialisés est très différente de ce qu'elle était il y a 30 ans. La nourriture actuelle est composée de nouvelles sources de nutriments, plantes ou animaux issus de

sélections génétiques, et est de plus en plus transformée par différents procédés comprenant l'ajout d'ingrédients chimiques, de saveurs, de conservateurs et de nanotechnologies. De plus, le régime alimentaire des pays développés est particulièrement riche en carbohydrates et en graisse.

En effet, afin d'améliorer la qualité de la nourriture, l'industrie alimentaire a eu recours à l'utilisation de nombreux additifs comme les sucres, des émulsifiants, les nanoparticules... Toutefois, ces additifs aussi variés qu'ils peuvent être sont capables d'altérer les jonctions serrées et de modifier la perméabilité intestinale (21).

L'adoption d'un régime alimentaire occidental induit une adaptation métabolique associée à une augmentation de la perméabilité intestinale, une endotoxémie métabolique (22) et une modification du microbiote intestinal (23). Un régime enrichi en fructose induit une hyper-perméabilité intestinale à l'endotoxine responsable de l'activation des cellules de Kupffer conduisant à une stéatose hépatique (24). Une consommation chronique de fructose est associée à une diminution de l'expression des protéines de jonctions serrées et une augmentation de la concentration en endotoxine dans la veine porte (25).

Enfin certains aliments de par leurs propriétés ont été identifiés comme capables d'altérer la perméabilité intestinale, c'est le cas du gluten qui est particulièrement résistant à l'hydrolyse digestive, des phyto-oestrogènes (oestrogéno-mimétique) (26), de l'alcool (27)...

Les bactéries:

La colonisation par le microbiote intestinal est capable de modifier la perméabilité intestinale. En effet, les souris axéniques présentent une diminution du transport trans-cellulaire (28). La modulation de la perméabilité intestinale par les bactéries est dépendante de la souche bactérienne colonisatrice. De façon générale, les probiotiques augmentent la fonction de barrière intestinale et restaurent la perméabilité intestinale lorsque celle-ci est altérée en cas d'inflammation (29). Les pathogènes entériques sont capables de traverser l'épithélium intestinal notamment par la sécrétion de protéases responsables de la déstructuration des jonctions serrées ou du cytosquelette qui induit une hyper-perméabilité intestinale (pour revue (30)).

Le stress:

Différents modèles expérimentaux ont montré que le stress qu'il soit chronique ou aiguë est capable d'augmenter la perméabilité intestinale para- (31) et trans-cellulaire (32). Chez l'homme, un stress psychologique induit une augmentation de la perméabilité intestinale de l'intestin grêle chez les patients sains (33) et peut être responsable des rechutes dans le cas de la maladie de Crohn (34). Les effets du stress sur la perméabilité intestinale pourraient, au moins en partie, être dus à la sécrétion de corticostéroïdes capables d'augmenter la perméabilité intestinale (35).

V- Les pathologies associées à une hyperperméabilité intestinale

Un apprêtage constant des protéines alimentaires de la lumière intestinale par l'épithélium intestinal est nécessaire au développement de la tolérance orale (36). Une hypothèse émise depuis longtemps est le rôle d'un défaut primaire de la barrière intestinale dans la rupture de tolérance vis à vis des antigènes luminaux responsable du déclenchement des pathologies intestinales comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la maladie coeliaque et l'allergie alimentaire. L'hyper-perméabilité intestinale est non seulement associée à des pathologies intestinales mais aussi extra-intestinales.

1- Les pathologies intestinales

L'augmentation de perméabilité intestinale précède les manifestations cliniques de la maladie de Crohn (37). De plus, les parents de patients atteints de la maladie de Crohn présentent une augmentation de la perméabilité intestinale sans symptômes cliniques (37). L'augmentation de la perméabilité intestinale dans les MICI résulte d'une altération de l'expression des claudines (diminution des claudines de fermeture et augmentation des claudines impliquées dans la formation des pores para-cellulaire) (11) et de l'augmentation de l'incidence d'événements apoptotiques conduisant à l'anoikose ainsi que des érosions et des ulcérations contribuant à la formation de trous au niveau de l'épithélium intestinal (9, 38). Enfin ces pathologies sont associées à une inflammation de la muqueuse intestinale (39) qui entretient l'augmentation de la perméabilité intestinale.

