

Université des Sciences Fondamentales et Biomédicales –
Université de Paris

**Intérêt de l'approche micro-nutritionnelle dans
l'accompagnement des maladies auto-immunes comme
la maladie de Crohn**

Catherine Petitdidier

DUE Micronutrition, Alimentation, Prévention et Santé
2022

Résumé / Abstract

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), liée à une hyperactivité du système immunitaire. Bien que son étiologie ne soit pas totalement comprise, il apparaît qu'un microbiote intestinal dysbiotique est associé au développement et à la persistance de la maladie, cette dysbiose étant associée à une hyperperméabilité intestinale. L'hyperperméabilité serait plutôt la cause de l'auto-immunité que l'inverse.

Compte-tenu du fait que certains composés alimentaires peuvent influencer sur le niveau de perméabilité des jonctions serrées, influencer le microbiote intestinal ou la fonction immunitaire de la muqueuse, l'approche micro-nutritionnelle ouvre une voie intéressante pour la stabilisation des maladies auto-immunes. Acides aminés, acides gras oméga-3, vitamine D (bien que données contradictoires), antioxydants, zinc, fibres prébiotiques offrent un certain potentiel, que ce soit pour améliorer la fonction barrière de l'intestin, moduler l'inflammation ou la fonction immunitaire, ou la composition et la fonction du microbiote intestinal.

Etant donné le rôle central de la dysbiose dans la maladie de Crohn, on peut présumer que l'introduction de bactéries probiotiques pourrait potentiellement permettre d'évoluer vers un microbiote plus sain. Si la supplémentation en certains probiotiques apporte des bénéfices à court terme, les études montrent que les souches peinent souvent à s'implanter durablement.

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease (IBD), linked to a hyperactivity of immune system. Although its etiology is not fully understood, it appears that a dysbiotic intestinal microbiota is associated with the development and maintenance of the disease. This dysbiosis is associated with a leaky gut, which would rather be the cause of autoimmunity than the opposite.

Certain food compounds can influence the level of permeability of tight junctions, the intestinal microbiota, or the immune function of the mucosa. So, micro-nutritional approach offers a complementary route for the stabilization of autoimmune diseases. Amino acids, omega-3 fatty acids, vitamin D (although conflicting data), antioxidants, zinc, prebiotic fiber... present some potential, whether to improve gut barrier function, modulate inflammation, immune function, or the composition and function of gut microbiota.

Given the central role of dysbiosis in Crohn's disease, it can be assumed that the introduction of probiotic bacteria could potentially lead to a healthier microbiota. While supplementation with specific probiotics provides short-term benefits, studies show that long-term colonization is rare.

Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), dont la prévalence est en constante augmentation dans de nombreux pays occidentaux, notamment Europe du Nord et de l'Ouest, et Etats-Unis (1). En France, on recense plus de 120 000 cas, la maladie pouvant débiter à tout âge (pic de fréquence entre 20 et 30 ans) (2). Elle se caractérise par une inflammation de la paroi du tube digestif, pouvant mener à des lésions et des fistules. Contrairement à la rectocolite hémorragique (RCH) qui concerne exclusivement le colon (1), dans la MC, tous les segments du tube digestif peuvent potentiellement être concernés, de la bouche à l'anus, néanmoins, l'iléon et le colon sont généralement les plus touchés (2). Selon l'étendue, les zones du tractus digestif concernées et l'intensité de l'inflammation, la MC se traduit majoritairement par des diarrhées pouvant être prolongées, parfois sanglantes, des douleurs abdominales, un amaigrissement, de la fatigue chronique, voire de la fièvre. Elle évolue par « poussées », d'intensité et fréquence variables, entrecoupées de périodes de rémission (2).

Etiologie

La MC est décrite comme une réponse inappropriée du système immunitaire face au microbiote, avec composante auto-immune, chez des individus génétiquement prédisposés (1). Bien que son étiologie soit mal comprise, on évoque des causes multifactorielles, incluant la génétique, des facteurs environnementaux, et un déséquilibre du microbiote (dysbiose) (3).

La génétique de l'hôte, tout comme les facteurs environnementaux, influencent la composition et la diversité du microbiote intestinal (4) (Tableau 1). NOD2, codant pour un récepteur qui se lie au muramyl-dipeptide (MDP) bactérien (constituant du peptidoglycane de la paroi bactérienne), est le premier gène de susceptibilité aux MICI identifié. Chez des souris déficientes en NOD2, il existe une augmentation de l'abondance relative des *Bacteroidetes* et une altération du microbiote intestinal (5). On peut également mentionner le gène FUT2, codant pour la fucosyltransférase 2, enzyme qui régule l'interaction entre les cellules épithéliales de l'intestin et le microbiote. La perte de FUT2 augmente la sensibilité au développement de la MC, avec une altération de la barrière intestinale et une diminution de la diversité microbienne. Cependant, la susceptibilité génétique expliquerait une partie seulement du risque de développer la maladie (20%). L'une des hypothèses serait un rôle additionnel de la régulation épigénétique de l'expression des gènes (4).

Tableau 1. Influence des gènes associés aux MICI sur la composition du microbiote. Source (4).

Gene symbol	Influence on microbial composition
<i>NOD2</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroidetes</i>
<i>ATG16L1</i>	<i>Fusobacteriaceae</i> , <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
<i>FUT2</i>	decreased microbial diversity and changes in several taxa
<i>SLC39A8</i>	<i>Anaerostipes</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Lachnospira</i>
<i>CARD9</i>	<i>Citrobacter rodentium</i> infection More intestinal fungi
<i>NLRP12</i>	<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i>
<i>TNFSF15</i>	<i>Prevotella</i>
<i>BANK1</i> , <i>EFR3B</i> , <i>IL1R2</i> , <i>POMC</i>	B-diversity
<i>IL6</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
11 functional genetic variants in genes: <i>NOD2</i> , <i>CARD9</i> , <i>ATG16L1</i> , <i>IRGM</i> and <i>FUT2</i>	decrease in abundance of butyrate producing bacteria

Importance de la barrière intestinale (intestin grêle)

La barrière intestinale (cf. Figure 1) contribue à limiter l'entrée dans l'organisme d'antigènes externes. La dysfonction de cette barrière (notamment ouverture des jonctions serrées) peut mener à une hyperperméabilité intestinale, état pathologique qualifié de « leaky gut syndrome » (6). Cet état induit une inflammation au niveau intestinal et dans le tissu extra-intestinal. La translocation de bactéries commensales dans l'organisme perturbe l'homéostasie immunitaire en induisant de l'inflammation systémique. Les cytokines, sécrétées par les cellules immunitaires, sont décrites comme des médiateurs impliqués dans la régulation de la fonction barrière intestinale à différents niveaux. Le TNF α augmente par exemple la perméabilité para-cellulaire en éliminant les claudine-1 des jonctions serrées, en augmentant l'expression des claudines-2 et augmentant la dégradation de l'occludine (7). Récemment, il a été mis en évidence qu'une hyperperméabilité intestinale était déterminante pour le développement ultérieur de la MC (étude sur cohorte de 1420 sujets de 2007 à 2017) (8).

inhibe la voie de signalisation NF- κ B jouant un rôle important dans les réponses immune et inflammatoire (3). *F. prausnitzii* est aussi producteur de butyrate (10), tout comme d'autres bactéries du phylum des Firmicutes (3). Or, les AGCC sont la principale source d'énergie des colonocytes, contribuant à une muqueuse intestinale de qualité. Une production moindre d'AGCC pourrait ainsi mener à l'inflammation et à une perméabilité intestinale accrue, caractéristiques des MICI. Chez les patients atteints de MC, la dysbiose intestinale est associée à une hyperperméabilité intestinale (3). Les recherches menées jusqu'alors suggèrent que l'hyperperméabilité est plutôt la cause de l'auto-immunité que l'inverse (Figure 2) (12).

