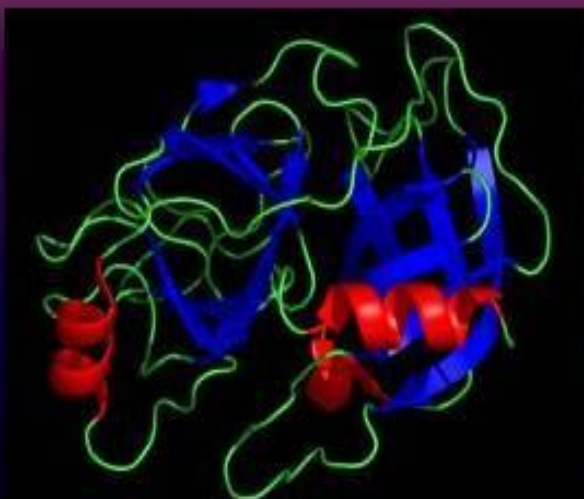


ENZYMES ET NUTRITION



Par

Victor Ordonez

*Ing. Chimique, M. Sc. &
Therapiste Nutritionnel (SAC, UK)*

SOMMAIRE

1	NUTRIMENTS ESSENTIELS	pg. 5
2	QUE SONT LES ENZYMES?	pg. 9
3	ENZYMES DANS LA NUTRITION	pg. 12
4	DEFICIENCE D'ENZYMES DANS LA DIETE	pg. 17
4.1	DYSBIOSE BACTERIENNE	17
4.2	HYPERPERMEABILITE INTESTINALE	21
4.3	LEUCOCYTOSE DIGESTIVE	23
4.4	TRANSLOCATION BACTERIENNE	25
4.5	ENDOTOXEMIE SYSTEMIQUE	26
4.6	STRESS OXYDANT	27
5	DEFICIENCE D'ENZYMES METABOLIQUES	pg. 33
6	DEFICIENCE D'ENZYMES ANTIOXYDANTES	pg. 37
6.1	GENERALITES	37
6.2	SUPEROXYDE DISMUTASE	39
6.3	CATALASE	40
6.4	GLUTATHION PEROXYDASE	40
6.5	PARAOXONASE	41
7	OBESITE	pg. 46
7.1.	GENERALITES	46
7.2	LE METABOLISME DES GRAISSES AU CORPS	46
7.3	DYSBIOSE INTESTINALE	47
7.4	LIPOTOXICITE	48
7.5	STRESS OXYDANT ET INFLAMMATION	48
7.6	DEFICIENCE D'ENZYMES	49
8	CANCER	pg. 54
8.1	GENERALITES	54
8.2	DYSBIOSE INTESTINALE ET HIPERPERMEABILITE INTESTINALE	54
8.3	INFLAMMATION SYSTEMIQUE	56
8.4	FORMATION D'IMMUNOCOMPLEXES	57
8.5	STRESS OXYDANT	58
8.6	THEORIE TROPHOBLASTIQUE DU CANCER	58
8.7	DEFICIT D'ENZYMES METABOLIQUES	60

9	AUTISME ET TDAH	pg. 65
9.1	GENERALITES	65
9.2	NEUROTRANSMETTEURS ET DIETE	66
9.3	DYSBIOSE BACTERIENNE ET SYNDROME D'HYPERPERMEABILITE INTESTINALE	66
9.4	HYPOTHESE DE LA DIETE	68
9.5	STRESS OXYDANT	69
9.6	DEFICIENCE D'ACIDES GRAS ESSENTIELS (AGE)	70
9.7	SUPLEMENTS ENZYMATIQUES	71
10	SYNDROME DE DOWN	pg. 74
10.1	GENERALITES	74
10.2	STRESS OXYDANT AU SYNDROME DE DOWN	75
10.3	THERAPIE NUTRITIONNELLE AU SYNDROME DE DOWN	76
11	NUTRIMENTS AVEC ENZYMES ET NUTRACEUTIQUES	pg. 80
11.1	GENERALITES	80
11.2	L'EXPERIMENT DE L'AVOCAT: UNE VISION MODERNE DE LA THESE DE KOUCHAKOFF	80
11.3	L'AVOCAT	81
11.4	LES EPINARDS	83
11.5	LE CORIANDRE	83
11.6	LA PAPAYE	84
11.7	LA POMME	84
11.8	LA BANANE	85
11.9	LE KEFIR	85
11.10	SUPLEMENTS ENZYMATIQUES	86
12	REACTIONS AUX ENZYMES OU REACTIONS DETOX?	pg. 90
12.1	GENERALITES	90
12.2	REACTIONS ALLERGIQUES AUX ALIMENTS	91
12.3	ELIMINATION DES IMMUNOCOMPLEXES AVEC DES ENZYMES	92
12.4	REACTION DE JERISH-HERZHEIMER	93
12.5	REACTION DE JERISH-HERZHEIMER A L'OBESE	95

AVIS LEGAL

LES REFERENCES SCIENTIFIQUES DE CE TEXTE ON ETE OBTENUES PRINCIPALEMENT DE PubMed.gov, “THE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE”, UNE ENTITE APPARTENANT A “THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH” DU GOUVERNEMENT DES ETATS UNIS D’AMERIQUE.

LES IDEES PRESENTEES DANS CE TEXTE COMPROMETTENT UNIQUEMENT A SON AUTEUR ET SONT SEULEMENT CONÇUES POUR DONNER DES RECOMMANDATIONS POUR UNE ALIMENTATION Saine.

AUCUNE PARTIE DE CE TEXTE PEUT ETRE CONSIDEREE COMME UN REMPLACEMENT OU SUBSTITUTION DE MEDICAMENTS, DE TRAITEMENT MEDICAL OU DE CONSEIL MEDICAL.

1 NUTRIMENTS ESSENTIELS

“Que ton alimentation soit ta première médecine et que ta première médecine soit ton alimentation”.

Hippocrate (460 - 351 avant J.C.)

Hippocrate est considéré comme le père de la médecine moderne. La tradition nous raconte qu'Hippocrate appartenait à une illustre famille de prêtres médecins appelée Asclépiades. Ces médecins travaillaient dans les temples d'Asclépios, le Dieu de la Médecine. Apparemment, dans sa jeunesse, Hippocrate visita l'Égypte où il a pu connaître les travaux médicaux que la tradition attribue à Imhotep, un savant égyptien qui vécut trois siècles avant JC et qui est considéré comme le fondateur de la médecine égyptienne et auteur du texte plus antique qui a été découvert sur chirurgie du trauma.

A Hippocrate aussi l'est attribuée une autre phrase fameuse dans la science de la nutrition:

“Nous sommes ce que nous mangeons.”

Si nous sommes ce que nous mangeons, qu'est-ce que nous devons manger pour être sains?

Le corps humain est formé par des cellules, celles-ci de son côté, forment des tissus. Les tissus forment des organes qui composent les systèmes qui maintiennent le corps vivant. Dans ce sens, chaque une des cellules de notre corps a besoin d'un ensemble de substances provenant de l'extérieur pour pouvoir développer convenablement ses fonctions vitales. Les substances provenant de l'extérieur sont absorbées par les cellules et transformées en autres substances pour l'obtention d'énergie ou de constituants cellulaires dont la cellule a besoin pour maintenance, réparation ou reproduction.

A la science de la nutrition, ces substances qui viennent de l'extérieur et dont la cellule a besoin pour des buts énergétiques, de maintenance, réparation ou reproduction sont appelées nutriments.

Les nutriments sont des éléments ou des composés chimiques nécessaires pour le métabolisme d'un être vivant. C'est à dire, les nutriments sont quelques-unes des substances présentes dans les aliments et qui participent activement dans les réactions métaboliques pour maintenir les fonctions d'un organisme.

Il existe plusieurs classifications pour les nutriments. Une première classification est faite sur la base de si un nutriment en particulier peut être élaboré par l'organisme ou doit être exclusivement pris de l'extérieur. C'est-à-dire un nutriment essentiel ou un nutriment non-essentiel.

Un nutriment essentiel correspond donc à une substance qui doit être obtenue à partir des aliments parce qu'elle ne peut pas être synthétisée par le corps. Les nutriments essentiels nécessaires pour le corps humain sont les suivants :

1. Carbohydrates,
2. Protéines
3. Lipides
4. Eau

5. Vitamines
6. Minéraux
7. Enzymes

Les groupes de nutriments présentés peuvent aussi être classifiés en macronutriments et micronutriments. Les macronutriments incluent le groupe des carbohydrates, des protéines, des lipides et de l'eau. Les micronutriments comprennent les vitamines, les minéraux et les enzymes, tous lesquels sont nécessaires en petites proportions avec relation aux macronutriments.

Les vitamines sont essentielles pour les fonctions métaboliques du corps et de chacune de ces cellules. Les vitamines – de même que tous les nutriments – sont employées à l'intérieur du corps humain grâce à l'activité des enzymes. Il en existe deux types de vitamines : les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E y K) et les vitamines hydrosolubles (solubles en eau: vitamines du complexe B et vitamine C).

L'être humain a désormais besoin d'une vingtaine de minéraux qui s'incorporent au organisme, peut être en combinaisons organiques ou en forme de sels minéraux. Les éléments minéraux interviennent directement dans la consolidation du squelette et des dents, font partie du sang et des tissus doux (comme le cerveau), et régulent aussi l'équilibre des liquides dans l'organisme, les réflexes musculaires et le rythme cardiaque.

Une consommation inappropriée de n'importe quel nutriment essentiel, mais surtout de ceux qu'on appelle micronutriments donne lieu aux maladies appelées CARENCIELLES.

Par exemple, beaucoup de gens ont commencé à considérer les graisses comme un nutriment « mauvais », mais il faut comprendre que étant un nutriment essentiel, elles sont nécessaires pour l'organisme. Les graisses ou mieux, ses composants constitutifs: les acides gras, sont employés par le corps pour l'obtention d'énergie, pour la synthèse cellulaire et come véhicule pour l'absorption de vitamines liposolubles essentielles comme sont les vitamines A, D, E, et K.

On peut inférer qu'une personne qui ne consomme pas des graisses ou qui a un mauvais métabolisme des graisses, va avoir aussi une déficience importante des vitamines liposolubles, donnant lieu à des symptômes de MALADIE CARENCIELLE, parmi lesquels nous pouvons retrouver les suivants:

Carence de vitamine A: Une carence alimentaire en vitamine A, affecte surtout les yeux et peut conduire à la cécité. La xérophtalmie ou sécheresse des yeux est le terme qui recouvre les différents effets de la carence. La carence en vitamine A : a) affecte aussi d'autres organes et contribue à augmenter la mortalité des enfants, surtout en cas de rougeole ; b) augmente la fréquence et la gravité des infections ; c) fragilise les différents épithéliums, en plus de l'œil ; d) est associée à un risque plus élevé de certains cancers, notamment du côlon ; et finalement, e) la carence peut poser des problèmes de la croissance et de stérilité. Les manifestations plus graves du déficit en vitamine A affectent les jeunes enfants et aboutissent à une cécité par destruction de la cornée. On appelle quelquefois cet état « kératomalacie ».

Carence de vitamine D: La vitamine D intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore aux intestins, ainsi que dans leur réabsorption par les reins ; pour autant elle diminue le risque d'ostéoporose. Une carence en vitamine D : a) provoque une faiblesse et des douleurs musculaires ; b) à un stade avancé, peut produire une ostéomalacie chez l'adulte et un rachitisme chez l'enfant ; c) augmente le risque de fracture ; d) parait associée avec un risque plus important de cancer du sein, du

tube digestif et de la prostate ; e) la carence serait aussi associée avec un risque plus important de maladies cardio-vasculaires. Au cours de la grossesse, la carence en vitamine D présente plusieurs conséquences chez la femme enceinte : risque accru de pré-éclampsie, de petit poids de naissance et de vaginose bactérienne.

Carence de vitamine E: Chez l'adulte, la carence peut se manifester avec des troubles de la reproduction; possibilité de réduction de la durée de vie des globules rouges et une hémolyse (destruction) excessive de ces globules rouges, entraînant une anémie dite hémolytique; dégénérescence spino-cérébelleuse caractérisée par des troubles de la station debout; faiblesse musculaire et perte de réflexes; troubles neurologiques; troubles cardio-vasculaires; altération de la rétine entraînant une diminution de la vision; vieillissement prématuré de la peau; et une sensibilité accrue aux infections. Une carence en vitamine E lors de la grossesse pourrait avoir comme conséquence la naissance d'enfants morts-nés ou des nouveaux-nés atrophiques.