Dans le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) l'augmentation de la perméabilité intestinale est associée à une inflammation de bas grade et une l'hypersensibilité viscérale (40). Le défaut de perméabilité intestinale semble responsable de l'hypersensibilité viscérale puisqu'une normalisation de la perméabilité intestinale corrige l'hypersensibilité viscérale dans des modèles animaux (31).

Les MICI et le SII sont des pathologies multifactorielles d'origine génétique et environnementale où le défaut de perméabilité intestinale semble précéder le déclenchement de la pathologie mais le facteur responsable de cette augmentation de perméabilité intestinale n'est pas clairement identifié.

En revanche dans l'allergie alimentaire et la maladie coeliaque l'augmentation de perméabilité est déclenchée par des antigènes alimentaires bien identifiés. Chez les enfants allergiques au lait de vache, un régime sans lait de vache permet de corriger l'augmentation de perméabilité intestinale à une macromolécule modèle (41) et d'abolir les symptômes. L'augmentation de la perméabilité intestinale à la gliadine intacte, l'antigène responsable de la maladie coeliaque, est observée chez les malades actifs consommant du gluten mais n'est pas observée chez la majorité des patients au régime sans gluten (42). Comme le régime sans gluten ne restaure pas la perméabilité intestinale chez tous les patients, un défaut primaire de la perméabilité intestinale ne peut être exclu cependant l'hypothèse la plus probable est une contamination de l'alimentation par le gluten chez ces patients en raison de la grande difficulté à adopter un régime strictement dépourvu de gluten.

2- Les pathologies extra-intestinales

Les pathologies métaboliques:

Une augmentation de la perméabilité intestinale a été documentée dans de nombreuses pathologies métaboliques comme le diabète de type 2 (T2D), les maladies cardiovasculaire, la stéatose hépatique non alcoolique, l'obésité... Comme discuté précédemment le régime alimentaire est capable de modifier la perméabilité intestinale et pourrait donc expliquer l'association entre T2D, obésité et hyper-perméabilité intestinale. Dans le cas de la stéatose hépatique il a été montré que la translocation intestinale de composés bactériens comme l'endotoxine était responsable chez la souris du développement de stéatose hépatique (24).

Les pathologies neurologiques (pour revue (43)):

L'existence d'une communication entre l'intestin et le cerveau a donné naissance au terme "axe intestin-cerveau" et a soulevé la possibilité que des modifications de la perméabilité intestinale pourraient être partie prenante dans la pathophysiologie des maladies du système nerveux central.

Des études cliniques et expérimentales sur modèles animaux ont mis en évidence des associations entre certaines pathologies du système nerveux central notamment: l'autisme, la schizophrénie et la maladie de Parkinson et une augmentation de la perméabilité intestinale. Toutefois, ces résultats sont controversés. Ces contradictions entre ces études menées sur les pathologies neurologiques et la perméabilité intestinale s'expliquent par la diversité des marqueurs utilisés, les critères de sélection des patients et des témoins, la taille des cohortes et le choix du schéma expérimental. La preuve d'une augmentation de la perméabilité intestinale dans les pathologies du système nerveux central reste encore à faire et de nouvelles études seront nécessaires avant de conclure, mais certains éléments permettent de lier ces pathologies avec des complications gastro-intestinales.

Dès les années 50, il a été mis en évidence une association entre schizophrénie et maladie cœliaque (44). En effet, ces 2 pathologies présentent un facteur génétique de prédisposition en commun (45). Certaines études ont même montré qu'un régime alimentaire sans gluten et sans produits laitiers pouvait améliorer la schizophrénie (46, 47) mais ces résultats n'ont pas toujours pu être reproduits.

Les patients autistes sont quant à eux particulièrement sujets aux troubles gastro-intestinaux: hypersensibilité viscérale, diarrhée, flatulence, constipation (48) et ces troubles intestinaux sont corrélés positivement avec la sévérité de l'autisme (49). L'augmentation de perméabilité intestinale chez ces patients n'est peut être pas un défaut primaire de la pathologie mais pourrait aussi être la conséquence d'une modification de leur comportement alimentaire qui se caractérise par une alimentation peu diversifiée (50). Il a été montré qu'un régime sans gluten et sans caséine chez les patients autistes permettait de restaurer une perméabilité intestinale normale (51).