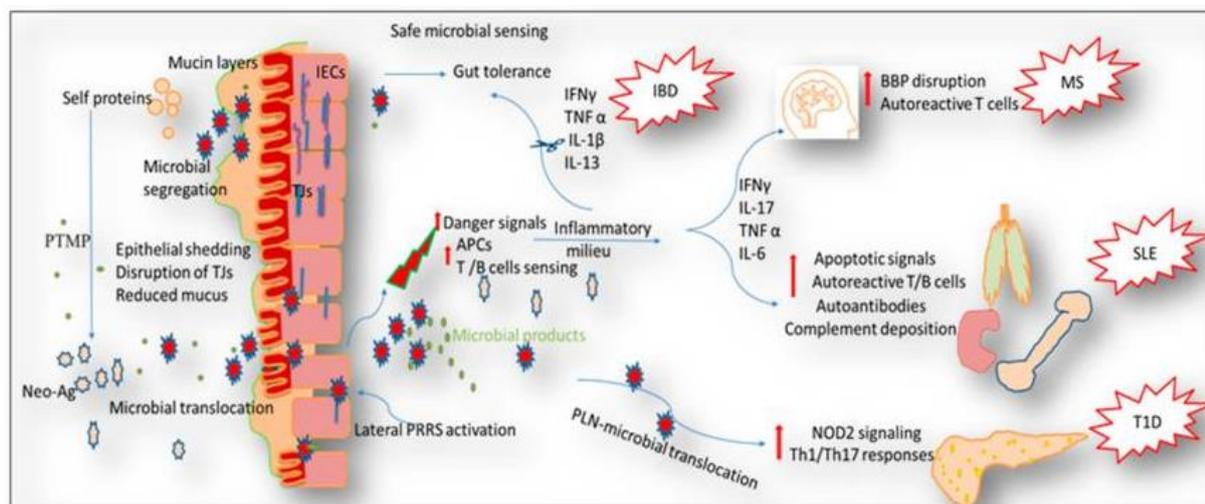


Figure 2. Mécanismes potentiels expliquant comment une hyperperméabilité intestinale pourrait mener à l'auto-immunité. La perte de l'intégrité de la muqueuse intestinale est associée à une dysbiose microbienne, ce qui pourrait engendrer des modifications épigénétiques des protéines du soi et de la sensibilité des récepteurs PRR. Les signaux de danger accrus liés à la dysbiose provoquent une réponse des cellules immunitaires, augmentant le niveau de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α , IFN γ , IL-1, IL-17, IL-6, et IL-13. Source (12).

La dysbiose intestinale induirait alors des modifications épigénétiques qui peuvent réguler à la hausse l'expression des TLR sur les cellules présentatrices d'antigène, et déséquilibrer la production de lymphocytes T. De la même façon, la dysbiose peut induire des modifications post-traductionnelles des protéines, créant de nouveaux antigènes sur les protéines du soi, qui seront reconnus par les cellules immunitaires comme des auto-antigènes, provoquant ainsi l'auto-immunité (12). La normalisation du microbiote et/ou de ses métabolites pourrait donc offrir une voie thérapeutique contre les maladies auto-immunes, par la régulation de l'épigénome de l'hôte. De plus, la dysbiose induite par une hyperperméabilité intestinale crée un environnement inflammatoire qui peut mener à de nombreuses conditions d'auto-immunité (12).

Approche nutritionnelle

L'approche nutritionnelle de la MC repose souvent sur un régime alimentaire pauvre en FODMAPS (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols). Bien que de nombreuses sources décrivent une réduction potentielle des douleurs abdominales, des diarrhées et ballonnements, ce régime induit une réduction des apports en prébiotiques, ce qui peut affecter négativement la composition du microbiote intestinal, diminuant l'abondance des espèces de *Bifidobacterium* et de *F. prausnitzii*, qui utilisent ces prébiotiques pour la production d'AGCC (Tableau 2). De même, d'autres régimes d'éviction (sans lactose ou sans gluten) perturbent également la diversité microbienne (3). Ainsi, bien que réduisant les symptômes gastro-intestinaux, le régime sans gluten induit une diminution de l'abondance des *Bifidobacterium* et des *Lactobacillus*, ainsi que de *F. prausnitzii*, et à l'inverse, une augmentation des Entérobactéries et *E. coli*. Ces deux effets associés peuvent donc avoir un effet pro-inflammatoire et un effet négatif sur la muqueuse intestinale.

Tableau 2. Vue synthétique des effets de différentes approches nutritionnelles sur le microbiote intestinal. Source (3).

Trial Name	Type of Nutrition Intervention; Population	Alterations in Microbiota
Staudacher HM, 2012	Low-FODMAP; IBS	↓ <i>Bifidobacterium</i>
Cox S.R., 2020	Low-FODMAP; Crohn disease and Colitis ulcerosa	↓ <i>Bifidobacterium</i> , in particular: <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , and <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Schreiner P, 2019	Gluten-free diet, Crohn disease and Colitis ulcerosa	↓ Total amount and biodiversity
De Palma G, 2009	Gluten-free diet, healthy people	↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , and <i>Bifidobacterium longum</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Escherichia coli</i>
Marc J.B., 2016	Gluten-free diet, healthy people	↓ <i>Veillonellaceae</i> , <i>Ruminococcus bromii</i> , <i>Roseburia faecis</i> ↑ <i>Clostridiaceae</i> , <i>Coriobacteriaceae</i>
Levine A, 2019	CDED, children with Crohn disease	↓ fecal <i>Proteobacteria</i>
Olson C.A., 2018	Ketogenic diet; children with drug-resistant epilepsy	↑ <i>Parabacteroides</i>
Lawrence D., 2014	Ketogenic diet with an increased animal protein content; healthy people	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Bilophila</i>
Devkota S., 2013	Ketogenic diet with an increased saturated fatty acids content; healthy people	↑ <i>Bilophila wadsworthia</i>
A Dubrovsky, 2018	SCD, IBD patients and healthy control	↑ <i>Fusobacterium ulcerans</i>
Schnorr SL, 2014	Paleo diet, Hadza hunter-gatherers vs. Italian control	↑ <i>Prevotella</i> (Bacteroidetes), <i>Treponema</i> (Spirochaetes), and unclassified Bacteroidetes
Halmos E., 2015	Low-FODMAP; IBS	↓ Total amount ↓ Cluster <i>Clostridium XIVa</i> , <i>Akkermansia muciphila</i> , <i>Ruminococcus</i>

FODMAP—Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols; IBD—Inflammatory bowel disease; IBS—Irritable bowel syndrome; CDED—Crohn's Disease Exclusion Diet; SCD—Specific Carbohydrate Diet; ↓—Decreased abundance, ↑—Increased abundance.

Le régime cétogène, caractérisé par un apport très faible en glucides (<50 g par jour, soit 5 à 10% de l'apport énergétique journalier) et un apport réduit en prébiotiques, induit une augmentation de l'abondance des *Akkermansia* et *Parabacteroides*, aux effets pro-inflammatoires (3). La diminution des fibres prébiotiques dans ce type de régime engendre les mêmes travers qu'avec le régime pauvre en FODMAPS. De plus, l'apport accru en protéines animales, plus particulièrement de viande rouge, induit une augmentation des *Bacteroides*, *Alistipes*, et *Bilophila*, également pro-inflammatoires, et des bactéries sulfito-réductrices productrices d'H₂S. Les protéines végétales (pois) ou de lactosérum n'ont pas ces mêmes effets, avec à l'inverse une augmentation des *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. L'apport accru de matières grasses dans ce type de diète influence également le microbiote, les acides gras *trans* et les AGS contribuant le plus à l'effet pro-inflammatoire. Une étude chez la souris DSS (modèle d'inflammation induite par le Dextran Sodium Sulfate) a montré qu'un FMD (Fasting Mimicking Diet) de 4 jours réduisait l'inflammation intestinale, stimulait la flore protectrice de l'intestin (Bifidobactéries), et réversait l'inflammation induite par le DSS (le jeûne hydrique réduisant uniquement les marqueurs d'inflammation et non la pathologie) (13).