Carence de vitamine K: Le manque chronique en vitamine K est impliqué dans diverses pathologies, notamment dans la calcification des artères, dans l'ostéoporose, dans les leucémies, dans la formation et la prolifération des cellules cancéreuses ainsi que dans leur mobilisation, et aussi, dans la perte du contrôle des états inflammatoires. En outre, la carence avancée en vitamine K peut entraîner des saignements. Les signes peuvent être mauvaise coagulation sanguine; saignement de la gencive, du nez, dans l'urine, etc.; durée de saignement plus longue quand vous vous coupez; contusions faciles; anémie et finalement, des os faibles et fragiles.

On peut ainsi établir comment la carence d'un macronutriment (acides gras) donne lieu à une importante insuffisance de micronutriments, spécifiquement des vitamines liposolubles. Beaucoup de personnes qui se considèrent saines, peuvent avoir divers degrés de carence nutritionnelle qui possiblement ne se manifestent pas comme un cadre cliniquement défini, mais qui se constitue en un état de santé plus ou moins déficitaire.

La découverte du rôle des vitamines dans la nutrition humaine est plutôt récente. En 1929, deux scientifiques, Christiaan Eijkman, médecin hollandais et Frederick Hopkins, biochimiste anglais, ayant établi qu'aucun animal ne pouvait pas vivre seulement à partir d'une ration de protéines, graisse et carbohydrates pures, même si celles-ci étaient données en excès, déduisent qu'il y en avait d'autres composants vitaux dans la diète et qui sont nécessaires en petites quantités. Tous les deux ont reçu le Prix Nobel de Médecine pour la découverte des vitamines.

Les vitamines ont commencé à être identifiées pendant le deuxième quart du siècle passé. Comme résultat de plusieurs études, l'humanité conçut la guérison d'un certain nombre de maladies carencielles classiques comme le rachitisme (déficience de vitamine D), le scorbut (déficience de vitamine C), la pellagre (déficience de vitamine B3 – niacine) et le bériberi (déficience de vitamine B1).

La dernière vitamine découverte fut la vitamine B9, aussi appelée acide folique. Le folate est nécessaire pour la production et le maintien de nouvelles cellules, pour la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN), et aussi pour éviter les changes à l'ADN, c'est-à-dire pour la prévention du cancer. Le folate est spécialement nécessaire pour la fabrication d'érythrocytes et de leucocytes. La carence de folate produit anémie, fatigue, faiblesse et difficulté pour se concentrer (Rosenberg, 2012; Butterworth, 1993).

En 1920, les chercheurs considéraient déjà que la carence de folate et l'anémie correspondaient à la même maladie. En 1931, la scientifique Lucy Wills démontra que l'anémie pouvait être arrêtée en

consommant de la levure de bière. Quelques années plus tard, en 1941, on a découvert que l'agent thérapeutique de la levure de bière était le folate et que celui-ci pouvait être obtenu aussi en consommant des épinards. En 1960, les études finiront par démontrer une corrélation très étroite entre la carence de folate aux diètes de femmes enceintes et l'apparition de défauts du tube neural auprès de nouveaux-nés (Santé - Canada, 2014 ; Suárez-Obando et al, 2010).

Le dernier nutriment qui doit être tenu en compte à la pratique et dans les textes actualisés de nutrition correspond aux enzymes. Cet argument a été exposé par le Dr. Howard F. Loomis dans son livre "Enzymes: The Key to Health" publié en 2005. Du même, l'idée de classer les enzymes comme un nutriment essentiel a ses racines sur les recherches et travaux du Dr. Edward Howell. Les idées du Dr. Howell sont présentées dans les livres "Enzymes for Health and Longevity" (Howell, 1980) et "Enzyme Nutrition" (Howell, 1985).

Ce livre est au sujet de l'importance des enzymes dans la nutrition et de son rôle à la prévention d'un grand nombre de maladies qui cliniquement peuvent s'associer avec la déficience d'enzymes métaboliques. Étant donné l'importance des enzymes dans la nutrition humaine, il est difficile de comprendre pourquoi ce sujet n'a pas encore été traité d'une manière plus directe par le milieu scientifique et médical.

Il est très important de comprendre que les enzymes sont de protéines de travail, sans lesquelles ne peuvent pas se produire les réactions d'absorption et métabolisme de tous les autres nutriments.

BIBLIOGRAPHIE

- Butterworth CE Jr. (1993); "Folate status, women's health, pregnancy outcome, and cancer" J Am Coll Nutr.; 12(4):438-41. Review.
- FAO – FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. "Human Vitamin and Mineral Requirements. FAO Corporate Document Repository. <http://www.fao.org/docrep/004/y2809e/y2809e0f.htm>
- Howell, E. (1985); "Enzyme Nutrition"; Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, USA
- Howell, E. (1980); "Enzymes for Health and Longevity", Omangod Press, Woodstock Valley, Connecticut, U.S.A.
- Loomis, H. F. (2005); "Enzymes: The Key to Health, Vol. 1 (The Fundamentals)"; Publisher: Grote Pub (August 2005). USA.
- Rosenberg IH. (2012); "A history of the isolation and identification of folic acid (folate). Ann Nutr Metab.; 61(3):231-5.
- Santé – Canada (2014) ; «Vie Saine: L'acide folique et les anomalies congénitales» ; <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/folic-folique-fra.php#la>; Gouvernement du Canada.
- Suárez-Obando, F., Ordóñez-Vásquez, A., Zarante, I (2010); "Defectos del Tubo Neural y Ácido Fólico: Patogenia, Metabolismo y Desarrollo Embriológico. Revisión de la Literatura"; Rev Colomb Obstet Ginecol; 60:49-60.

2 QU'EST CE QUE SONT LES ENZYMES?

Les enzymes correspondent à un groupe spécial de protéines. Dans ce sens, toutes les enzymes sont des protéines, mais toutes les protéines ne sont pas des enzymes. Par exemple, parmi les divers groupes de protéines que nous trouvons aux corps humain, il y a les protéines structurales qui se joignent entre elles pour former une structure plus grande, comme peut être un tissu ou un organe. Un autre groupe de protéines correspond à un des principaux outils du système immunitaire: les anticorps. Quelques hormones ont une nature protéinique, tel que l'insuline et le glucagon (qui régule les niveaux de glucose au sang), ou les hormones sécrétées par l'hypophyse, comme celle de la croissance ou la calcitonine (qui régule le métabolisme du calcium).

D'une manière générale, on peut dire que les protéines sont des polymères ayant un grand poids moléculaire et étant constitués par des unités structurales appelés aminoacides. D'une manière particulière, les enzymes sont des protéines qui accélèrent ou catalysent toutes les réactions biochimiques qu'on lieu à notre planète. Les enzymes sont présentes tant au royaume animal comme au royaume végétal. Toutes et chaque une des réactions biologiques a notre planète sont assistées par quelque enzyme.

Pour que le lecteur puisse apprécier le merveilleux monde des enzymes, voici quelques exemples très intéressants:

Les plantes sont des organismes photosynthétiques qui emploient l'énergie de la lumière pour fabriquer des carbohydrates en forme de glucose. Ce glucose peut ensuite être employé pour des besoins d'énergie. De façon que l'on peut définir la photosynthèse comme un processus par lequel l'énergie solaire est retenue aux liens chimiques de la molécule de glucose pour être employée au nécessaire.

Cette transformation de l'énergie solaire en énergie chimique est faite par une série complexe de réactions biochimiques dans lesquelles la réaction clé correspond à la fixation du dioxyde de carbone atmosphérique à une forme organique pour entreprendre la synthèse des molécules de glucose. C'est-à-dire, les atomes de carbone nécessaires pour la fabrication de glucose sont obtenus du CO₂ atmosphérique. Cette importante étape de la photosynthèse est catalysée par une enzyme appelée ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase/oxygénase, ou en abrégé RuBisCO. Cette enzyme est considérée très lente parce qu'elle catalyse uniquement trois molécules par seconde, si on la compare avec des autres réactions enzymatiques qui peuvent aller d'un ordre de 1,000 à 6,000 fois par seconde.

On peut considérer que étant la photosynthèse, la principale réaction biochimique a notre planète et tenant compte de sa lente vélocité de réaction, l'enzyme RuBisCO doit être l'enzyme plus abondante a notre planète.

A un autre exemple, nous savons de la grande disposition de quelques serpents à se nourrir de proies qui les supèrent en grandeur. Les jus gastriques des serpents ont un pH très acide, ce qui permet de digérer jusqu'aux os des proies. Mais aussi, les serpents poissonneux emploient leur venin pour hydrolyser les tissus de ses victimes avant que les jus gastriques entrent en action, faisant une espèce de processus pré-digestif. Cette hydrolyse reptilienne est achevée avec l'aide de quelques enzymes, entre lesquelles on peut trouver phospholipase A2, phosphodiesterase, phosphomonoesterase, L-aminoacide

oxydase, et endopeptidases (protéases) (McCue, 2005). Alors, en continuant avec cet exemple, la phospholipase A2 détruit les globules rouges de la proie en brisant ses parois cellulaires. L'enzyme phosphodiesterase interfère avec le système cardiaque de la proie, diminuant la pression artérielle. Les enzymes aminoacide oxydase et les protéases sont employées pour la digestion des tissus de la proie, endommageant le tissu autour de la morsure et en produisant hémorragie, nécrose musculaire et eczéma.

Aux humains, mais aussi en d'autres animaux, l'enzyme alcool déshydrogénase est employée pour éliminer des alcools qui pourraient être toxiques. Quand on boit de l'alcool, celui-ci est dégradé dans le foie en deux étapes: en premier lieu, l'enzyme alcool déshydrogénase oxyde l'éthanol pour former acétaldéhyde. Alors, l'acétaldéhyde est converti, à l'aide d'une autre enzyme, l'acétaldéhyde déshydrogénase en acétate. La toxicité de l'alcool retombe donc principalement sur l'acétaldéhyde. Comme une conséquence de cette toxicité, le corps libère des hormones et de neurotransmetteurs, comme l'adrénaline et les catécholamines, respectivement, qui dilatent les vaisseaux sanguins, provoquant le rougissement de la face et l'augmentation de la température de la peau. Une haute proportion des asiatiques d'origine Mongol ne peuvent pas produire l'enzyme alcool déshydrogénase à cause d'un défaut génétique et pour autant ne peuvent pas métaboliser l'alcool. En théorie, une bonne dose de deux enzymes, l'alcool déshydrogénase et l'acétaldéhyde déshydrogénase avant de boire alcool peut aider à prévenir les mauvais effets de l'alcool connus comme la «gueule de bois».

La FAO définit un xenobiotique comme un composé chimique qui n'est pas produit par un organisme vivant; c'est-à-dire, il fait référence à un composé chimique fabriqué. A Wikipedia (France) on trouve qu'un xenobiotique est une substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère: il n'est ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle. En général, un xenobiotique est une molécule chimique polluante et parfois toxique à l'intérieur d'un organisme, y compris en faibles voir très faibles concentrations. Deux cas typiques de xenobiotiques sont les pesticides, et les médicaments, en particulier les antibiotiques.

L'exposition prolongée à certains xenobiotiques toxiques peut produire des altérations métaboliques et génétiques qui compromettent la croissance cellulaire, le comportement et la réponse immunologique d'un individu. Heureusement, le corps humain est muni d'un puissant système de désintoxication appelé le Cytochrome P450.

Le Cytochrome P450 correspond à un groupe d'enzymes qui développent plusieurs types de réactions biochimiques comme mécanisme pour éliminer des substances toxiques. La réaction enzymatique plus simple peut être la de transformer des composés toxiques liposolubles en composés hydrosolubles, lesquels peuvent être plus tard conjugués avec d'autres molécules pour augmenter l'hydrosolubilité, afin de que le contaminant conjugué puisse être finalement éliminé par l'urine.

Les enzymes du Cytochrome P450 ont aussi la capacité d'oxyder ou réduire le cholestérol, les vitamines, les stéroïdes et d'autres substances d'origine pharmacologique. La plupart des enzymes de désintoxication se trouvent au foie. Mais on trouve aussi ces enzymes de désintoxication au cœur, aux vaisseaux sanguins, aux reins et aux poumons (Thum & Borlak, 2002; Fleming, 2001; Lock & Reed, 1998).