Concernant la maladie de Parkinson, trois études de perméabilité intestinale menée *in vivo* avec des marqueurs différents suggèrent une augmentation de la perméabilité intestinale au niveau du grêle ou du colon (52-54). Toutefois cette augmentation de la perméabilité intestinale observée *in vivo* n'a pas pu être reproduite *ex vivo* en chambre de Ussing (55) même si les auteurs ont mis en évidence une diminution de l'expression de l'occludine. De plus, les patients souffrant de syndrome de l'intestin irritable ont plus de risques de développer une maladie de Parkinson (56) et la maladie de Parkinson et la maladie de Crohn partagent des facteurs génétiques de prédisposition (57, 58).

Les pathologies auto-immunes:

La pathologie auto-immune, où l'hyper-perméabilité intestinale est la mieux documentée, est le diabète de type 1: insulino-dépendant (T1D) (59). Cette pathologie d'origine multifactorielle implique une prédisposition génétique et une exposition environnementale. Le T1D et la maladie cœliaque présentent des facteurs génétiques de prédisposition en commun sur le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et les patients diabétiques ont une plus grande prévalence à développer une maladie cœliaque (60). Toutefois, l'hyperperméabilité intestinale est observée chez des patients T1D ne présentant aucun symptôme de la maladie cœliaque (61). L'augmentation de perméabilité intestinale précède l'hyperglycémie sanguine associée au diabète chez des animaux génétiquement prédisposés (62). Enfin le régime alimentaire, plus particulièrement le gluten et la caséine, semblent jouer un rôle important dans le déclenchement du T1D. En effet, des régimes sans gluten, ou sans gluten et sans caséine intacte permettent de prévenir le T1D (63) et l'hyper-perméabilité intestinale associée chez des animaux génétiquement prédisposés (64).

VI. Conclusion

La perméabilité intestinale est un terme générique qui regroupe le transport à travers l'épithélium intestinal de composés variés allant des petites molécules inertes aux immuns complexes de très haut poids moléculaire. Indépendamment des voies de transports, para- ou trans-cellulaire, il est important d'utiliser des marqueurs de perméabilité adaptés pour définir la perméabilité intestinale. De ce point de vue, les petites molécules inertes ne sont pas représentatives du transport de macromolécules ou de bactéries et *vis versa*. De façon évidente, il n'existe pas de marqueur universel de la perméabilité intestinale, celui ci doit être adapté aux conditions expérimentales. Une caractéristique importante de l'hyper-perméabilité intestinale est l'entrée massive d'antigènes luminaux au niveau de la *lamina propria* ce qui peut conduire à l'exacerbation de réponses immunitaire impliquées dans le déclenchement de pathologies intestinales ou extra intestinales. Ces dernières années de nombreux efforts ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes permettant de réguler la perméabilité intestinale et ses implications dans différentes pathologies. Toutefois, il reste à définir si le défaut de perméabilité intestinale représente un défaut primaire dans les pathologies et des études cliniques standardisées seront nécessaire pour répondre à cette question. Enfin, la régulation de

la perméabilité intestinale représente une cible thérapeutique intéressante pour la prévention et/ou le traitement de diverses pathologies.

Références:

1. Hooper, L.V., Littman, D.R., and Macpherson, A.J. 2012. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 336:1268-1273.
2. Travis, S., and Menzies, I. 1992. Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin Sci (Lond)* 82:471-488.
3. Menard, S., Cerf-Bensussan, N., and Heyman, M. 2010. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol* 3:247-259.
4. Fihn, B.M., Sjoqvist, A., and Jodal, M. 2000. Permeability of the rat small intestinal epithelium along the villus-crypt axis: effects of glucose transport. *Gastroenterology* 119:1029-1036.
5. Watson, C.J., Rowland, M., and Warhurst, G. 2001. Functional modeling of tight junctions in intestinal cell monolayers using polyethylene glycol oligomers. *Am J Physiol Cell Physiol* 281:C388-397.
6. Raleigh, D.R., Marchiando, A.M., Zhang, Y., Shen, L., Sasaki, H., Wang, Y., Long, M., and Turner, J.R. 2010. Tight junction-associated MARVEL proteins marveld3, tricellulin, and occludin have distinct but overlapping functions. *Mol Biol Cell* 21:1200-1213.
7. Rescigno, M., Rotta, G., Valzasina, B., and Ricciardi-Castagnoli, P. 2001. Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers. *Immunobiology* 204:572-581.
8. Marchiando, A.M., Shen, L., Graham, W.V., Edelblum, K.L., Duckworth, C.A., Guan, Y., Montrose, M.H., Turner, J.R., and Watson, A.J. 2011. The epithelial barrier is maintained by in vivo tight junction expansion during pathologic intestinal epithelial shedding. *Gastroenterology* 140:1208-1218 e1201-1202.
9. Kiesslich, R., Duckworth, C.A., Moussata, D., Gloeckner, A., Lim, L.G., Goetz, M., Pritchard, D.M., Galle, P.R., Neurath, M.F., and Watson, A.J. 2012. Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. *Gut* 61:1146-1153.
10. Terpend, K., Boisgerault, F., Blaton, M.A., Desjeux, J.F., and Heyman, M. 1998. Protein transport and processing by human HT29-19A intestinal cells: effect of interferon gamma. *Gut* 42:538-545.
11. Zeissig, S., Burgel, N., Gunzel, D., Richter, J., Mankertz, J., Wahnschaffe, U., Kroesen, A.J., Zeitz, M., Fromm, M., and Schulzke, J.D. 2007. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 56:61-72.
12. Thuijls, G., Derikx, J.P., de Haan, J.J., Grootjans, J., de Bruine, A., Masclee, A.A., Heineman, E., and Buurman, W.A. 2010. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol* 44:e14-19.
13. van Wijck, K., Verlinden, T.J., van Eijk, H.M., Dekker, J., Buurman, W.A., Dejong, C.H., and Lenaerts, K. 2013. Novel multi-sugar assay for site-specific gastrointestinal permeability analysis: a randomized controlled crossover trial. *Clin Nutr* 32:245-251.
14. Thuy, S., Ladurner, R., Volynets, V., Wagner, S., Strahl, S., Konigsrainer, A., Maier, K.P., Bischoff, S.C., and Bergheim, I. 2008. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 138:1452-1455.
15. Madara, J.L., and Stafford, J. 1989. Interferon-gamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest* 83:724-727.
16. Rodriguez, P., Heyman, M., Candalh, C., Blaton, M.A., and Bouchaud, C. 1995. Tumour necrosis factor-alpha induces morphological and functional alterations of intestinal HT29 cl.19A cell monolayers. *Cytokine* 7:441-448.
17. Soderholm, J.D., Peterson, K.H., Olaison, G., Franzen, L.E., Westrom, B., Magnusson, K.E., and Sjodahl, R. 1999. Epithelial permeability to proteins in the noninflamed ileum of Crohn's disease? *Gastroenterology* 117:65-72.
18. Bischoff, S.C. 2009. Physiological and pathophysiological functions of intestinal mast cells. *Semin Immunopathol* 31:185-205.
19. Haub, S., Ritze, Y., Bergheim, I., Pabst, O., Gershon, M.D., and Bischoff, S.C. 2010. Enhancement of intestinal inflammation in mice lacking interleukin 10 by deletion of the serotonin reuptake transporter. *Neurogastroenterol Motil* 22:826-834, e229.
20. Braniste, V., Leveque, M., Buisson-Brenac, C., Bueno, L., Fioramonti, J., and Houdeau, E. 2009. Oestradiol decreases colonic permeability through oestrogen receptor beta-mediated up-regulation of occludin and junctional adhesion molecule-A in epithelial cells. *J Physiol* 587:3317-3328.
21. Lerner, A., and Matthias, T. 2015. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 14:479-489.
22. Pendyala, S., Walker, J.M., and Holt, P.R. 2012. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 142:1100-1101 e1102.
23. Serino, M., Luche, E., Gres, S., Baylac, A., Berge, M., Cenac, C., Waget, A., Klopp, P., Iacovoni, J., Klopp, C., et al. 2012. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut* 61:543-553.
24. Spruss, A., Kanuri, G., Wagnerberger, S., Haub, S., Bischoff, S.C., and Bergheim, I. 2009. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 50:1094-1104.
25. Spruss, A., Kanuri, G., Stahl, C., Bischoff, S.C., and Bergheim, I. 2012. Metformin protects against the development of fructose-induced steatosis in mice: role of the intestinal barrier function. *Lab Invest* 92:1020-1032.