Approche micro-nutritionnelle

Différents composés alimentaires peuvent influencer sur le niveau de perméabilité des jonctions serrées (Tableau 3). Différents modèles animaux de colites ont également permis d'identifier des composés permettant de prévenir ou au contraire de favoriser l'inflammation intestinale (Figure 3). Ceux-ci influencent le microbiote intestinal, la fonction barrière de la muqueuse, ou la fonction immunitaire de la muqueuse, tous modulant la susceptibilité à l'inflammation intestinale (10).

Acides aminés : La supplémentation en certains acides aminés, comme la glutamine, le tryptophane, l'arginine, la glycine et l'histidine, atténuent l'inflammation intestinale en modulant l'immunité de la muqueuse ou le microbiote intestinal dans des modèles de colites chez les rongeurs (14) (15) (16) (17) (18).

De nombreuses études relatent notamment l'intérêt de la **glutamine**, première source d'acides aminés pour la muqueuse intestinale (seuls quelques exemples sont mentionnés ici). On note une amélioration de la fonction de la barrière intestinale chez les patients soumis à un fort stress ou dans des modèles animaux (7). Une étude clinique randomisée en double aveugle contre placebo, sur 8 semaines, a étudié l'efficacité et l'innocuité d'une supplémentation orale en glutamine à la dose de 5g/jour chez des patients ayant développé un syndrome du côlon irritable avec une perméabilité intestinale accrue post infection entérique. Il a été observé une amélioration significative de tous les principaux critères d'évaluation du SII chez le groupe glutamine. L'hyperperméabilité intestinale était également normalisée (19). Une autre étude clinique chez des patients Crohn en rémission avec

perméabilité intestinale anormale a montré que la perméabilité intestinale était améliorée avec une supplémentation en glutamine à la dose de 0,5g/kg/jour pendant 2 mois (20).

Néanmoins, les bénéfices restent controversés, d'autres études n'ayant pas mis en évidence de bénéfices (par exemple étude pédiatrique sur 18 enfants avec MC active et régime alimentaire riche en glutamine (48% des acides aminés respectivement) (21) ou étude sur 4 semaines sur sujets avec MC et une supplémentation en glutamine à la dose de 7 g 3 fois par jour) (22)).

Le **tryptophane** réduit également la perméabilité intestinale de façon dose-dépendante, même si le mécanisme moléculaire n'est pas élucidé (7). Il est entre autres précurseur de la kynurénine, régulateur clé de l'immunité et de l'inflammation, impliqué dans l'immunité adaptative et la fonction barrière de la muqueuse (23).

La réponse inflammatoire peut aussi être modulée par la **taurine**, qui exerce des effets anti-inflammatoires à la fois *in vivo* et *in vitro* (7).

Tableau 3. Effets de composants alimentaires sur la perméabilité intestinale. Source (7)

Dietary antigens	Effect on permeability	TER measurement	Mechanisms of action	Models of study
AMINO ACIDS				
Gln	Decreased	Increased	Unknown	Caco2 cell line
Gln deprivation	Increased	Not determined	Reduction of occludin, claudin-1, and ZO-1/redistribution of claudin-1 and occludin	Caco2 cell line
Trp	Decreased	Increased	Unknown	Caco2 cell line
PEPTIDES				
β -casein	Decreased	Increased	Increase occludin expression	Caco2 cell line
β -lactoglobulin	Decreased	Increased	Modifications into the cytoskeletal structure	Caco2 cell line
VITAMINS				
Vitamin D	Decreased	Increased (in Caco2 cell line)	Enhancement of claudin-1, ZO-1 and E-cadherin proteins expression	SW480-Caco2 cell lines/VDR ^{+/+} and VDR ^{-/-} in C57BL6 background
Retinol (vitamin A)	Decreased	Increased	Neutralization <i>Clostridium difficile</i> toxin A	Caco2 cell line
POLYPHENOLS				
Quercetin	Decreased	Increased	Increase in claudin-4 expression and in ZO-2, occludin and claudin-1 assembly	Caco2 cell line
Kaempferol	Decreased	Increased	Promotion of ZO-1/2, occludin and claudin-1/3/4 cytoskeletal association	Caco2 cell line
Genistein	Decreased	Increased	Inhibition of the redistribution and the dissociation of occludin/ZO-1 complex	Caco2 cell line
EGCG	Decreased	Increased	Inhibition of TNF α -mediated effects	HT-29/B6 cell line
Curcumin	Decreased	Increased	Inhibition of INF γ -mediated effects	T84 cell line
	Decreased	Increased	Inhibition of TNF α - and IL-1 β -mediated effects	Caco2 cell line
DITERPENE GLYCOSIDE				
Capsianoside	Increased	Decreased	Changes in F/G actin ratio	Caco2 cell line
LCFAs				
EPA and DHA	Increased	Decreased	Protein kinase C regulation/unknown	Caco2 cell line
	Decreased	Increased	Reduction of IL-4-mediated permeability	T84 cell line
MCFA				
Capric acid	Increased	Decreased	Redistribution of occludin and ZO-1/MLCK activation	Caco2 cell line
Lauric acid	Increased	Decreased	MLCK activation	Caco2 cell line
SCFAs				
Acetic and propionic acids	Decreased	Increased	Activation of PI3K	Caco2/T84 cell lines
MINERALS				
Zinc depletion	Increased	Decreased	Redistribution of occludin, ZO-1, E-cadherin, and β -catenin and F-actin	Caco2 cell line
ALCOHOLS				
Ethanol	Increased	Decreased	Redistribution of occludin and ZO1/MLCK activation	Caco2 cell line
Acetaldehyde	Increased	Decreased	Loss of interaction between occludin/ZO-1 and β -catenin/E-cadherin by a tyrosine phosphorylation-dependent mechanism	Caco2 cell line/Sprague-Dawley rats and C3H/He mice
Chitosan	Increased	Decreased	Redistribution of ZO-1 and F-actin distribution	Caco2 cell line