Toutefois, les enzymes ne sont pas restées à leur habitat naturel. Beaucoup des produits que vous achetez normalement au supermarché ont été élaborés avec des enzymes. Depuis plusieurs années, le principal marché pour les enzymes dites « industrielles » est celui des détergents en poudre lave-linge.

Normalement, les modernes détergents en poudre lave-linge contiennent une ou plusieurs types d'enzymes parmi lesquelles on trouve des protéases, des lipases et de cellulases.

Un autre marché très important pour les enzymes industrielles est celui des textiles. Pratiquement, toutes les vêtements faits en denim/jean (pantalons, chemises, jupes, vestes, etc.) sont prélavés avec des enzymes du type cellulases. Ce type d'enzymes est aussi employé à une dernière étape de la fabrication de chemises de marque.

Un de nouveaux marchés pour les enzymes industrielles est dans le domaine du recyclage du papier ou l'on emploi des enzymes pour le nettoyage de fibres appelées secondaires (recyclées) avant de sa conversion en nouveau papier. Une autre nouvelle application est à l'hydrolyse de matériaux végétaux au processus d'obtention des sucres simples pour fabriquer le combustible bioéthanol.

A l'industrie alimentaire, on emploie des enzymes pour fabriquer des compotes, du pain, de la bière (spécialement celles du type légères) et finalement pour éliminer le sucre lactose des laits.

BIBLIOGRAPHIE

- FAO – FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. Corporate Document Repository, "Glossary of biotechnology and genetic engineering",
http://www.fao.org/documents/show_cdr.asp?url_file=/docrep/003/X3910E/X3910E27.htm
- Fleming I (2001); "Cytochrome P450 and Vascular Homeostasis"; Circulation Research, 89:753.
- Lock EA, Reed CJ (1998); "Xenobiotic metabolizing enzymes of the kidney"; Toxicol Pathol. ; 26(1):18-25
- McCue M.D. (2005); "Enzyme activities and biological functions of snake venoms"; Applied Herpetology; No. 2; 109-123.
- Thum T. Borlak J(2002); "Testosterone, cytochrome P450, and cardiac hypertrophy"; The FASEB Journal; 16:1537-1549.
- WIKIPEDIA The Free Encyclopedia; <http://fr.wikipedia.org/wiki/X%C3%A9nobiologie>

3 ENZYMES DANS LA NUTRITION

La découverte des enzymes et de son rôle à la nutrition a été faite en forme parallèle avec la découverte des vitamines et des minéraux. Vers 1930, quand les enzymes ont commencé à intéresser les chercheurs en biochimie, quelques 80 enzymes avaient été identifiées. Aujourd'hui, plus de cinq mille enzymes sont reconnues.

Possiblement, la première étude qui proportionne une indication sur l'important rôle des enzymes à la nutrition a été réalisée entre 1932 et 1942 par le Dr Francis Pottenger, Jr., en Monrovia, California (Pottenger, 1995). Pottenger fabriquait des extraits d'adrénaline et employait des chats pour prouver son efficacité. Bientôt, il s'aperçu de la précaire santé de ses animaux, son faible taux de survie post-opératoire et des symptômes généraux de dénutrition aux chatons qui naissaient.

Au début, Pottenger alimentait ses chats avec ce qui était considéré comme une diète de haute qualité nutritionnelle comprise par des déchets cuits d'abattoir (muscles et organes), lait cru et huile de foie de morue. Mais à mesure que plus de chats arrivaient pour être nourris, la capacité d'obtenir de la viande cuite de l'abattoir fut dépassée et Pottenger se vit obligé de recevoir des déchets de viande crue provenant d'une autre usine voisine d'emballage de viande.

Il paraît que le préjudice des aliments crus a fait que Pottenger séparât le groupe de chats qui recevaient de la viande cuite de celui des chats qui recevaient de la viande crue. En peu de temps, les différences entre les deux groupes de chats furent très évidentes et ce fut à ce moment-là que Pottenger prit la décision d'entreprendre une étude plus contrôlée pour chercher à savoir pourquoi les chats nourris avec de la viande crue étaient beaucoup plus sains que ses semblables nourris avec de la viande cuite. Cette étude a inclus au moins 900 chats en quatre générations successives.

Son étude montra que les chats nourris avec de la viande crue étaient uniformes en son poids et son développement squelettique à chaque génération. Tout au long de sa vie, ces chats restaient résistants aux infections, aux puces et à d'autres parasites. En plus, ils ne montraient pas de symptômes d'allergie. En forme générale, ces chats étaient grégaires, amicaux et prédictibles dans ses patrons de comportement. Ils se reproduisaient de manière homogène, génération après génération et les chats nouveau-nés montraient un poids approprié. Les malformations étaient moindres et les chattes avaient en moyenne cinq chatons par portée, qui étaient nourris par sa mère sans aucun problème.

Dans l'autre côté, à la première génération de chats nourris avec de la viande cuite, les félins montraient des symptômes de maladies dégénératives chroniques tels que allergies, asthme, arthrite – rhumatoïde et ostéo - ; cancer; des maladies du cœur; des maladies des reins, du foie et de la thyroïde; des maladies dentales et finalement, ostéoporose.

La deuxième génération de chats nourris avec de la viande cuite montra les mêmes maladies, mais dans une forme plus sévère. La plupart des chats naissaient prématurément ou naissaient déjà malades. À la troisième génération, les chats nouveau-nés pouvaient à peine vivre pour quelques six mois. Après la quatrième génération, Pottenger n'a pas pu continuer son étude car les chats étaient infertiles et ne se reproduiraient plus. Également, ce groupe de chats donnait naissance à de portées très hétérogènes, avec des poids et des patrons squelettiques très variés. Ces animaux étaient aussi très irritables ; quelques femelles étaient difficiles à traiter; par contre, les mâles étaient excessivement dociles jusqu'au

point qu'ils ne montraient aucune agressivité. L'intérêt sexuel de ces chats était nul ou bien ils montraient un comportement homosexuel. Il était commun d'avoir des avortements spontanés qui furent de l'ordre de 25 % à la première génération jusqu'à 70 % à la deuxième génération. Les livraisons étaient difficiles avec beaucoup de femelles mourant pendant le processus. Le taux de mortalité des chatons était aussi très élevé puisqu'un grand nombre naissait déjà mort ou bien, les chatons naissaient très faibles pour être nourris. Beaucoup de chattes avaient de plus en plus de difficultés pour tomber enceintes. En général, le poids moyen des chatons nouveaux-nés était un 20 % inférieur au celui des chatons nourris avec de la viande crue. La plupart des chats qui tombaient malades mouraient d'infections rénales, pulmonaires et des os.

En discutant ses propres résultats, le Dr. Pottenger pointait « malgré qu'on n'a pas voulu corrélérer les transformations qu'on a vu sur les animaux avec les malformations qu'on observe aux humains, la ressemblance est si évidente que ces observations parlent par si seules! ».

Comme une conclusion de cette étude, le Dr. Pottenger reportât l'existence de quelque facteur nutritionnel indéterminé et *SENSIBLE A LA CHALEUR*. Malheureusement, à cause de l'insuffisante connaissance sur les enzymes à l'époque, il n'a pas pu déduire directement que le facteur nutritionnel sensible à la chaleur correspondait aux enzymes.

Aujourd'hui, on sait bien que la viande crue contient un grand nombre d'enzymes, principalement des protéases et des lipases (Huang et al., 2011; Christensen et al., 2004; Schivazappa et al., 2002; Toldrá & Flores, 1998). En fait, les protéases de la viande crue sont les causantes de l'effet de maturation des viandes aux caves froides des restaurants. Aussi, quand nos grand-mères nous conseillaient de placer un morceau de viande rouge sur une partie enflammée de notre corps, c'était pour employer le pouvoir réparateur (anti-inflammatoire) des protéases de la viande crue.

Faisant un commentaire sur l'importante étude du Dr. Pottenger, mais aussi en partant d'une perspective évolutive, les chats sont faits pour développer son métabolisme à partir de la viande crue. C'est ce que font les félins sauvages. Le lecteur pourra donc comprendre que l'actualité de cette étude n'applique que seulement aux humains et aux chats, parce qu'il se reporte aussi des symptômes totalement similaires à nos chiens mascotte. A l'heure actuelle, l'incidence de maladies dégénératives chroniques en des chiens mascotte est suprêmement haute et en plus est en croissance. Spécifiquement, des cas de diabète, obésité, infections parasitaires et maladies dentales (Banfield Pet Hospital, 2011; German, 2006). Les chiens ont évolué de ses ancêtres loups –carnivores– et bien sûrement, le système immunologique d'un chien mascotte ne peut pas bien supporter la nourriture en pellet que l'on lui donne normalement.

Spécifiquement et avec relation au corps humain, les enzymes peuvent être classées en trois groupes : enzymes métaboliques, enzymes digestives et enzymes dietaires.

Le groupe plus nombreux appartient aux enzymes métaboliques, lesquelles opèrent dans tous et chacun des processus du corps, c'est-à-dire la respiration, la production de la voix, les mouvements musculaires, la concentration mentale, ainsi comme l'opération et maintenance du système immunologique. Un travail de première ligne de ces enzymes est l'élimination de toute substance étrange à l'organisme, comme par exemple, une substance toxique ou même cancérigène, un polluant, un plaguicide ou bien même, la fumée du tabac.

La deuxième catégorie fait référence aux enzymes qui sont employées pour la digestion, la plupart produites au pancréas. Elles sont secrétées à travers des glandules vers le duodénum et son travail essentiel est d'hydrolyser les substances alimentaires pour améliorer l'absorption des nutriments. Il doit être établi qu'en quelque forme, les enzymes digestives appartiennent à la catégorie des enzymes métaboliques, mais ont fait cette distinction pour mieux comprendre le processus de la digestion et l'impact que les enzymes ont sur celui-ci.

La troisième catégorie, les enzymes diétaires, correspond aux enzymes que sont contenues dans les aliments. On peut établir que tous les aliments crus contiennent quelque type d'enzymes en variable quantité.

A ce point, il est important de comprendre une particularité évolutive de notre estomac: Le Dr. Howell (déjà nommé) reportait que tous les mammifères sont pourvus d'un estomac « pré-digestif », lequel il l'appelait « l'estomac des enzymes diétaires ». Selon Howard, l'estomac pré-digestif est placé à la partie supérieure de l'estomac physiologique. Cet estomac pré-digestif existe pour que les enzymes des aliments puissent développer une hydrolyse initiale de ses substances. Malgré le fait que certaines enzymes sont produites aux glandes linguales, telle que l'amylase et la lipase, quand on mange des aliments cuits, le travail de la prédigestion retombe exclusivement sur les enzymes métaboliques, lesquelles doivent être prêtées d'un autre organe ou système physiologique (possiblement le système immunologique). Donc, ces enzymes « prêtées » ne peuvent pas continuer à faire ses devoirs métaboliques et de nettoyage de l'organisme. Si cette situation se donne au large de la vie d'un individu, éventuellement il va commencer à avoir des symptômes de quelque maladie dérivée de cette carence alimentaire.

Cet estomac pré-digestif n'est pas bien connu en physiologie humaine. Néanmoins, la littérature médicale nous indique que cet estomac existe bien, pour autant son rôle ou sa fonction ne sont pas encore très clairs.

Les professeurs Hans Jorg Ehrlein et Michael Scheman (2006) du Département de Biologie Humaine de l'Université Technique de Munich en Allemagne expliquent que du point de vue fonctionnel, l'estomac peut être divisé entre le « réservoir gastrique » et la « pompe gastrique ». Ces deux sections sont aussi appelées l'estomac proximal et l'estomac distal. La fonction du réservoir gastrique est d'accommoder les aliments lors d'un repas, puis évacuer le digeste vers la partie inférieure de l'estomac, c'est-à-dire vers la « pompe gastrique ».

Au réservoir gastrique ou estomac proximal, le digeste est soumis à de contractions toniques et des ondes péristaltiques qui font agiter et mélanger son contenu au fur et à mesure qu'il est envoyé vers la pompe gastrique.