26. Moussa, L., Bezirard, V., Salvador-Cartier, C., Bacquie, V., Lencina, C., Leveque, M., Braniste, V., Menard, S., Theodorou, V., and Houdeau, E. 2012. A low dose of fermented soy germ alleviates gut barrier injury, hyperalgesia and faecal protease activity in a rat model of inflammatory bowel disease. *PLoS One* 7:e49547.
27. Ferrier, L., Berard, F., Debrauwer, L., Chabo, C., Langella, P., Bueno, L., and Fioramonti, J. 2006. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. *Am J Pathol* 168:1148-1154.
28. Heyman, M., Crain-Denoyelle, A.M., Corthier, G., Morgat, J.L., and Desjeux, J.F. 1986. Postnatal development of protein absorption in conventional and germ-free mice. *Am J Physiol* 251:G326-331.
29. Yu, L.C., Wang, J.T., Wei, S.C., and Ni, Y.H. 2012. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 3:27-43.
30. Berkes, J., Viswanathan, V.K., Savkovic, S.D., and Hecht, G. 2003. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut* 52:439-451.
31. Ait-Belgnaoui, A., Bradesi, S., Fioramonti, J., Theodorou, V., and Bueno, L. 2005. Acute stress-induced hypersensitivity to colonic distension depends upon increase in paracellular permeability: role of myosin light chain kinase. *Pain* 113:141-147.
32. Kiliaan, A.J., Saunders, P.R., Bijlsma, P.B., Berin, M.C., Tamini, J.A., Groot, J.A., and Perdue, M.H. 1998. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *Am J Physiol* 275:G1037-1044.
33. Vanuytsel, T., van Wanrooy, S., Vanheel, H., Vanormelingen, C., Verschuere, S., Houben, E., Salim Rasoel, S., Tomicronth, J., Holvoet, L., Farre, R., et al. 2014. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 63:1293-1299.
34. Bitton, A., Dobkin, P.L., Edwardes, M.D., Sewitch, M.J., Meddings, J.B., Rawal, S., Cohen, A., Vermeire, S., Dufresne, L., Franchimont, D., et al. 2008. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 57:1386-1392.
35. Zheng, G., Wu, S.P., Hu, Y., Smith, D.E., Wiley, J.W., and Hong, S. 2013. Corticosterone mediates stress-related increased intestinal permeability in a region-specific manner. *Neurogastroenterol Motil* 25:e127-139.
36. Strobel, S., and Mowat, A.M. 1998. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 19:173-181.
37. May, G.R., Sutherland, L.R., and Meddings, J.B. 1993. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease? *Gastroenterology* 104:1627-1632.
38. Duckworth, C.A., and Watson, A.J. 2011. Analysis of epithelial cell shedding and gaps in the intestinal epithelium. *Methods Mol Biol* 763:105-114.
39. Raddatz, D., Bockemuhl, M., and Ramadori, G. 2005. Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:547-557.
40. Camilleri, M., Lasch, K., and Zhou, W. 2012. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303:G775-785.
41. Heyman, M., Grasset, E., Ducroc, R., and Desjeux, J.F. 1988. Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy. *Pediatr Res* 24:197-202.
42. Matysiak-Budnik, T., Candalh, C., Dugave, C., Namane, A., Cellier, C., Cerf-Bensussan, N., and Heyman, M. 2003. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 125:696-707.
43. Julio-Pieper, M., Bravo, J.A., Aliaga, E., and Gotteland, M. 2014. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders--a controversial association. *Aliment Pharmacol Ther* 40:1187-1201.
44. Bender, L. 1953. Childhood schizophrenia. *Psychiatr Q* 27:663-681.
45. Straub, R.E., MacLean, C.J., O'Neill, F.A., Burke, J., Murphy, B., Duke, F., Shinkwin, R., Webb, B.T., Zhang, J., Walsh, D., et al. 1995. A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet* 11:287-293.
46. Dohan, F.C., and Grasberger, J.C. 1973. Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J Psychiatry* 130:685-688.
47. Dohan, F.C., Grasberger, J.C., Lowell, F.M., Johnston, H.T., Jr., and Arbogast, A.W. 1969. Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk- and cereal-free diet. *Br J Psychiatry* 115:595-596.
48. White, J.F. 2003. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med (Maywood)* 228:639-649.
49. Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., Quig, D., and Rubin, R.A. 2011. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 11:22.
50. Mari-Bauset, S., Zazpe, I., Mari-Sanchis, A., Llopis-Gonzalez, A., and Morales-Suarez-Varela, M. 2013. Food selectivity in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol* 29:1554-1561.
51. de Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Frolli, A., Iardino, P., Carteni, M., De Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., et al. 2010. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51:418-424.
52. Davies, K.N., King, D., Billington, D., and Barrett, J.A. 1996. Intestinal permeability and oro-caecal transit time in elderly patients with Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 72:164-167.
53. Forsyth, C.B., Shannon, K.M., Kordower, J.H., Voigt, R.M., Shaikh, M., Jaglin, J.A., Estes, J.D., Dodiya, H.B., and Keshavarzian, A. 2011. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 6:e28032.
54. Salat-Foix, D., Tran, K., Ranaway, R., Meddings, J., and Suchowersky, O. 2012. Increased intestinal permeability and Parkinson disease patients: chicken or egg? *Can J Neurol Sci* 39:185-188.