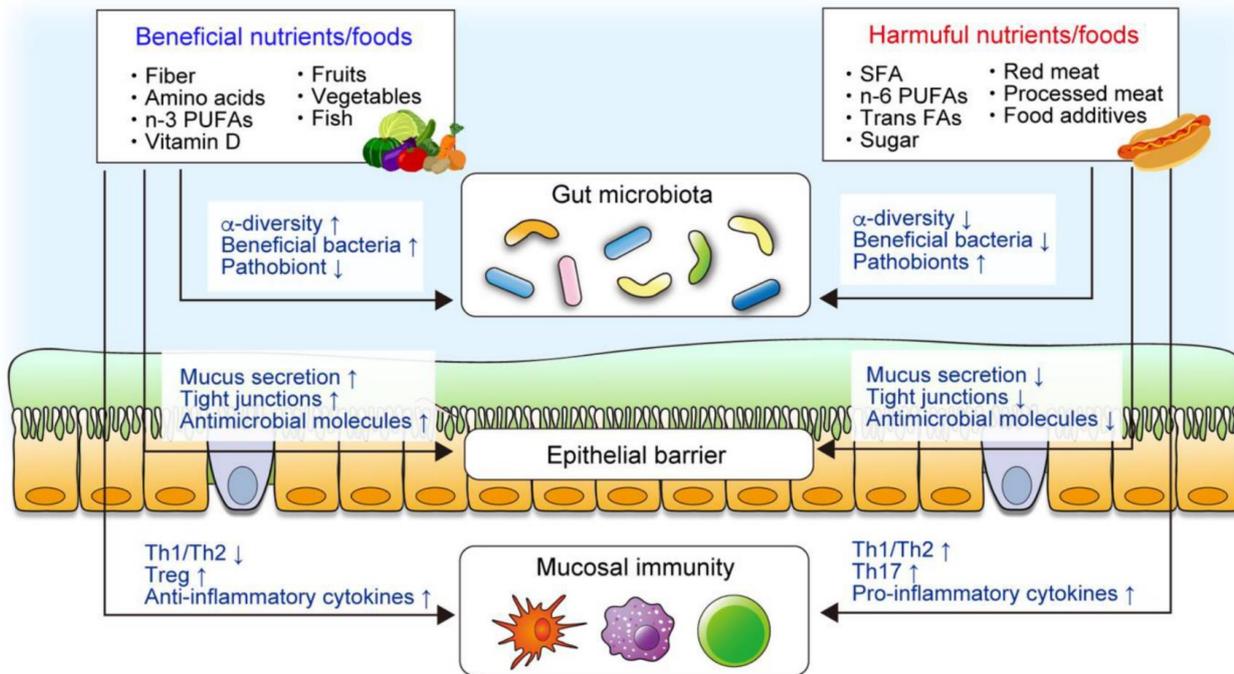


Figure 3. Rôles de nutriments et aliments dans la pathogénèse de l'inflammation du tractus digestif. Source (10).

Lipides : Des études suggèrent que la consommation d'**acides gras polyinsaturés (AGPI) de la série oméga-3** aurait un rôle protecteur dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Dans des modèles animaux de colite expérimentale, les rats nourris avec de l'huile de sauge (oméga-3 végétaux) présentaient une plus faible inflammation et une meilleure réparation de la muqueuse intestinale que ceux supplémentés en huile de maïs ou même huile de poisson (24).

Des études de cohorte de vaste ampleur, telles que l'étude EPIC (European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition) ou la NHS (Nurses' Health Study) ont aussi démontré qu'une augmentation des apports alimentaires en **DHA** était associée à un risque plus faible de développer une MC (10). A l'inverse, Lam et al. (25) ont montré qu'un **régime riche en lipides saturés** diminuait de 75% la proportion de *Lactobacillus* (probiotique), mais augmentait celle de *Oscillobacter* de 279% dans le microbiote fécal. Les résultats (paramètres d'inflammation, non détaillés ici) suggèrent que ce régime induit des changements métaboliques qui altèrent la fonction barrière de l'intestin, reflétée par une diminution de la résistance transépithéliale et de l'expression de l'ARNm de ZO-1 dans le colon proximal. D'autres études sur modèles animaux ont montré que la consommation d'AGS laitiers modifiait la composition des acides biliaires. Ceci permettrait aux bactéries sulfite-réductrices comme *Bilophila wadsworthia* de proliférer, celles-ci produisant de grandes quantités d'H₂S, potentiellement toxique pour la muqueuse, et induisant l'activation des T helpers (Th1) (26).

Des études récentes semblent indiquer que les métabolites des acides biliaires jouent aussi un rôle essentiel dans l'immunité adaptative, notamment différenciation des Treg ou des Th17. L'effet sur les Treg serait limité au côlon (5% des acides biliaires environ ne sont pas réabsorbés et y parviennent), suggérant que l'interaction des acides biliaires et des LT est essentielle dans la régulation de l'inflammation colique. Or, la **teneur /qualité de matières grasses alimentaires** influence le profil des acides biliaires. Une alimentation riche en lipides saturés d'origine laitière favorise la conjugaison hépatique des acides biliaires à la taurine chez des souris déficientes en IL-10, ce qui entraîne une augmentation de bactéries sulfite-réductrices, dont *Bilophila wadsworthia*, ce qui exacerbe l'inflammation à Th1 (26). Chez ce même modèle de souris, il a été mis en évidence qu'un **régime alimentaire riche en matières grasses** exacerbait l'inflammation intestinale, contrairement à des souris sauvages, ce qui suggère que l'alimentation seule n'est pas à l'origine du phénomène (10).

Vitamines : La **vitamine D** augmente l'expression des protéines des jonctions serrées (ZO-1 et Claudine-1) et des cadhérines, glycoprotéines jouant dans l'adhésion cellulaire. Elle prévient également la diminution de la résistance électrique transépithéliale (TER), associée à une augmentation de la perméabilité intestinale dans des modèles de souris DSS. Les souris VDR -/- (récepteur de la vitamine D) présentent davantage de colites que les souris sauvages (défauts plus précoces dans la barrière intestinale) (27). On trouve cependant d'autres études suggérant que la vitamine D et son récepteur VDR pourraient réguler négativement la fonction barrière intestinale. Des expériences menées avec des souris VDR-/- et des souris avec un knock-out conditionnel du gène

VDR ont montré que le gène *CLDN2* était une cible directe du facteur de transcription VDR. Or, un niveau élevé de protéine Claudine 2 est associé à une fonction barrière plus faible et aux MICI (28).

L'acide rétinolique, métabolite de la vitamine A, permet d'augmenter l'abondance relative de *Lactobacillus* spp. dans l'intestin. Il renforce également la fonction des cellules épithéliales *in vitro* et en l'absence de bactéries probiotiques. L'acide rétinolique pourrait aussi atténuer la sévérité des MICI via divers mécanismes de régulation du système immunitaire (12).

Fibres et prébiotiques : Les **fibres alimentaires** constituent la principale source d'énergie pour les bactéries du colon, influant donc la composition et la fonction du microbiote intestinal (Figure 4).

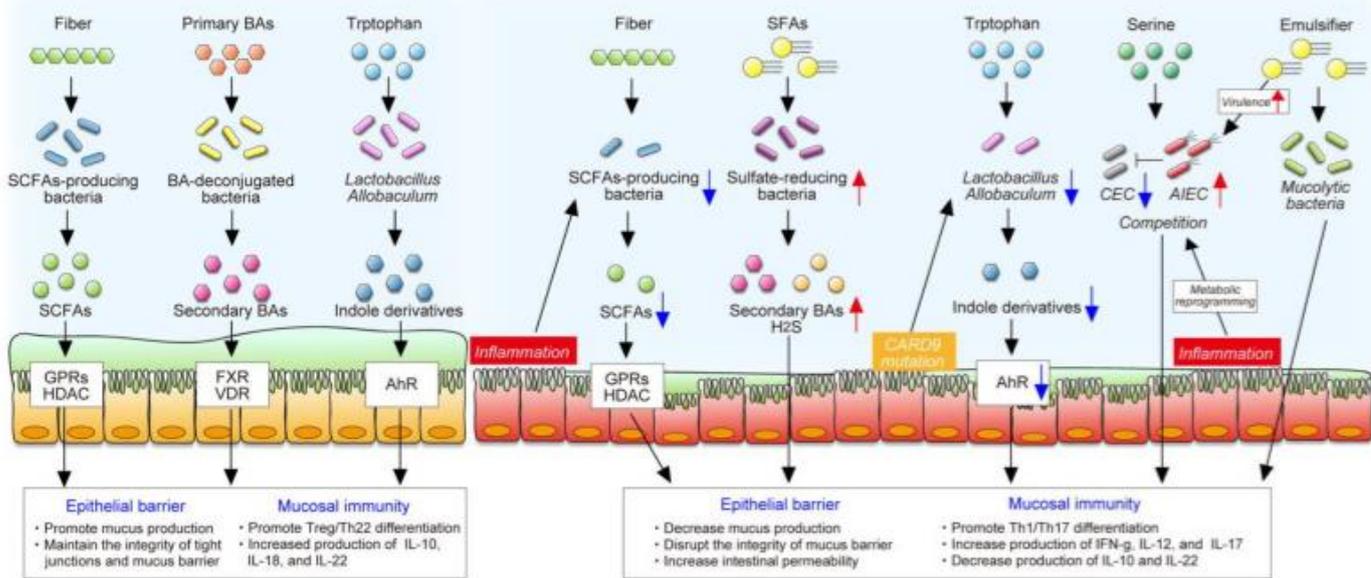


Figure 4. Rôles de l'interaction régime alimentaire-microbiote sur l'homéostasie intestinale et l'inflammation. Source (10).