Collins et al. (1991) reportent que l'estomac proximal joue un rôle important sur le contrôle de la décharge d'aliment solide, pendant que l'estomac distal est important pour la décharge des aliments liquides. Les composants solides de l'aliment restent initialement dans le réservoir correspondant à l'estomac proximal.

Doran et al. (1998) ont trouvé que l'aliment solide peut rester déposé à l'estomac proximal jusqu'à trois heures après l'ingestion. Encore plus, ils reportent que jusqu'un vingt pour cent (20 %) de l'aliment solide peut demeurer au estomac proximal après deux heures de son ingestion.

Lorena et al. (2000) reportent que le temps pour vider un 50 % du contenu d'aliment solide du estomac proximal est de approximativement 34 minutes. En plus, on peut trouver un 20 % du contenu du estomac proximal quelque 100 minutes après son ingestion.

Il est bien certain que « l'estomac enzymatique » décrit par le Dr. Howell correspond à l'estomac proximal ou réservoir gastrique. Sa seule fonction connue est d'accommoder, agiter et mélanger les aliments digérés. De toute façon, on reconnaît que cet estomac est fait pour faciliter la liquéfaction des aliments. Le processus de liquéfaction de l'aliment se ferait de manière très efficace avec les enzymes contenues dans les aliments crus.

En 1908, on a découvert au village de La Chapelle-aux-Saints en France, un squelette d'un individu appartenant à l'espèce *Homo neanderthalensis*. Il en résulta être un individu mâle âgé de 40 ans avec une anatomie caractérisée par une résorption avancée de l'os mandibulaire (indiquant une balance négative de calcium) et de signes avancés d'ostéoarthrite (Trinkaus, 1985). Les scientifiques ont estimé qu'il a vécu il y a quelques 60.000 années. Selon la science médicale, malgré que l'ostéoarthrite est la maladie plus commune des articulations et une des causes plus courantes d'incapacité, on ne connaît pas encore ses causes épidémiologiques (Das & Farooqi, 2008; Arden & Nevitt, 2006).

Comme on découvrira lors des prochaines pages, la cause initiale de l'inflammation arthritique est la déposition d'immunocomplexes antigène-anticorps sur les articulations. Ces immunocomplexes se forment initialement comme une réponse du système immunologique pour attraper et détruire une substance ou un corps antigène. C'est une opération bien normale du système immunologique. Néanmoins, quand la présence d'antigènes surpasse la capacité du système immunologique, on obtient une excessive formation d'immunocomplexes qui ne sont pas détruits et précipitent préférentiellement sur les articulations en causant ensuite l'inflammation du tissu à l'entourage.

Aujourd'hui, par compte des aliments cuits et pourtant dépourvus d'enzymes, une partie considérable des antigènes combattus par le système immunologique a une origine diététique. L'apparition de l'arthrite à l'histoire de l'humanité se donne après que les hominides apprirent à employer le feu, du moins pour rôti sa viande.

BIBLIOGRAPHIE

- Arden N, Nevitt MC (2006); "Osteoarthritis: epidemiology"; Best Pract Res Clin Rheumatol.; 20(1):3-25.
- Banfield Pet Hospital® (2011); "State of Pet Health-2011 Report"; Florida State, US.
- Christensen M, Larsen LM, Ertbjerg P, Purslow PP (2004); "Effect of proteolytic enzyme activity and heating on the mechanical properties of bovine single muscle fibres"; Meat Sci.; 66(2):361-9.
- Collins PJ, Houghton LA, Read NW, Horowitz M, Chatterton BE, Heddl R, Dent J (1991); "Role of the proximal and distal stomach in mixed solid and liquid meal emptying"; Gut; 32(6):615-9.
- Das SK, Farooqi A (2008); "Osteoarthritis"; Best Pract Res Clin Rheumatol.; 22(4):657-75.
- Doran S, Jones KL, Andrews JM, Horowitz M. (1998); "Effects of meal volume and posture on gastric emptying of solids and appetite"; Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.; 275:1712-1718.
- Ehrlein HJ, Scheman M(2006); "Gastrointestinal Motility";
<http://www.wzw.tum.de/humanbiology/data/motility/34/?alt=english>
- German AJ (2006); "The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats"; J. Nutr.; Vol. 136, No. 7, 1940S-1946S.
- Huang M, Huang F, Xue M, Xu X, Zhou G (2011); "The effect of active caspase-3 on degradation of chicken myofibrillar proteins and structure of myofibrils"; Food Chemistry; Vol. 128, No. 1, Pp 22-27.

- Lorena SL, Tinois E, Hirata ES, Cunha ML, Brunetto SQ, Camargo EE, Mesquita MA (2000); "Estudo do esvaziamento gástrico e da distribuição intragástrica de uma dieta sólida através da cintilografia: diferenças entre os sexos"; Arq Gastroenterol.; Vol. 37, No. 2, 102-106.
- Pottenger FM (1995); "Pottenger's Cats: A Study in Nutrition"; 2d Edition, N.p.
- Schivazappa C, Degni M, Nanni Costa L, Russo V, Buttazzoni L, Virgili R; (2002); "Analysis of raw meat to predict proteolysis in Parma ham"; Meat Sci.; 60(1):77-83.
- Toldrá F, Flores M (1998); "The role of muscle proteases and lipases in flavor development during the processing of dry-cured ham"; Crit Rev Food Sci Nutr.; 38(4):331-52. Review.
- Trinkaus E (1985); "Pathology and the posture of the La Chapelle-aux-Saints Neandertal"; Am J Phys Anthropol.; 67(1):19.

4 DEFICIENCE D'ENZYMES A LA DIETE

La déficience d'enzymes à la diète ne permet pas l'appropriée hydrolyse des composés alimentaires, ce qui donne comme résultat la présence de particules d'aliment non-digérées qui ne peuvent pas être employées comme de nutriments par les cellules (Loomis, 1999):

Ces particules non-digérées ont alors deux possibles chemins au corps humain:

- 1) Particules d'aliment non-digérées d'une taille telle qu'elles ne peuvent pas traverser la paroi de l'intestin vers le système portal, donc elles restent à l'intérieur de l'intestin où elles subissent des processus anormaux de putréfaction, donnant lieu à des toxines qui sont absorbées à travers de la paroi de l'intestin et amenées à la circulation. En plus, la putréfaction de nourriture non-digérée à l'intestin produit la pathologie de dysbiose bactérienne et le syndrome d'hyperperméabilité intestinale, lesquels seront aussi étudiés dans les prochaines pages.
- 2) Particules d'aliment non-digérées mais d'une taille telle qu'elles peuvent traverser la paroi intestinale vers le système portal ou elles sont reconnues par le système immunologique comme étant des antigènes. Donc, pour autant elles activent les mécanismes de défense qui cherchent à les capturer et les détruire. Ces antigènes diétaires donnent lieu à la formation d'immunocomplexes, provoquant des cadres inflammatoires et d'autres pathologies immunologiques connexes qui peuvent être décrites à partir du phénomène connu comme Leucocytose Digestive. Ce qui est aussi décrit en suite.

4.1 DYSBIOSE BACTERIENNE

La relation du corps avec sa flore bactérienne intestinale est SYMBIOTIQUE; c'est-à-dire une association entre deux entités à bénéfices réciproques. Elie Metchnikoff – biologiste russe qui reçut le Prix Nobel de Médecine en 1908 – a popularisé l'idée de la « dys-symbiose » ou « dysbiose » en indiquant une condition dans laquelle la flore intestinale commençait à produire des effets adverses sur la santé d'un individu. Metchnikoff affirmait que les amines toxiques produites par la putréfaction des résidus alimentaires au lumen de l'intestin étaient la cause des maladies dégénératives.

La flore intestinale humaine est un complexe écosystème dans lequel coexistent plus de 100.000 billions de bactéries appartenant à plus de 500 espèces différentes (Bourlioux et al., 2012). Cette biote intestinale a des fonctions surprenantes et en fait, elle a été décrite comme un « organe métabolique » additionnel (Burcelin et al., 2013; Fava & Danese, 2011).

Le biote intestinal réside primordialement au côlon, où il peut trouver les nutriments dont il en a besoin. D'une manière logique, ses nutriments proviennent des aliments qui n'ont pas été totalement digérés et absorbés dans l'intestin grêle d'un individu. Essentiellement, il en existe deux types de processus microbiens à l'intérieur de l'intestin : fermentation des carbohydrates et fermentation des protéines - plus communément appelée putréfaction -.

On considère que les produits de la fermentation des carbohydrates sont bénéfiques ; en contrepartie les produits de la putréfaction peuvent être toxiques (Davis & Milner, 2009). La fermentation des carbohydrates produit des acides gras de courte chaîne (butyrate, acétate et propionate), lesquels peuvent être à la suite, métabolisés par les cellules pour obtenir de l'énergie. Par contre, les produits dérivés de la protéolyse peuvent compter des composées phénoliques, des amines, de l'ammoniac et des indoles, tous lesquels sont potentiellement toxiques pour l'organisme.

D'autres effets bénéfiques de la flore intestinale comprennent l'hydrolyse des lipides, la production de vitamines, l'absorption du fer et le métabolisme de xenobiotiques. La flore conforme aussi une espèce de barrière qui se constitue en un formidable obstacle pour l'invasion des pathogènes.

A ce point-ci, on doit souligner trois aspects importants du côlon et de la flore intestinale:

- 1) Le côlon, l'endroit où normalement réside la flore bactérienne est un canal de passage pour les matériaux de la digestion. Evolutivement, le côlon n'a pas été fait pour la rétention des résidus alimentaires et bien moins, comme une place pour la dégradation (putréfaction) des résidus.
- 2) La flore intestinale des humains modernes est la typique des primates omnivores (Ley et al., 2008); dans ce sens, la flore intestinale a eu une évolution à partir d'une diète plus chargée en fibre, conséquente avec une alimentation plus riche en fruits et végétaux (Eaton et al., 2010; Cordain et al., 2005). Le fait que la flore intestinale soit prédisposée à des processus d'assimilation de carbohydrates complexes incluant la fibre diététique, supporte cette caractéristique évolutive.
- 3) D'accord avec les fondements d'écologie microbienne, la flore intestinale correspond à un système qui achève un équilibre entre le nombre d'espèces et le nombre d'individus de chaque espèce en relation avec la disponibilité de nourriture et des conditions du milieu. Quand l'équilibre se perd, cela produit un changement du nombre d'espèces et du nombre d'individus à chaque espèce.

La présence accumulée de matériel non-digéré causé par la déficience d'enzymes au lumen du côlon implique des conditions anormales pour la flore intestinale qui cherche alors un nouveau état d'équilibre qu'on peut considérer pathologique. La dysbiose intestinale est définie alors comme un état de déséquilibre de l'écosystème bactérien de l'intestin, dans lequel apparaît une excessive croissance de certains microorganismes et perte d'autres (Petrof et al., 2013).

Actuellement, on reconnaît que le biote intestinal joue un rôle très important dans la fonction immunologique qui va plus loin de la santé intestinale, puisque ce biote est absolument nécessaire pour le développement idéal du système immunologique d'un individu, autant pour les mécanismes de l'immunité innée, comme de l'immunité adaptative. On considère que la flore intestinale maintient l'homéostasie du système immunologique d'un individu (Burcelin et al., 2013; Kosiewicz et al. 2011; Arrieta & Finlay, 2008).

En plus de l'impact négatif sur le système immunologique d'un individu, la dysbiose intestinale donne lieu à d'autres problèmes (Catanzaro & Green, 1997; Galland & Barrie, 1993):

1. L'intestin grêle est le principal canal pour l'absorption des nutriments. Cependant le métabolisme des bactéries dysbiotiques interfère avec ce processus. Les bactéries dysbiotiques préviennent l'absorption de la vitamine B12 en provoquant sa déficience avec un cadre conséquent d'anémie mégalo-blastique. Du fait, la vitamine B12 qui se perd à cause de la dysbiose peut être retrouvée dans les fèces des patients affectés avec de la dysbiose.