55. Clairembault, T., Leclair-Visonneau, L., Coron, E., Bourreille, A., Le Dily, S., Vavasseur, F., Heymann, M.F., Neunlist, M., and Derkinderen, P. 2015. Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 3:12.
56. Lai, S.W., Liao, K.F., Lin, C.L., and Sung, F.C. 2014. Irritable bowel syndrome correlates with increased risk of Parkinson's disease in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 29:57-62.
57. Barrett, J.C., Hansoul, S., Nicolae, D.L., Cho, J.H., Duerr, R.H., Rioux, J.D., Brant, S.R., Silverberg, M.S., Taylor, K.D., Barmada, M.M., et al. 2008. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 40:955-962.
58. Bialecka, M., Kurzawski, M., Klodowska-Duda, G., Opala, G., Juzwiak, S., Kurzawski, G., Tan, E.K., and Drozdziak, M. 2007. CARD15 variants in patients with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Res* 57:473-476.
59. Mooradian, A.D., Morley, J.E., Levine, A.S., Prigge, W.F., and Gebhard, R.L. 1986. Abnormal intestinal permeability to sugars in diabetes mellitus. *Diabetologia* 29:221-224.
60. Bao, F., Yu, L., Babu, S., Wang, T., Hoffenberg, E.J., Rewers, M., and Eisenbarth, G.S. 1999. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun* 13:143-148.
61. Secondulfo, M., Iafusco, D., Carratu, R., deMagistris, L., Sapone, A., Generoso, M., Mezzogiomo, A., Sasso, F.C., Carteni, M., De Rosa, R., et al. 2004. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Dig Liver Dis* 36:35-45.
62. Watts, T., Berti, I., Sapone, A., Gerarduzzi, T., Not, T., Zielke, R., and Fasano, A. 2005. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:2916-2921.
63. Hansen, A.K., Ling, F., Kaas, A., Funda, D.P., Farlov, H., and Buschard, K. 2006. Diabetes preventive gluten-free diet decreases the number of caecal bacteria in non-obese diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev* 22:220-225.
64. Visser, J.T., Lammers, K., Hoogendijk, A., Boer, M.W., Brugman, S., Beijer-Liefers, S., Zandvoort, A., Harmsen, H., Welling, G., Stellaard, F., et al. 2010. Restoration of impaired intestinal barrier function by the hydrolysed casein diet contributes to the prevention of type 1 diabetes in the diabetes-prone BioBreeding rat. *Diabetologia* 53:2621-2628.