Leur fermentation en conditions anaérobies génère des AGCC (acétate, propionate et butyrate). Comme évoqué précédemment, le butyrate est la principale source d'énergie des cellules épithéliales intestinales (Figure 5) (29). Il module positivement la fonction mitochondriale, entraînant une augmentation de la consommation d'O₂ des cellules épithéliales du côlon. De fait, la concentration en O₂ dans le tractus intestinal diminue, ce qui permet la prolifération des bactéries anaérobies obligatoires, comme les Firmicutes produisant du butyrate. Comme déjà évoqué, il existe dans la MC une diminution des bactéries productrices de butyrate, telles que *F. prausnitzii*, *Clostridium* clusters IV et XIVa, et une diminution de la concentration de butyrate dans le microbiote intestinal (29). Le butyrate régule l'intégrité des jonctions serrées épithéliales et la sécrétion de mucus, améliorant ainsi la fonction barrière de la muqueuse (30) (31). Le butyrate est également connu pour réguler épigénétiquement l'expression des gènes en inhibant les histones désacétylases (10) (29). D'autres AGCC, comme les acides acétique et propionique, augmentent la TER et diminuent la perméabilité intestinale dans le colon chez le rat et sur cellules intestinales (7). Paray et al reportent que les AGCC SCFA peuvent inhiber les histone désacétylases (HDACC), réduire la production de cytokines par les neutrophiles et les macrophages, et augmenter la production de mucus en modulant la transcription des gènes de la mucine dans les cellules calciformes (11). Un régime alimentaire pauvre en fibres diminue la diversité microbienne et la production d'AGCC, mais déplace également le métabolisme microbien intestinal vers l'utilisation de substrats moins favorables, avec propagation des bactéries consommatrices de mucine, constituant du mucus, comme *A. muciniphila* (10) (32). Chez des patients présentant une colite ulcéreuse, la supplémentation en prébiotiques comme l'**oligofructose (FOS) enrichi en inuline** est associé à une réduction de l'état inflammatoire reflété par le taux de calprotectine fécale (33). A noter que les FOS seuls seraient inefficaces.

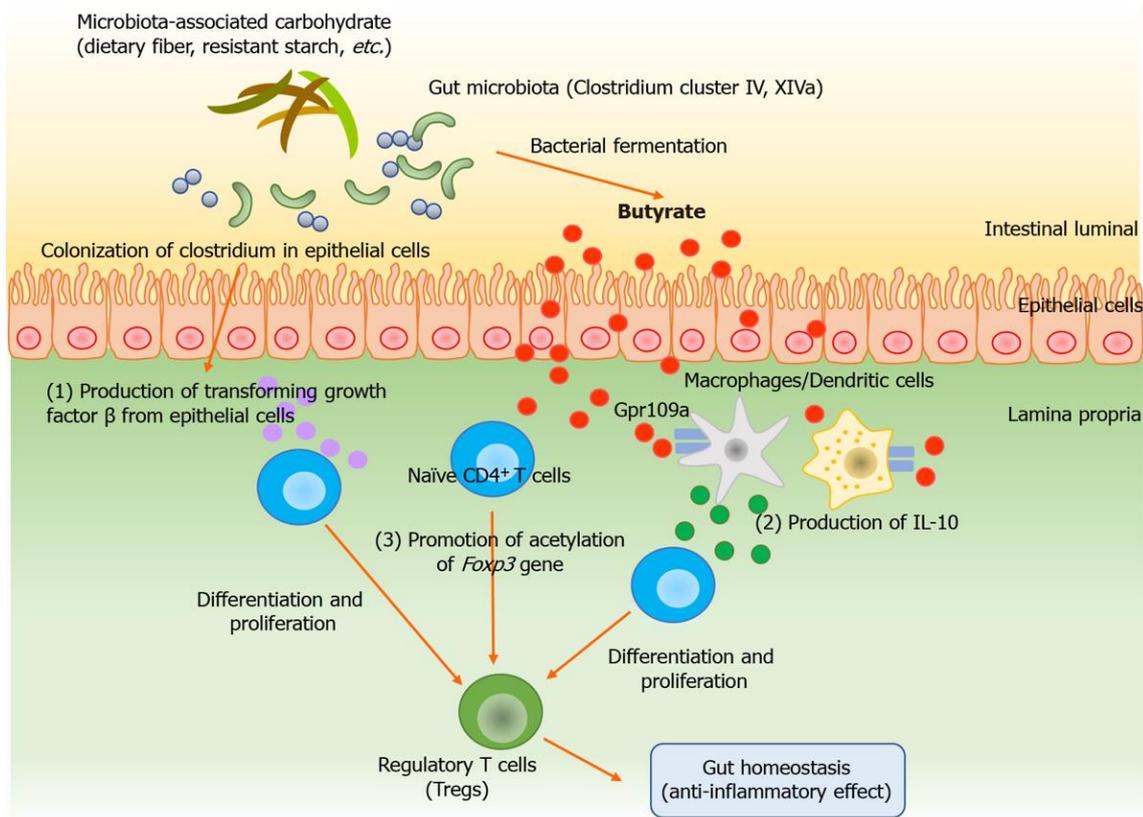


Figure 5. Fonction du butyrate dans la muqueuse intestinale. Source (29). Le butyrate, majoritairement produit dans le tractus intestinal par des bactéries du phylum Firmicutes par fermentation de fibres alimentaires dans des conditions anaérobies, contribue au maintien de l'homéostasie intestinale via divers mécanismes. Il constitue la principale source d'énergie des cellules épithéliales intestinales. (1) Le genre Clostridium promeut la différenciation et la prolifération des Treg en augmentant la production de TGF β par les cellules épithéliales intestinales ; (2) Le butyrate augmente la production d'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, par les macrophages et les cellules dendritiques ; et (3) le butyrate régule à la hausse l'acétylation de l'histone H3 dans les régions régulatrices du gène Foxp3 (marqueur des Treg, essentiel pour l'acquisition de propriétés régulatrices par les lymphocytes TCD4+CD25+) et promeut la différenciation des LT CD4+ naïfs en lymphocytes Treg.