2. L'enzyme uréase produite par des bactéries dysbiotiques en présence de diètes riches en viande, hydrolyse l'urée en produisant de l'ammoniac. L'ammoniac augmente le pH des fèces. Alors, un pH relativement haut aux fèces est associé avec une prévalence de cancer du côlon.
3. La décarboxylation des acides aminés par des bactéries dysbiotiques produit des amines toxiques et vasoactives (histamine, octopamine, tyramine et tryptamine). Ces molécules sont absorbées vers la circulation portale, devant être désaminées par le foie. En cas de cirrhose sévère, ces amines arrivent à la circulation systémique et peuvent contribuer à l'encéphalopathie et l'hypotension par faille hépatique.
4. Les diètes riches en viande ont par conséquence une excessive production de tryptophanase bactérienne qui dégrade le tryptophane en produisant de phénols cancérigènes. Les concentrations à l'urine d'indole et d'indican – des produits de la dégradation du tryptophane- sont toujours élevées aux patients avec dysbiose. Cette pathologie en particulier est nommée Indicanuria. Elle est aussi la cause de toute une série de troubles physiologiques qui sont présentés à la Table No. 1.
5. D'autres enzymes bactériennes, comme la beta-glucuronidase, hydrolysent les estrogènes conjugués. La déconjugaison bactérienne augmente la recirculation entéro-hépatique des estrogènes. C'est-à-dire que la diète moderne a comme résultat une diminution des estrogènes aux fèces, tandis qu'on observe son augmentation au sang et à l'urine, possiblement favorisant l'occurrence du cancer du sein et de prostate.
6. La beta-glucuronidase et d'autres enzymes hydrolytiques bactériennes font aussi la déconjugaison des acides biliaires. Ces acides biliaires déconjugés sont toxiques pour la paroi du côlon et causent diarrhée. En plus, ces acides ainsi que ses métabolites sont soupçonneux d'être cancérigènes.
7. L'absorption des aminoacides peut être affectée, diminuant le contenu de protéines en sérum, mais augmentant le nitrogène fécal. Ces changements associés à la dysbiose contribuent à la dysfonction des cellules de la paroi intestinale, réduisant l'absorption de protéines et de carbohydrates.
8. Quelques bactéries dysbiotiques excrètent des protéases qui dégradent les enzymes digestives de l'individu, augmentant le problème de déficience d'enzymes et par suite, le problème d'une mauvaise digestion.
9. Tous les métabolites et toxines des bactéries dysbiotiques parviennent à irriter les parois de l'intestin. Quand le fonctionnement de la barrière intestinale est compromis, il y a une augmentation de la perméabilité aux antigènes, favorisant alors que les antigènes passent au système lymphatique et à la circulation. Le syndrome d'hyperperméabilité intestinale doit être donc, considéré comme une partie intégrale de quelque condition chronique pathologique.

Burcelin et al. (2013) font remarquer la relation entre le biote intestinal et les maladies métaboliques, particulièrement obésité, hyperglycémie, résistance à l'insuline, stéatohépatite, foie gras, diabète type 2 et finalement, l'endotoxémie métabolique.

Tabbaa et al. (2013) reportent une association entre dysbiosis et obésité, foie gras, diabète, syndrome métabolique, maladies cardiovasculaires et des problèmes parodontaux, en plus du syndrome du côlon irritable. Yang et al. (2013) reportent aussi l'association entre dysbiosis bactérienne et obésité.

Brown et al. (2012) reportent que la dysbiosis peut influencer la susceptibilité aux maladies chroniques intestinales comme la colite ulcéreuse, la maladie cœliaque, la maladie de Crohn, et le syndrome du côlon irritable, ainsi comme des maladies plus systémiques comme le syndrome métabolique, obésité et finalement, diabète type 1 et type 2.

TABLE No. 1. SYMPTOMES D'INDICANURIE (TOXEMIE INTESTINALE)

Adapté de Loomis HF(1999) "Enzymes: The Key to Health: The Fundamentals". 21ST Century Nutrition Publishing, Madison, Wisconsin, USA.

Peau – Poil – Ongles Dermatose Eczéma Psoriasis	Yeux – Nez – Oreilles Maladies des seins nasales Maladies de l'oreille moyenne et interne Irritation oculaire	Cardiovasculaire Tachycardie Arythmie cardiaque Migraines
Génito-Urinaire Odeur forte à l'urine	Bouche – Gorge Halitose Odeur corporelle	Système Respiratoire Asthme
Gastro-Intestinal Eructation et flatulence Constipation/diarrhée Maladie de Crohn Allergies alimentaires Odeur forte aux fèces Gastrite Acidité gastrique Hernie hiatale Inflammation du côlon Problèmes de la valvule iléo-caecale Mauvaise assimilation Perte de poids	Système Musculosquelettique Arthrite Douleur à la base de la colonne et sciatique Fibromyalgie et myosotis	Système Nerveux Dépression et mélancolie Désordres épileptiques Préoccupation excessive et anxiété Décoordination Irritabilité Insécurité Perte de concentration y mémoire Lenteur mentale ou apathie Schizophrénie ou sénilité Polynévrite sensorielle
	Système Endocrine Pathologie des seins Eclampsie Goitre (agrandissement de la Thyroïde)	

D'accord avec Galland & Barrie (1993), la dysbiose intestinale doit être considérée comme le mécanisme promoteur de la maladie en tous les individus ayant des troubles gastro-intestinaux chroniques, désordres inflammatoires et auto-immunes, intolérance et allergie aux aliments, cancer du côlon et du sein; mais aussi des symptômes inexplicables de fatigue, malnutrition et des troubles neuropsychiatriques.

Gracey (1971) reporte une association entre la dysbiose intestinale et la cholangite, stéatorrhée avec des altérations au métabolisme de sels biliaires, hypoprotéinémie, anémie pernicieuse, malabsorption de vitamine D et déficience de fer.

4.2 HYPERPERMEABILITE INTESTINALE

D'accord avec Galland (2013), l'altération de la perméabilité intestinale est un déterminant important à la pathogenèse de plusieurs maladies. L'hyperperméabilité donne lieu à un cercle vicieux, auquel la sensibilisation allergique, l'activation immune par endotoxémie, la dysfonction hépatique, l'insuffisance pancréatique et la malnutrition, toutes lesquelles de son côté, augmentent le dommage à la paroi intestinale en aggravant le diagnostic d'hyperperméabilité.

La fonctionnalité de la barrière intestinale joue un important rôle en empêchant la pénétration d'antigènes diétaires qu'on pourrait associer avec le développement d'infections secondaires et de septicémie, mais aussi avec l'initiation du syndrome de dysfonction organique multiple (Sun, 1998). Actuellement, on considère que l'hyperperméabilité intestinale est un facteur primordial en des individus affectés par sensibilité à des produits chimiques et/ou aliments, arthrite, asthme, douleurs de tête, problèmes digestifs et fatigue chronique. L'hyperperméabilité présente une corrélation assez étroite avec beaucoup des problèmes expérimentés par des patients qui ont une sévère invasion de *Candida albicans*, puisqu'on sait bien que la *Candida*, dans sa forme fongique et filamenteuse, « met des racines » au-dedans de la paroi intestinale en permettant que des molécules relativement grandes puissent passer vers la circulation portale. Si bien ces envahisseurs peuvent être des molécules alimentaires, bactéries ou toxines chimiques, le résultat de l'invasion sera toujours le même: une activation du système immunologique, une défense avec des anticorps et le début d'un processus immunologique avec des réactions antigène-anticorps suivi par inflammation.

Diverses études scientifiques font une corrélation entre l'hyperperméabilité intestinale et plusieurs maladies :

- Autisme (de Magistris et al., 2013 ; Lau et al., 2013)
- Maladie de Parkinson (Forsyth et al., 2011)
- Maladies chroniques du foie (Gatselis et al., 2012)
- Infections par *Helicobacter pylori* (Matysiak-Budnik et al., 2004; Heyman & Desjeux, 2000).
- Dermatite herpétiforme (Hall & Waldbauer, 1988).
- Syndrome de réponse inflammatoire systémique, intestin irritable, diabète type 1, allergies, asthme et autisme en patients pédiatriques (Liu et al., 2005).
- Inflammation intestinale et maladie coeliaque (Henderson et al., 2011; Bruewer et al., 2006; Heyman, 2001).

Galland (1993) reporte d'autres maladies cliniquement associées avec l'hyperperméabilité intestinale :

Entérocolite infectieuse	Hyperactivité infantile
Spondylarthropathie	Arthrite chronique
Eczéma	Psoriasis
Urticaire	SIDA, Infection avec VIH
Fibroses cystique	Insuffisance pancréatique
Multiples sensibilités à agent chimiques et aliments	Dysfonction hépatique
Néoplasies traitées avec des drogues cytotoxiques	Acné

De la même manière, les suivants symptômes sont associés avec le syndrome d'hyperperméabilité intestinale:

Fatigue et malaise	Arthralgies
Myalgies	Fièvres d'origine inconnue
Intolérance aux aliments	Douleur abdominale
Distension abdominale	Diarrhée
Taches sur la peau	Sensation de toxicité
Déficiences cognitives et de mémoire	Manque d'haleine
Faible tolérance à l'exercice physique	Endotoxémie

Ici, il est important de comprendre que le manque d'enzymes à la diète est l'origine d'une série de problèmes qui se déroulent « en cascade » ; en commençant par les changements de la flore intestinale dus à l'excessive présence de matériel non-digéré au canal intestinal. La dysbiose donne lieu à l'hyperperméabilité intestinale, laquelle a son tour produit une assimilation permanente et indiscriminée d'antigènes d'origine diétaire à travers de la paroi de l'intestin. Cette invasion d'antigènes diétaires peut être perçue comme une infection chronique de faible intensité, laquelle au long du temps réduit les ressources immunologique d'un individu.

L'emploi de probiotiques, sans au moins modifier les habitudes alimentaires, est une autre forme d'attaquer un symptôme ou un effet sans affecter l'origine du problème. Après une prise de probiotiques, le biote anormal cherchera encore son « équilibre pathologique » sur la base de la disponibilité de matériel pour putréfaction. La façon logique d'agir est d'éliminer la source d'aliment non-digéré qui s'accumule au canal intestinal de manière à que la flore intestinale puisse achever un équilibre symbiotique. Ça peut se faire en consommant des aliments crus ou avec des suppléments enzymatiques.

4.3 LEUCOCYTOSE DIGESTIVE

Aux lignes antérieures, on a décrit les problèmes qui se génèrent à cause de l'accumulation de résidus alimentaires non-digérés au canal intestinal, produisant des processus de putréfaction. Suivant ces lignes, on décrit les effets produits par des matériaux non-dégradés qui passent à travers de la paroi intestinale vers la circulation portale où ils sont reçus comme des antigènes par le système immunologique, activant par la suite, toute la série de mécanismes de défense et de nettoyage, incluant des cadres inflammatoires.

Déjà en 1897, Rudolph Virchow, considéré comme le fondateur de la pathologie cellulaire, décrivait le phénomène de la leucocytose digestive, lequel il considérait comme normal, puisqu'il avait observé que cette condition était identifiable dans tous les sujets après une ingestion d'aliments.

D'une manière aussi très curieuse, au Web de l'Encyclopédie Britannique (Merriam-Webster.com), on trouve cette définition de Leucocytose:

“ Un accroissement du numéro de cellules blanches a la circulation sanguine qui se produit normalement (après un repas) ou anormalement (après une infection)”.

Cette définition un peu surprenante, décrit la nourriture comme similaire a une infection ! On peut se demander en quel moment de l'histoire de l'humanité ce phénomène est devenu quelque chose de normal ? La nourriture et les infections produisent leucocytose ! Pourquoi est-ce que cette affirmation suprêmement illogique n'a jamais été analysée, discutée ou commentée ?

Es ce que nous savons tous que chaque fois que nous prenons un repas avec des aliments cuits ou très transformés, notre numéro de cellules blanches s'accroît pour lutter contre une « infection » ?

Le médecin Paul Kouchakoff reçu en 1945, le Prix Nobel en Médecine grâce à ses travaux sur la leucocytose digestive. Pendant les années de 1930, à l'Institut de Chimie Clinique en Lausanne, Suisse, Paul Kouchakoff développât une recherche qui lui permit de conclure que le corps humain reconnaît les aliments cuits comme des envahisseurs nocifs. Son travail publié sous le titre « L'Influence de l'Alimentation sur la Formule Sanguine de l'Homme » (Kouchakoff, 1937) démontrât que le phénomène de la leucocytose digestive, ainsi que les changes des pourcentages relatifs des cellules blanches, considéré comme un événement physiologique, est en réalité une MANIFESTATION PATOLOGIQUE qui se produit comme conséquence de l'ingestion d'aliments cuits et soumis à quelque procédé. Néanmoins, il est très important de reporter que Kouchakoff a aussi pu conclure que quand on mange des aliments crus, ceux-ci ne produisent pas la leucocytose digestive et que si l'on mange des aliments crus avant de manger des aliments cuits, de la même manière on n'observe pas le phénomène de leucocytose digestive.