Probiotiques : Etant donné le rôle central de la dysbiose dans la maladie de Crohn, l'introduction de **bactéries probiotiques** pourrait potentiellement permettre d'évoluer vers un microbiote plus sain. Des probiotiques tels que *Lactobacillus GG*, des bifidobactéries et la levure *S. boulardii* ont montré une efficacité dans les MICI (1). Une étude chez l'Homme avec le probiotique *E.coli* Nissle 1917 a montré une efficacité comparable à la méسالazine (traitement de référence dans la maladie de Crohn) dans la rémission de patients avec colite ulcéreuse (34). Une méta-analyse de Mardini et Grigorian (35), indique que l'un des compléments probiotiques les plus prometteurs est le VSL#3, association de 8 souches bactériennes qui réduit de façon significative la gravité de la maladie et permet une rémission des patients atteints (dose de 3.6×10^{12} CFU/jour). Bibiloni et al. Indiquent une efficacité du probiotique même chez les patients résistants au traitement conventionnel (taux de rémission de 77% sans effets secondaires indésirables) (36). Cependant, l'implantation des probiotiques est souvent mauvaise, comme en témoigne parfois l'absence de probiotiques détectables (ici *B.longum* AH1206) chez une majorité de sujets 2 semaines après l'arrêt de la prise (étude réalisée avec) (37). Des revues Cochrane publiées en 2006 (38) et 2020 (39) indiquent par ailleurs qu'il n'existe aucune preuve suggérant que les probiotiques sont bénéfiques pour le maintien de la rémission de la maladie de Crohn (études avec *E. coli* Nissle, ou *Lactobacillus GG* pour la méta-analyse de 2006, et *Lactobacillus rhamnosus GG* ou symbiotique à base de *Bifidobacterium longum* et d'un supplément commercial pour la revue de 2020). A noter que ces méta-analyses portaient sur des études avec un faible nombre de patients. Si les probiotiques pris par voie orale peinent à s'implanter de façon durable dans l'intestin, la transplantation fécale est quant à elle souvent décrite comme permettant d'améliorer durablement la composition du microbiote (1) (40).

Antioxydants : Certaines substances naturelles, comme les **flavonoïdes, les terpénoïdes ou les acides phénoliques**, pourraient apporter des bénéfices dans les maladies inflammatoires auto-immunes, y compris la maladie de Crohn. L'administration de **quercitrine** (flavonol) diminue l'inflammation et la translocation bactérienne (effet significatif à la dose de 5 mg/kg/j par lavage

gastrique dans modèle de souris DSS) (41). On observe une diminution significative de la douleur viscérale avec l'administration de **quercétine** par voie orale chez un modèle de rat PI-IBS (post-inflammatory IBS) (5, 10, et 20 mg/kg pendant 14 jours) (42) Cet effet analgésique serait lié à une réduction de la disponibilité de la 5-HT (5-hydroxytryptamine) dans le colon, par réduction de son transporteur. Le **resvératrol** induit une diminution des cytokines inflammatoires et du TGF- β 1 dans un modèle de souris Crohn (43). L'**EGCG** (epigallocatechin gallate), catéchine la plus abondante et la plus puissante du thé vert, atténue les manifestations cliniques de Crohn chez la souris DSS (doses de 20 mg/kg/j et 50 mg/kg/j) (44). L'EGCG a aussi amélioré la perméabilité intestinale et l'aspect histopathologique. Les résultats concernant la **curcumine** sont quant à eux contradictoires. La curcumine sous forme hautement biodisponible (microparticules en suspension colloïdale) aurait une efficacité clinique et endoscopique significative chez des patients avec un Crohn moyen à modéré (45). Mais une autre étude indique que la curcumine par voie orale n'est pas plus efficace que le placebo sur la récurrence des crises chez les patients atteints de Crohn après chirurgie (46).

Minéraux : L'étude NHS a également démontré que les apports en **Zinc** étaient inversement corrélés avec le risque de développer la maladie (10). Un manque de zinc augmentant la perméabilité intestinale en réduisant le TER et modifiant l'expression des filaments de ZO-1, d'occludine et de F-actine (7), les apports devront être contrôlés.

Autres : Le gène *fut2* étant identifié comme un locus à risque pour le développement d'une maladie de Crohn, une supplémentation en fucosyllactose devra être envisagée en cas de sujet FUT2 non sécréteur. En effet, une déficience en cette enzyme altère la composition du microbiote intestinal en modifiant soit l'adhésion microbienne et/ou l'utilisation des glycanes de l'hôte (les protéines MUC2 sont fucosylées), menant potentiellement à une dysbiose (47).

La **méthylation** des histones étant liée au métabolisme de contrôle des cytokines (la triméthylation de l'histone H3 affecte les fonctions des cytokines et la réponse immunitaire épithéliale), on peut présumer que tous les micronutriments importants pour un bon fonctionnement du cycle de la SAM seront nécessaires (vitamines B2, B6, B9, B12...).

Conclusion

L'étude bibliographique montre que les données sont nombreuses, et parfois contradictoires. Néanmoins, l'amélioration du microbiote intestinal semble clé, une dysbiose étant associée à une hyperperméabilité intestinale qui serait la cause de l'auto-immunité. Dès lors, les micronutriments pouvant influencer sur le niveau de perméabilité des jonctions serrées, influencer le microbiote intestinal, ou la fonction immunitaire de la muqueuse, représentent une piste intéressante pour la stabilisation de cette pathologie. En synthèse, en Figure 6 une représentation des explorations analytiques présentant un intérêt, et des actions correctives associées.

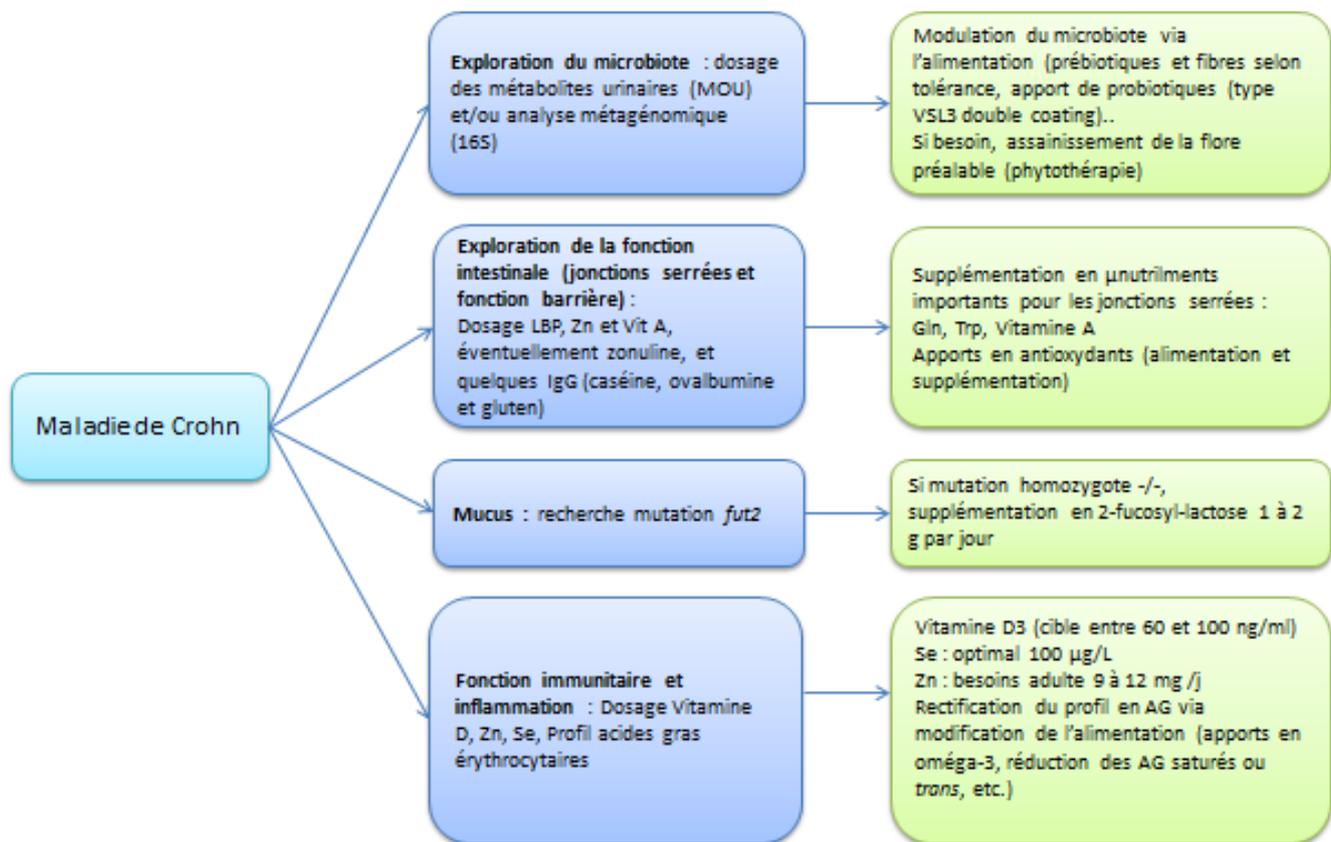


Figure 6. Schéma récapitulatif de l'accompagnement micro-nutritionnel de la maladie de Crohn