En 1979, Paganelli et al. reportent la présence d'immunocomplexes au sérum après l'ingestion d'aliment, même aux sujets sains qu'en des sujets affectés par allergie alimentaire. Plus tard, Husby (2000) reporte que la présence de petites quantités d'antigènes diétaires à la circulation apparaît comme un événement physiologique. La réaction du système immunitaire adaptatif vers les antigènes diétaires induisant la formation de cellules productrices d'anticorps apparaîtrait comme un phénomène

normal localisé à l'intestin et à la circulation. Il indiquât aussi que la réponse immunologique se réduit avec l'âge de l'individu et que cette réponse est limitée en des sujets considérés sains. Alors d'une autre recherche a 1988, Husby reportât que les antigènes diétaires peuvent être détectés au sérum jusqu'à 48 heures après l'ingestion d'aliment.

Multiplés références signalent qu'un excès d'antigènes diétaires a la circulation aurait une corrélation avec plusieurs maladies de type chronique, entre elles l'obésité, un sujet de la majeure importance qui sera traité dans un chapitre pour appart.

Ce fut le pédiatre viennois Clemens von Pirquet (1874-1929) qui introduit le concept de que les complexes antigène-anticorps pourraient causer des maladies. Après avoir étudié les maladies du sérum aux humains, il a proposé que l'interaction des antigènes au sérum avec des anticorps du hôte a la circulation donnait comme résultat la formation de facteurs toxiques, lesquels pouvaient être responsables des lésions caractéristiques de cette pathologie.

D'accord avec Espinoza (1983), le mécanisme du dommage tissulaire produit par des immunocomplexes, commence avec la formation de certains complexes solubles antigène-anticorps en présence d'un excès d'antigènes. Ces complexes solubles se transportent librement à travers le système circulatoire et s'ils ne sont pas éliminés par le système réticuloendothélial (système formé par un groupe de cellules ayant la fonction de capturer des particules inertes qui circulent par l'organisme), ils précipitent sur la paroi des vaisseaux sanguins ou des tissus autour du corps. Après la déposition de ces immunocomplexes, d'autres mécanismes immunologiques sont activés pour appeler la présence de leucocytes cherchant l'élimination du complexe. Ces leucocytes infiltrent les vaisseaux ou les tissus et excrètent des enzymes lysosomales, lesquelles inévitablement produisent un cadre inflammatoire du tissu voisin.

Les références suivantes indiquent que la présence des antigènes diétaires liés à des anticorps, c'est-à-dire en formant des immunocomplexes, peut avoir un rôle à l'étiologie de plusieurs maladies :

Des données du Centre de Control et Prévention des Maladies du Gouvernement des Etats Unis reportent que quelques 50 millions d'adultes présentent quelque type de condition arthritique, arthrite rhumatoïde, goutte, lupus ou fibromyalgie. Un de chaque cinq adultes reporte un diagnostic d'arthrite. Aussi, 50 % des adultes de 65 ans ou plus vieux reportent un diagnostic d'arthrite.

L'arthrite rhumatoïde montre une étroite relation avec la présence d'antigènes diétaires et avec la formation d'immunocomplexes qui se déposent au lieu de la lésion arthritique, selon l'évidence des études de Hvatum et al. (2006), Hafström et al. (2001) y Kjeldsen-Kragh et al. (1995).

Les lésions tissulaires en lupus érythémateux correspondent aussi à la déposition d'immunocomplexes formés par des antigènes d'origine diétaire liés à immunoglobulines type A (Akadegawa et al., 2005; Carr et al., 1987).

Goebel et al. (2008) et Othmana et al. (2008) reportent la présence d'hyperperméabilité intestinale à des patients affectés avec fibromyalgie.

Faisant référence à la goutte, l'association entre ce type d'arthrite et la diète est hautement reconnue (Torralba et al., 2012). L'intense réaction caractéristique de la goutte apparait comme une réponse à la déposition tissulaire de cristaux d'urate mono-sodique (Cronstein & Terkeltaub, 2006; Martinon et al., 2006).

Aux Etats Unis, le diabète affecte un 8.3 % de la population (donnée du Département de la Santé des Etats Unis). C'est à dire qu'un de chaque dix américains est diagnostiqué avec du diabète. Li et al. (2010), Vaarala (2008) et Carratu et al. (1999) reportent qu'une défectuosité de la perméabilité intestinale (spécialement au antigène diétair mannitol) précède l'apparition du diabète tipe 1 et que ceci pourrait être un facteur pour sa pathogenèses. Le diabète type 1 est reconnu comme une maladie auto-immune et étant associé à la maladie coeliaque.

4.4 TRANSLOCATION BACTERIENNE

En continuant avec le cours de cette présentation, on a vu comment les aliments dépourvus d'enzymes causent putréfaction à l'intestin, en conséquence apparait le syndrome d'hyperperméabilité intestinale, donnant passage indiscriminé de matériaux de l'intestin vers la circulation. Les matériaux qui traversent la paroi intestinale sont vus comme des antigènes et peuvent être molécules non-dégradés d'aliment, toxines bactériennes ou même, bactéries d'origine intestinal. Le phénomène du passage de bactéries intestinales vers la circulation a travers d'un intestin endommagé a été appelé « translocation bactérienne ».

Vaishnavi (2013) défini la translocation bactérienne comme l'invasion de bactéries intestinales à travers de la paroi intestinale vers des tissus qui sont normalement stériles et aussi vers d'autres organes. Quelques fois, ce ne sont pas des bactéries, mais de composés du type inflammatoire qui sont les responsables de symptômes cliniques comme le Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique. La translocation bactérienne peut être un phénomène normal qui apparait éventuellement chez des individus sains, sans pour autant provoquer des conséquences pathologiques. Mais quand le système immunitaire est attaqué extensivement, celui-ci collapse en produisant des complications septiques en différents organes du corps.

D'accord avec Van Leeuwen et al. (1994), les endotoxines correspondent à des constituants lypolysaccharides de la membrane extérieure des bactéries Gram-négatives. Ces endotoxines sont la principale cause de choc septique en cas d'infections avec des bactéries Gram-négatives. Néanmoins, ces toxines présentent d'autres effets négatifs sur un individu: a) induction de la coagulation intravasculaire ; b) désordres hémodynamiques produisant hypotension ; c) troubles métaboliques ; d) dommage à l'endothélium vasculaire ; et e) cholestases. En plus, quand on trouve le diagnostic d'endotoxémie systémique, ces toxines produisent la suppression de l'immunité cellulaire et un incrément de la dégradation de protéine musculaire.

Le composant de polysaccharide aux molécules bactériennes de lypolysaccharides détient un rôle important sur la colonisation intestinale des bactéries Gram-négatives. Dans un intestin normal, des fragments de la membrane extérieure de ces bactéries son normalement exposés pendant la réplication cellulaire, et en ensemble avec ses endotoxines, elles sont présentes en grandes quantités sans effets négatifs. C'est-à-dire, l'endotoxémie d'origine intestinale a la vaine porte, causée par des petites quantités d'antigènes, est considérée comme un phénomène physiologique normal. Dans un individu sain, cette endotoxémie de faible intensité est rapidement éliminée par les cellules du système réticuloendothélial, tel qu'il a été décrit auparavant.

En 2011, un groupe d'études de L'Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires en Toulouse, France (Amar et al., 2011) a déterminé que certaines bactéries présentes en des tissus humains avaient

une relation avec l'apparition de cadres diabétiques (diabète type 2). Plus tard, comme une continuation du même étude (Amar et al., 2013), le groupe de chercheurs a trouvé que la même cause (bactéries présentes sur des tissus normalement stériles) avait une relation avec l'apparition de troubles cardiovasculaires.

Maes et al. (2012) reportent translocation bactérienne chez des patients affectés avec dépression chronique. En plus, Maes & Leunis (2008) reportent la translocation d'antigènes d'origine bactérienne – lypolysaccharides de bactéries Gram-négatives – à des patients affectés avec du Syndrome de Fatigue Chronique.

Wiedermann et al. (1999) reportent que l'endotoxémie produite par des toxines bactériennes, se constitue en un risque assez fort pour le développement de l'athérosclérose à des sujets avec des infections bactériennes chroniques ou récurrentes.

4.5 ENDOTOXEMIE SYSTEMIQUE

Au "The American Heritage® Medical Dictionary" apparaît la suivante définition d'endotoxémie:

"Présence d'endotoxines au sang, lesquelles si proviennent de bactéries gram-négatives avec forme de bacilles, peuvent causer des hémorragies, nécroses des reins et choc".

L'endotoxémie systémique donne lieu à un cadre inflammatoire qui commence par un dommage au tissu ou bien, par la présence de molécules pathogènes présentes dans des microorganismes envahisseurs, comme le sont les lypolysaccharides, peptidoglycanes et acides nucléiques (Andreasen et al., 2008).

Selon Naviaux (2013), l'endotoxémie systémique et son cadre clinique d'inflammation montre une relation avec la pathogenèse de plusieurs désordres et maladies : autisme, trouble de déficit d'attention avec hyperactivité ; asthme ; syndrome de sensibilité au gluten, à d'autres aliments et à des substances chimiques ; emphysème ; syndrome de Gilles de la Tourette ; trouble bipolaire ; schizophrénie ; désordre de stress post-traumatique ; encéphalopathie traumatique chronique ; épilepsie ; idées suicides ; diabète ; maladies du cœur, du foie et des reins ; cancer ; maladie d'Alzheimer et de Parkinson ; et d'autres maladies auto-immunes comme le lupus, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose multiple et la cholangite sclérosante primitive.

La relation entre endotoxémie et plusieurs désordres psychiatriques est aussi soulignée par d'autres chercheurs:

- | | |
|-----------------------|---|
| - Autisme | (Careaga et al., 2010; Cohly & Panja, 2005) |
| - Maladie d'Alzheimer | (Kamal et al., 2013; Andreasen et al., 2008). |
| - Schizophrénie | (Zakharyan & Boyajyan, 2013) |
| - Trouble bipolaire | (Nousen et al., 2013; Goldstein et al., 2009) |
| - Syndrome de Down | (Ordoñez et al., 2012) |

Les suivantes études soulignent la présence d'inflammation systémique en cas de cancer : Josephs et al. (2013); Impellizzeri & Cuzzocrea (2013); Li et al. (2013); Rogler (2013); Lodh et al. (2012).

L'endotoxémie a aussi une relation avec les suivantes pathologies:

- Obésité et résistance à l'insuline (Carvalho & Saad, 2013; Esteve et al., 2011; Cani & Delzenne, 2009).
- Syndrome métabolique (Blesso et al., 2013; Gu et al., 2013).
- Hypertension (Gu et al., 2013; Morillas et al., 2012; Kim et al., 2008).
- Diabète type 2 (Blesso et al., 2013 ; Kamal et al., 2013).
- Athérosclérose (Kamal et al., 2013; Andreasen et al., 2008). En fait, Dessi et al. (2013) indiquent que l'athérosclérose est principalement une maladie chronique inflammatoire de faible degré dans les parois des vaisseaux sanguins.
- Maladie chronique du foie et urémie (Glorieux et al., 2009; Oko et al., 2006).

4.6 STRESS OXYDANT

Au texte précédent, on a défini l'inflammation chronique comme une condition pathologique caractérisée par une réponse inflammatoire continue avec endommagement des tissus. Maintenant, il est important de souligner que ce type de processus inflammatoire produit un cadre de stress oxydant et réduit la capacité antioxydante des cellules. Les radicaux libres (oxydants) qui se produisent en excès réagissent avec les acides gras et les protéines des membranes cellulaires en produisant un dommage permanent. Encore plus, les radicaux libres produisent des mutations avec dégât au ADN, étant pour autant un facteur de prédisposition vers des pathologies du cancer et du vieillissement (Khansari et al., 2009).

Les processus oxydants sont des phénomènes normaux au long de la vie et de la régénération des cellules. Beaucoup des fonctions immunologiques telles que l'apoptose, la nécrose et la phagocytose se développent à travers de molécules réactives d'oxygène, lesquelles une fois fait son travail, sont sélectivement neutralisées par le système antioxydant du corps. Il est important de faire emphase sur le fait que le système antioxydant est principalement conformé par des enzymes antioxydantes endogènes.

Dans ce sens, il doit avoir un équilibre entre la capacité oxydante et la capacité antioxydante dans chaque cellule. La présence d'un déséquilibre quelconque à ce système peut produire des complications plus graves dans les cellules et les tissus. C'est-à-dire, un haut niveau d'antioxydants interfère avec les processus oxydants qui sont courants à l'intérieur de la cellule. Un niveau très bas d'antioxydants par contre, produit une haute présence de métabolites réactifs appelés « espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) peut provenir de trois sources (Noori, 2012):

- a) Sources endogènes: produits des processus métaboliques importants qui se déroulent d'une manière continue à notre organisme, comme par exemple des réactions du système cytochrome P 450 ou du processus de transport d'électrons dans la mitochondrie.
- b) Sources exogènes: résidus industriels, fumée du tabac, ionisation radioactive, ozone, infections virales et bactériennes.
- c) Sources pathologiques: radiation, activation du système immune, inflammation, ischémie, cancer du type infectieux et finalement, métabolisme de xenobiotiques.

Essentiellement, toutes les maladies qui impliquent hyperperméabilité intestinale, translocation bactérienne et inflammation chronique, comprennent aussi la diminution de la capacité antioxydante de l'organisme et pour autant, un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Lushchak & Gospodaryov (2012) décrivent la participation des ROS dans plusieurs pathologies qui ont une relation avec des maladies cardiovasculaires, athérosclérose, hypertension, diabète mellites, désordres de la reproduction et grossesse, maladie de Parkinson, maladies auto-immunes et cancérologie.

Lobo et al. (2010) incluent les suivantes pathologies dans lesquelles le stress oxydant a un rôle important : athérosclérose, conditions inflammatoires, quelques types de cancer et le processus de vieillissement. En plus, ils reportent que le stress oxydant contribue négativement dans toutes les maladies du type inflammatoire comme le cas d'arthrite, vasculite, glomérulonéphrite, lupus érythémateux ; en des maladies du cœur ; en hémochromatose ; en syndrome d'immunodéficience acquise ; en emphysème ; en transplant d'organes ; en ulcères gastriques ; en hypertension ; et en désordres neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer et de Parkinson.

Singh (2006) fait une relation du rôle du stress oxydant avec des maladies auto-immunes ; maladies cardiovasculaires ; résistance à l'insuline ; colite ulcéreuse ; maladies neurodégénératives ; maladies de l'appareil respiratoire ; problèmes de stérilité ; syndrome de Down ; infection à VIH et finalement ; cancérologie.

On constate l'existence de stress oxydant à plusieurs maladies du type neurologique et cela est très important puisque le soulagement des symptômes peut être mieux fait avec des aliments riches en substances antioxydantes qu'avec des drogues pharmacologiques :

- Alzheimer, Parkinson et spectre de l'autisme (Al-Ayadhi, 2012; Jóhannesson et al., 2003)
- Trouble bipolaire (Steckert et al., 2010; Andreazza et al., 2008)
- Trouble du déficit de l'attention (Bulut et al., 2013; Ceylan et al., 2012)

Il est important de souligner l'existence de plusieurs rapports indiquant un cadre de stress oxydant systémique au syndrome de Down, une maladie qui particulièrement est considérée comme du type génétique (Garlet et al., 2013; Pagano & Castello, 2012; Perluigi & Butterfield, 2012). Le sujet du Syndrome de Down sera traité dans un chapitre pour apart.

BIBLIOGRAPHIE

- Akadeagawa K, Ishikawa S, Sato T, Suzuki J, Yurino H, Kitabatake M, Ito T, Kuriyama T, Matsushima K. (2005); "Breakdown of mucosal immunity in the gut and resultant systemic sensitization by oral antigens in a murine model for systemic lupus erythematosus"; J Immunol.; 174(9):5499-506.
- Al-Ayadhi LY (2012); "Relationship between Sonic Hedgehog Protein, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorders"; Neurochem Res.; 37(2):394-400.
- Amar J, Lange C, Payros G, Garret C, Chabo C, Lantieri O, et al.(2013); "Blood microbiota dysbiosis is associated with the onset of cardiovascular events in a large general population: the D.E.S.I.R. Study. PLoS One.; 11:e54461.
- Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, et al. (2011) D.E.S.I.R. Study Group. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. Diabetologia 54: 3055–3061.

- Andreasen AS, Krabbe KS, Krogh-Madsen R, Taudorf S, Pedersen BK, Møller K (2008); "Human Endotoxemia as a Model of Systemic Inflammation"; *Current Medicinal Chemistry*; 15, 1697-1705.
- Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN (2008); "Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis"; *Affect Disord.*; 111(2-3):135-44.
- Arrieta M-C and Finlay BB (2008); "The comensal microbiota drives immune homeostasis", *Frontiers in Immunology*"; 3:33; 1-6.
- Blesso CN, Andersen CJ, Barona J, Volk B, Volek JS, Fernandez ML. (2013); "Effects of carbohydrate restriction and dietary cholesterol provided by eggs on clinical risk factors in metabolic syndrome". *J Clin Lipidol.*; 7(5):463-471.
- Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, and Braesco V (2003); "The intestine and its microflora are partners for the protection of the host"; *Am J Clin Nutr*; 78:675-83.
- Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL (2012); "Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease"; *Nutrients*; 4, 1095-1119.
- Bruewer M, Samarin S, Nusrat A. (2006); "Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex. *Ann N Y Acad Sci*; 1072:242-52.
- Bulut M, Selek S, Bez Y, Cemal Kaya M, Gunes M, Karababa F, Celik H, Asuman Savas H (2013); "Lipid peroxidation markers in adult attention deficit hyperactivity disorder: New findings for oxidative stress". *Psychiatry Res.* pii: S0165-1781(13)00099-1. [Epub ahead of print].
- Burcelin R, Serino M, Chabo C, Garidou L, Pomié C, Courtney M, Amar J, Bouloumié A. (2013); "Metagenome and metabolism: the tissue microbiota hypothesis"; *Diabetes Obes Metab.*; 15 Suppl 3:61-70.
- Cani PD, Delzenne NM (2009); "The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease"; *Curr Pharm Des.*; 15(13):1546-58. Review.
- Careaga M, Van de Water J, Ashwood P (2010); "Immune dysfunction in autism: a pathway to treatment". *Neurotherapeutics*; 7(3):283-92.
- Carr RI, Tilley D, Forsyth S, Sadi D (1987); "Abnormalities of Oral Tolerance in NZB/W Female Mice: Relationship of Antibodies to Dietary Antigens in Human Systemic Lupus Erythematosus"; *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Volume 216 A, 1987, pp 751-757.
- Carratù R, Secondulfo M, de Magistris L, Iafusco D, Urio A, Carbone MG, Pontoni G, Carteni M, Prisco F (1999); "Altered intestinal permeability to mannitol in diabetes mellitus type I"; *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*; 28(3):264-9.
- Carvalho BM, Saad MJ (2013); "Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance"; *Mediators Inflamm.*; 2013: 986734.
- Catanzaro, J. A. & L. Green (1997), "Microbial Ecology and Dysbiosis in Human Medicine", *Alt Med Rev*; 2(3):202-209.
- Ceylan MF, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M (2012); "Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder". *Psychiatry Clin Neurosci.*; 66(3):220-6.
- Cohly HH, Panja A. (2005); "Immunological findings in autism"; *Int Rev Neurobiol.*; 71:317-41. Review.
- Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J. (2005); "Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century"; *Am J Clin Nutr.*; 81(2):341-54.
- Cronstein BN, Terkeltaub R (2006); "The inflammatory process of gout and its treatment"; *Arthritis Res Ther.*; 8(Suppl 1): S3.
- Davis CD, Milner JA (2009); "Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention"; *J Nutr Biochem.*; 20(10): 743-752.
- de Magistris L, Picardi A, Siniscalco D, Riccio MP, Sapone A, Cariello R, Abbadessa S, Medici N, Lammers KM, Schiraldi C, Iardino P, Marotta R, Tolone C, Fasano A, Pascotto A, Bravaccio C. (2013); "Antibodies against Food Antigens in Patients with Autistic Spectrum Disorders *Biomed Res Int.*; 2013:729349.
- Dessi M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V, Addessi E, Di Daniele N. (2013); "Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids". *ISRN Inflamm.*; 2013:191823. Review.
- Eaton SB, Konner MJ, Cordain L. (2010); "Diet-dependent acid load, Paleolithic [corrected] nutrition, and evolutionary health promotion"; *Am J Clin Nutr.*; 91(2):295-7.
- Espinoza, L. R. (1983); "Assays for Circulating Immune Complexes", en Espinoza, L. R. & C. K. Osterland (Eds): *Circulating Immune Complexes: Their Clinical Significance*, Futura Publishing Company, Inc., New York, USA.
- Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. (2011); "Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance?"; *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*; 14(5):483-90.
- Fava F, Danese S. (2011); "Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe?"; *World J Gastroenterol*; 17(5): 557-566.

- Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, Estes JD, Dodiya HB, Keshavarzian A. (2011); "Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease". *PLoS One*. 2011;6(12):e28032.
- Galland, L. (1993); *Leaky Gut Syndromes: Breaking the vicious cycle*.
http://www.healthy.net/Health/Article/Leaky_Gut_Syndromes_Breaking_the_Vicious_Cycle/425/3
- Galland, L. and S. Barrie (1993); *Intestinal dysbiosis and the causes of disease*. *J. Advancement Med.*, 1993. 6: p. 67-82.
- Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros GD, Pereira LC, Moreira EA, Dalmarco EM, Dalmarco JB, Wilhelm Filho D (2013); "Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome"; *Life Sci.*; 93(16):558-563.
- Gatselis NK, Zachou K, Norman GL, Tzellas G, Speletas M, Gabeta S, Germanis A, Koukoulis GK, Dalekos GN. (2012); "IgA antibodies against deamidated gliadin peptides in patients with chronic liver diseases"; *Clin Chim Acta.*; 413(19-20):1683-8.
- Glorieux G, Cohen G, Jankowski J, Vanholder R. (2009); "Platelet/Leukocyte activation, inflammation, and uremia"; *Semin Dial.*; 22(4):423-7.
- Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H, Sprotte G "Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome". *Rheumatology* (2008) 47 (8): 1223-1227.
- Gracey M. (1971); "Intestinal absorption in the 'contaminated small-bowel syndrome'"; *Gut*, 12, 403-410.
- Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS (2009); "Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature". *J Clin Psychiatry.*; 70(8):1078-90.
- Gu P, Jiang W, Lu B, Shi Z (2013); "Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients"; *Clin Exp Hypertens.*; Epub Ahead of print.
- Hafström I, Ringertz B, Spångberg A, von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, Rönnelid J, Laasonen L, Klareskog L.(2001); "A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens". *Rheumatology (Oxford).*; 40(10):1175-9.
- Hall RP, Waldbauer GV. (1988); "Characterization of the mucosal immune response to dietary antigens in patients with dermatitis herpetiformis"; *J Invest Dermatol.*; 90(5):658-63.
- Hvatum M, Kanerud L, Hällgren R, Brandtzaeg P (2006); "The gut-joint axis: cross reactive food antibodies in rheumatoid arthritis"; *Gut.*; 55(9):1240-7.
- Henderson P, van Limbergen JE, Schwarze J, Wilson DC. (2011) ; "Function of the intestinal epithelium and its dysregulation in inflammatory bowel disease"; *Inflamm Bowel Dis.*; 17(1):382-95.
- Heyman M. (2001); "Symposium on 'dietary influences on mucosal immunity'. How dietary antigens access the mucosal immune system. *Proc Nutr Soc.*; 60(4):419-26.
- Heyman M, Desjeux JF.(2000); "Cytokine-induced alteration of the epithelial barrier to food antigens in disease"; *Ann N Y Acad Sci.*; 915:304-11.
- Husby S (2000); "Normal immune responses to ingested foods"; *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*; 30 Suppl:S13-9. Review.
- Husby S (1998); "Dietary antigens: uptake and humoral immunity in man"; *APMIS Suppl*. 1988;1:1-40. Review.
- Impellizzeri D, Cuzzocrea S.(2013); "Targeting selectins for the treatment of inflammatory diseases"; *Expert Opin Ther Targets*. [Epub ahead of print].
- Jóhannesson T, Kristinsson J, Snædal J (2003); "Neurodegenerative diseases, antioxidative enzymes and copper. A review of experimental research". *Laeknabladid.*; 89(9):659-671.
- Josephs DH, Spicer JF, Corrigan CJ, Gould HJ, Karagiannis SN (2013); "Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer". *Clin Exp Allergy.*; 43(10):1110-23.
- Kamal MA, Shahida K, Gan SW, Firoz CK, Khan A, Abuzenadah A, Kamal W, Aliev G, Reale M. (2013); "Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The Link to Tyrosine Hydroxylase and Probable Nutritional Strategies". *CNS Neurol Disord Drug Targets*. [Epub ahead of print].
- Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M (2009); "Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer". *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.*; 3(1):73-80. Review
- Kim KI, Lee JH, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chung WY, Chae IH, Choi DJ, Park KU, Kim CH. (2008); "Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients". *Circ J.*; 72(2):293-8.
- Kjeldsen-Kragh J, Hvatum M, Haugen M, Førre O, Scott H. (1995); "Antibodies against dietary antigens in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one-year vegetarian diet". *Clin Exp Rheumatol.*; 13(2):167-72.
- Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Alard P (2011); "Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship"; *Front. Microbio.* 2:180.