Bibliographie

1. **Alexa R Weingarden, Byron P Vaughn.** Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. May 2017, Vol. 8, 3, pp. 238-252.
2. www.snfge.org. *SNFGE - Société Nationale Française de Gastro-Entérologie*. [En ligne]
3. **Eliza Starz, Karolina Wzorek, Marcin Folwarski, Karolina Kaźmierczak-Siedlecka, Laura Stachowska, Katarzyna Przewłócka, Ewa Stachowska, and Karolina Skonieczna-Żydecka.** The Modification of the Gut Microbiota via Selected Specific Diets in Patients with Crohn's Disease. *Nutrients*. Jul 2021, Vol. 13, 7.
4. **Esther Caparrós, Reiner Wiest, Michael Scharl, Gerhard Rogler, Ana Gutiérrez Casbas, Bahtiyar Yilmaz, Marcin Wawrzyniak, Rubén Francés.** Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes*. Jan-Dec 2021, Vol. 13, 1.
5. **A.Couturier-Maillard, T. Secher, A. Rehman, S. Normand, A. De Arcangelis, R. Haesler, L. Huot, T. Grandjean, A.Bressenot, A.Delanoye-Crespin, O.Gaillot, S.Schreiber, Y.Lemoine, B.Ryffel, D.Hot, G. Nùñez, G. Chen, P. Rosenstiel, and M. Chamillard.** NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest*. Feb 2013, Vol. 123, 2, pp. 700-711.
6. **Yusuke Kinashi, Koji Hase.** Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol*. April 2021.
7. **Stefania De Santis, Elisabetta Cavalcanti, Mauro Mastronardi, Emilio Jirillo, Marcello Chieppa.** Nutritional Keys for Intestinal Barrier Modulation. *Front. Immunol*. Dec 2015, Vol. 6, 612.
8. **Williams Turpin, Sun-Ho Lee, Juan Antonio Raygoza Garay, Karen L Madsen, Jonathan B Meddings, Larbi Bedrani, Namita Power, Osvaldo Espin-Garcia, Wei Xu, Michelle I Smith, Anne M Griffiths, Paul Moayyedi, Dan Turner, Ernest G Seid.** Increased Intestinal Permeability Is Associated With Later Development of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. Déc 2020, Vol. 159, 6, pp. 2092-2100.
9. **Qinghui Mu, Jay Kirby, Christopher M Reilly, Xin M Luo.** Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. May 2017.
10. **Kamada, Kohei Sugihara & Nobuhiko.** Diet-Microbiota Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. May 2021, Vol. 13, 5.
11. **Bilal Ahmad Paray, Mohammed Fahad Albeshr, Arif Tasleem Jan, Irfan A Rather.** Leaky Gut and Autoimmunity: An Intricate Balance in Individuals Health and the Diseased State. *Int J Mol Sci*. Dec 2020, Vol. 21, 24.
12. **Leila Abdelhamid, Xin M Luo.** Retinoic Acid, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. *Nutrients*. 2018, Vol. 10, 8.
13. **Priya Rangan, Inyoung Choi, Min Wei, Gerardo Navarrete, Esra Guen , Sebastian Brandhorst, Nobel Enyati, Gab Pasia, Daral Maesincee , Vanessa Ocon, Maya Abdulridha, Valter D Longo.** Fasting-Mimicking Diet Modulates Microbiota and Promotes Intestinal Regeneration to Reduce Inflammatory Bowel Disease Pathology. *Cell Rep*. . Mar 2019, Vol. 26, 10, pp. 2704-2719.
14. **Yuuki Shiomi, Shin Nishiumi, Makoto Ooi, Naoya Hatano, Masakazu Shinohara, Tomoo Yoshie, Yasuyuki Kondo, Keisuke Furumatsu, Hideyuki Shiomi, Hiromu Kutsumi, Takeshi Azuma, Masaru Yoshida,.** GCMS-based metabolomic study in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium. *Inflammatory Bowel Diseases*. Nov 2011, Vol. 17, 11, pp. 2261–2274.

15. **Jahidul Islam, Shoko Sato, Kouichi Watanabe, Takaya Watanabe, Ardiansyah, Keisuke Hirahara, Yukihide Aoyama, Shuhei Tomita, Hisashi Aso, Michio Komai, Hitoshi Shirakawa.** Dietary tryptophan alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis through aryl hydrocarbon receptor in mice. *J Nutr Biochem.* April 2017, pp. 43-50.
16. **Lori A. Coburn, Xue Gong, Kshipra Singh, Mohammad Asim, Brooks P. Scull, Margaret M. Allaman, Christopher S. Williams, Michael J. Rosen, M. Kay Washington, Daniel P. Barry, M. Blanca Piazuelo, Robert A. Casero Jr, Rupesh Chaturvedi, Zhongming Zhao, Keith T. Wilson.** L-arginine Supplementation Improves Responses to Injury and Inflammation in Dextran Sulfate Sodium Colitis. *PLoS ONE.* Mars 2012, Vol. 7, 3.
17. **ISAO TSUNE, KENICHI IKEJIMA, MIYOKO HIROSE, MUTSUKO YOSHIKAWA, NOBUYUKI ENOMOTO,.** Dietary glycine prevents chemical-induced experimental colitis in the rat. *Gastroenterology.* Sept. 2003, Vol. 125, 3, pp. 775-785.
18. **Ayatoshi Andou, Tadakazu Hisamatsu, Susumu Okamoto, Hiroshi Chinen, Nobuhiko Kamada, Taku Kobayashi, Masaki Hashimoto, Tomohisa Okutsu, Kazutaka Shimbo, Tomoko Takeda, Hideki Matsumoto, Atsushi Sato, Hiroshi Ohtsu, Manabu Suzuki, Toshifumi Hibi.** Dietary histidine ameliorates murine colitis by inhibition of proinflammatory cytokine production from macrophages. *Gastroenterology.* Feb. 2009, Vol. 136, 2, pp. 564-574.
19. **QiQi Zhou, Meghan L Verne, Jeremy Z Fields, John J Lefante, Sarpreet Basra, Habeeb Salameh, G Nicholas Verne.** Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* Jun 2019, Vol. 68, 6, pp. 996-1002.
20. **Jaya Benjamin, Govind Makharia, Vineet Ahuja, K. D. Anand Rajan, Mani Kalaivani, Siddhartha Datta Gupta & Yogendra Kumar Joshi.** Glutamine and Whey Protein Improve Intestinal Permeability and Morphology in Patients with Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Digestive Diseases and Sciences.* Apr 2012, Vol. 57, 4, pp. 1000-1012.
21. **A K Akobeng, V Miller, J Stanton, A M Elbadri, A G Thomas.** Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jan 2000, Vol. 30, 1, pp. 78-84.
22. **E Den Hond, M Hiele, M Peeters, Y Ghoo, P Rutgeerts.** Effect of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Jan 1999, Vol. 23, 1, pp. 7-11.
23. **Jing Gao, Kang Xu, Hongnan Liu, Gang Liu, Miaomiao Bai, Can Peng, Tiejun Li, Yulong Yin.** Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* Feb 2018, Vol. 8, 13.
24. **Ram Reifen, Anna Karlinsky, Aliza H. Stark, Zipi Berkovich, Abraham Nyska.** α -Linolenic acid (ALA) is an anti-inflammatory agent in inflammatory bowel disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* Dec 2015, Vol. 26, 12, pp. 1632-1640.
25. **Yan Y. Lam, Connie W. Y. Ha, Craig R. Campbell, Andrew J. Mitchell, Anuwat Dinudom, Jan Oscarsson, David I. Cook, Nicholas H. Hunt, Ian D. Caterson, Andrew J. Holmes, and Len H. Storlien.** Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One.* 2012, Vol. 7, 3.
26. **Suzanne Devkota, Yunwei Wang, Mark Musch, Vanessa Leone, Hannah Fehlner-Peach, Anuradha Nadimpalli, Dionysios A. Antonopoulos, Bana Jabri, and Eugene B. Chang.** Dietary fat-induced taurocholic acid production promotes pathobiont and colitis in IL-10^{-/-} mice. *Nature.* Jul 2012, Vol. 487, 7405, pp. 104-108.
27. **Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al.** Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008, Vol. 294, 1, pp. 208-216.
28. **Yong-guo Zhang, Shaoping Wu, Rong Lu, David Zhou, Jingsong Zhou, Geert Carmeliet, Elaine Petrof, Erika C. Claud & Jun Sun.** Tight junction CLDN2 gene is a direct target of the vitamin D receptor. *Scientific reports.* July 2015.

29. **Atsushi Nishida, Kyohei Nishino, Keitaro Sakai, Yuji Owaki, Yoshika Noda, Hirotosugu Imaeda.** Can control of gut microbiota be a future therapeutic option for inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol.* Jun 2021, Vol. 27, 23, pp. 3317-3326.
30. **Kelly, C.J., et al., et al.** Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe.* May 2015, Vol. 17, 5, pp. 662-671.
31. **Paassen, N.B.-V., et al., et al.** The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: Implications for epithelial protection. *Biochem. J.* May 2009, Vol. 420, 2, pp. 211-219.
32. **Mahesh S. Desai, Anna M. Seekatz, Nicole M. Koropatkin, Nobuhiko Kamada, Christina A. Hickey, Mathis Wolter, Nicholas A. Pudlo, Sho Kitamoto, Nicolas Terrapon, Arnaud Muller, Vincent. Young, Bernard Henrissat, Paul Wilmes, Thaddeus S.** A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell.* Nov 2016, Vol. 167, 5, pp. 1339-1353.
33. **Casellas, F., et al., et al.** Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007, Vol. 25, pp. 1061-1067.
34. **W Kruis, P Fric, J Pokrotnieks, M Lukás, B Fixa, M Kascák, M A Kamm, J Weismueller, C Beglinger, M Stolte, C Wolff, J Schulze.** Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* Nov 2004, Vol. 53, 11, pp. 1617-1623.
35. **Houssam E. Mardini, Alla Y. Grigorian.** Probiotic Mix VSL#3 Is Effective Adjunctive Therapy for Mild to Moderately Active Ulcerative Colitis: A Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases.* Sept. 2014, Vol. 20, 9, pp. 1562-1567.
36. **Rodrigo Bibiloni, Richard N Fedorak, Gerald W Tannock, Karen L Madsen, Paolo Gionchetti, Massimo Campieri, Claudio De Simone, R Balfour Sartor.** VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* Jul 2005, Vol. 100, 7, pp. 1539-1546.
37. **María X Maldonado-Gómez, Inés Martínez, Francesca Bottacini, Amy O'Callaghan, Marco Ventura, Douwe van Sinderen, Benjamin Hillmann, Pajau Vangay, Dan Knights, Robert W Hutkins, Jens Walter.** Stable Engraftment of *Bifidobacterium longum* AH1206 in the Human Gut Depends on Individualized Features of the Resident Microbiome. *Cell Host Microbe.* Oct 2016, Vol. 20, 4, pp. 515-526.
38. **V E Rolfe, P J Fortun, C J Hawkey, F Bath-Hextall.** Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* Oct 2006, Vol. 18, 4.
39. **Berkeley N Limketkai, Anthony K Akobeng, Morris Gordon, Akinlolu Adedayo Adepoju.** Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 2020, Vol. 7, 7.
40. **Sudarshan Paramsothy, Ramesh Paramsothy, David T Rubin, Michael A Kamm, Nadeem O Kaakoush, Hazel M Mitchell, Natalia Castaño-Rodríguez.** Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* Oct 2017, Vol. 11, 10, pp. 1180-1199.
41. **Yunus Dönder, Türkmen B Arıkan, Mehmet Baykan, Muhammet Akyüz, A Bahadır Öz.** Effects of quercitrin on bacterial translocation in a rat model of experimental colitis. *Asian Journal of Surgery.* 2018, Vol. 41, 6, pp. 543-550.
42. **Hong-Yan Qin, Kai-Hong Zang, Xiao Zuo, Xin-An Wu, and Zhao-Xiang Bian.** Quercetin attenuates visceral hypersensitivity and 5-hydroxytryptamine availability in postinflammatory irritable bowel syndrome rats: role of enterochromaffin cells in the colon. *Journal of Medicinal Food.* 2019, Vol. 22, 7.
43. **Kinan Rahal, Phyllissa Schmiedlin-Ren, Jeremy Adler, Muhammad Dhanani, Victoria Sultani, Ahren C. Rittershaus, Laura Reingold, Ji Zhu, Barbara J. McKenna, Gregory M. Christman, Ellen M. Zimmermann.** Resveratrol Has Antiinflammatory and Antifibrotic Effects in the Peptidoglycan-Polysaccharide Rat Model of Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Disease.* 2012, Vol. 18, 4, pp. 613-623.

44. **Yong Du, Huihua Ding, Kamala Vanarsa, Sanam Soomro, Sahar Baig, John Hicks and Chandra Mohan.** Low Dose Epigallocatechin Gallate Alleviates Experimental Colitis by Subduing Inflammatory Cells and Cytokines, and Improving Intestinal Permeability. *Nutrients*. July 2019, Vol. 11, 8.
45. Highly Bioavailable Curcumin Derivative Ameliorates Crohn's Disease Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. December 2020, Vol. 14, 12, pp. 1693-1701.
46. **Gilles Bommelaer, David Laharie, téphane Nancey, Xavier Hebuterne, Xavier Roblin, Maria Nachury, Laurent Peyrin-Biroulet et Mathurin Fumery, Damie nRichard, Bruno Pereira, Marion Goutte, Anthony Buisson.** Oral Curcumin No More Effective Than Placebo in Preventing Recurrence of Crohn's Disease After Surgery in a Randomized Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020, Vol. 18, 7, pp. 1553-1560.
47. **Maomeng Tong, Ian McHardy, Paul Ruegger, Maryam Goudarzi, Purna C Kashyap, Talin Haritunians, Xiaoxiao Li, Thomas G Graeber, Emma Schwager, Curtis Huttenhower, Albert J Fornace Jr, Justin L Sonnenburg, Dermot PB McGovern, James Borneman & Jonathan Braun.** Reprograming of gut microbiome energy metabolism by the FUT2 Crohn's disease risk polymorphism. *The ISME Journal*. Apr 2014, Vol. 8, 11, pp. 2193-2206.