- Kouchakoff P. (1937); "The Influence of Food Cooking on the Blood Formula of Man"; Proceedings: First International Congress of Microbiology, Paris 1930. Translation by Lee Foundation for Nutritional Research, Milwaukee 1, Wisconsin.
- Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, Kosofsky BE, Higgins JJ, Rajadhyaksha AM, Alaedini A. (2013); "Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism". *PLoS One.*; 8(6):e66155.
- Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JL.(2008); "Evolution of mammals and their gut microbes", *Science*; 320 (5883):1647-51.
- Li N, Hatch M, Wasserfall CH, Douglas-Escobar M, Atkinson MA, Schatz DA, Neu J. (2010); "Butyrate and type 1 diabetes mellitus: can we fix the intestinal leak?"; *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*; 51(4):414-7.
- Li Y, Zhang J, Ma H. (2013); "Chronic inflammation and gallbladder cancer"; *Cancer Lett.*; doi:pii: S0304-3835(13)00609-5. 10.1016/j.canlet.2013.08.034. [Epub ahead of print]
- Liu Z, Li N, Neu J. (2005); "Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases"; *Acta Paediatr.*;94(4):386-93.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N (2010); "Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health"; *Pharmacogn Rev.*; 4(8): 118–126.
- Lodh M, Goswami B, Gupta N, Patra SK, Saxena A (2012); "Assessment of Oxidative Stress and Inflammatory Process in Patients of Multiple Myeloma". *Indian J Clin Biochem.*; 27(4):410-413.
- Loomis, H. F. (2005); "Enzymes: The Key to Health, Vol. 1 (The Fundamentals)"; Publisher: Grote Pub (August 2005). USA.
- Lushchak VI, Gospodaryov DV(Eds)(2012); ""Oxidative Stress and Diseases"; InTech, 610 p. Oxidative Stress and Diseases
- Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M (2012); "Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut"; *J Affect Disord.*; 141(1):55-62.
- Maes M, Leunis JC. (2008); "Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effects of age, duration of illness and the translocation of LPS from gram-negative bacteria". *Neuro Endocrinol Lett.*; 29(6):902-10.
- Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J (2006); "Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome"; *Nature*; 440:237–241.
- Matysiak-Budnik T, Coffin B, Lavergne-Slove A, Sabate JM, Mégraud F, Heyman M. (2004); "Helicobacter pylori increases the epithelial permeability to a food antigen in human gastric biopsies". *Am J Gastroenterol*; 99(2):225-32.
- Morillas P, de Andrade H, Castillo J, Quiles J, Bertomeu-González V, Cordero A, Tarazón E, Roselló E, Portolés M, Rivera M, Bertomeu-Martínez V. (2012); "Inflammation and apoptosis in hypertension. Relevance of the extent of target organ damage"; *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).*;65(9):819-25.
- Noori S (2012) An Overview of Oxidative Stress and Antioxidant Defensive System. 1:413. doi:10.4172/scientificreports. 413
- Oko A, Pawlaczyk K, Czekalski S.(2006); "Uraemic toxins and cardiovascular diseases"; *Przegl Lek.*; 62 Suppl 2:7-10. Review.
- Ordoñez FJ, Fornieles-Gonzalez G, Rosety MA, Rosety I, Díaz A, Rosety-Rodríguez M. (2012); "Anti-Inflammatory Effect of Exercise, Via Reduced Leptin Levels, in Obese Women with Down Syndrome". *Int J Sports Physiol Perform.* 2012 Nov 19. [Epub ahead of print].
- Othmana M, Aguero R, Lin, HC (2008); "Alterations in intestinal microbial flora and human disease"; *Current Opinion in Gastroenterology*; 24:11–16.
- Pagano G, Castello G (2012); "Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome". *Adv Exp Med Biol.*; 724:291-9.
- Perluigi M, Butterfield DA (2012); "Oxidative Stress and Down Syndrome: A Route toward Alzheimer-Like Dementia"; *Curr Gerontol Geriatr Res.*; 2012:724904.
- Petrof E.O., Claud E.C., G.B. Gloor G.B. and Allen-Vercoe E. (2013); "Microbial ecosystems therapeutics: a new paradigm in medicine?"; *Beneficial Microbes*, March 2013; 4(1): 53-65 Wageningen Academic Publishers.
- Rogler G.(2013); "Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer"; *Cancer Lett.*; doi:pii: S0304-3835(13)00552-1. 10.1016/j.canlet.2013.07.032. [Epub ahead of print]
- Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J (2010); "Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder"; *Neurochem Res.*; 35(9):1295-301.
- Singh KK (Ed)(2006); "Oxidative Stress, Disease and Cancer"; Imperial College Press, UK; 1104 pp.
- Tabbaa M, Golubic M, Roizen MF and Bernstein AM (2013); "Docosahexaenoic Acid, Inflammation, and Bacterial Dysbiosis in Relation to Periodontal Disease, Inflammatory Bowel Disease, and the Metabolic Syndrome"; *Nutrients*, 5, 3299-3310.

- Torralba KD, De Jesus E, Rachabattula S. (2012); "The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *Int J Rheum Dis.* 2012 Dec;15(6):499-506.
- Vaarala O. (2008); "Leaking gut in type 1 diabetes"; *Curr Opin Gastroenterol.*; 24(6):701-6.
- Vaishnavi C. (2013); "Translocation of gut flora and its role in sepsis"; *Indian J Med Microbiol.*; 31(4):334-42.
- Van Leeuwen PA, Boermeester MA, Houdijk AP, Ferwerda CC, Cuesta MA, Meyer S, Wesdorp RI. (1994); "Clinical significance of translocation". *Gut*; 35(1 Suppl):S28-34. Review.
- Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G. (2012); "Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance)"; *J Clin Gastroenterol.*; 46(8):680-5.
- Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F, Willeit J. (1999); "Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study". *J Am Coll Cardiol.*; 34(7):1975-81.
- Yang J, Keshavarzian A, Rose DJ. (2013); "Impact of dietary fiber fermentation from cereal grains on metabolite production by the fecal microbiota from normal weight and obese individuals"; *J Med Food.* 2013 Sep;16(9):862-7.
- Zakharyan R, Boyajyan A. (2013); "Inflammatory cytokine network in schizophrenia"; *World J Biol Psychiatry.* [Epub ahead of print].

5 DEFICIENCE D'ENZYMES METABOLIQUES

La déficience d'enzymes dans la diète ne reste pas seulement avec les conséquences décrites au chapitre antérieur, comme dysbiose intestinale, syndrome d'hyperperméabilité intestinale, leucocytose digestive, translocation bactérienne, endotoxémie systémique et stress oxydant ; puisque de manière similaire a une spirale descendante, on observe aussi l'épuisement des enzymes métaboliques.

Si physiologiquement, nous sommes ce que nous mangeons, il est logique de penser que le processus de la nutrition doit être une fonction de première importance pour le corps. Dans ce sens, s'il y a une déficience d'enzymes aux aliments, on doit considérer que le corps traitera d'employer les recours nécessaires pour corriger cette situation carencielle. Le premier organe qui est affecté par le déficit d'enzymes diétaires est le pancréas, car en première instance, c'est cet organe qui doit corriger la situation carencielle en produisant plus d'enzymes digestives que celles qui seraient produites sous conditions de nourriture « saine ».

La digestion des macronutriments est un prérequis pour son absorption. Cette digestion est accomplie principalement via hydrolyse enzymatique. Par un autre côté, le pancréas est l'organe essentiel qui régule la digestion et l'absorption des aliments, en travaillant de près avec d'autres organes. Dans ce contexte, les enzymes produites par le pancréas, particulièrement lipase, amylase, trypsine et chymotrypsine jouent un rôle très important, en ensemble avec d'autres enzymes produites à la paroi intestinale et d'autres sources extra-pancréatiques. En fait, la digestion des carbohydrates et des protéines est achevée partiellement avec des enzymes présentes à la salive (amylase), à l'estomac (pepsine) et au mucus de l'intestin grêle (peptidases et saccharidases). Néanmoins, la digestion des graisses dépend principalement de la lipase pancréatique (Mössner & Keim, 2011).

D'accord avec Saunders & Wormsley (1975), le principal résultat d'une maladie pancréatique est que le pancréas sécrète une quantité réduite d'enzymes hydrolytiques vers le duodénum en réponse à des stimulants alimentaires. Malgré ça, la capacité de réserve du pancréas est telle qu'une digestion inadéquate des graisses, protéines et amidons est seulement détectable jusqu'à que la sécrétion de lipase, trypsine et amylase atteint moins d'un 10 % de sa production normale en comparaison avec des sujets sains. Quand la capacité de synthétiser des enzymes pancréatiques est compromise, il se produit un cadre de mauvaise digestion et la possibilité du développement de plusieurs types de maladies conséquentes.

L'important rôle des enzymes pancréatiques s'évidence plus clairement quand il y en a un déficit de celles-ci, comme dans les cas de malabsorption conséquente avec des cadres de pancréatite chronique.

D'accord avec Keller & Laver (2005); la présence de nourriture à l'estomac induit la production des enzymes pancréatiques, lesquelles sont déchargées au duodénum. La production maximale de ces enzymes s'achève entre 30 à 60 minutes après la digestion et diminue pendant une période de 3-4 heures. Le degré et la durée de la réponse enzymatique viennent déterminés par le contenu calorique, la composition des nutriments et les propriétés physiques de l'aliment. Par exemple, l'ingestion chronique d'une diète haute en graisses est associée avec une plus grande production d'enzymes en comparaison avec une diète plus riche en carbohydrates. En fait, les lipides sont les stimulants plus forts de la production d'enzymes pancréatiques. Une diète chargée en graisses peut impliquer une production d'enzymes quatre fois plus grande qu'une diète riche en carbohydrates.

Les mêmes chercheurs (Keller & Layer, 2005) ont déterminé que l'enzyme lipase est celle qui se désactive ou se perd plus rapidement. Après une ingestion d'amidon, seulement un 8%, un 85 % et un 64 % de la lipase, de l'amylase et de la trypsine, respectivement arrivent jusqu'au jéjunum moyen ; pendant que seulement 1 %, 74 % et 22 % de la lipase, amylase et trypsine respectivement arrivent au iléon terminal. Ça veut dire que l'activité de l'enzyme lipase se perd pratiquement toute pendant son voyage à travers de l'intestin grêle en absence de son substrat. Les protéases, particulièrement la chymotrypsine, sont les principaux destructeurs de l'activité lipase à l'intestin.

La déficience des enzymes pancréatiques connue comme Insuffisance Exocrine Pancréatique est une conséquence d'une diète dépourvue d'enzymes et par ailleurs, cette insuffisance à une relation avec la pancréatite chronique, la fibrose kystique, le cancer pancréatique, la pancréatite aiguë et avec des chirurgies de l'appareil gastro-intestinal. Cette carence d'enzymes produit un cadre de mauvaise digestion, principalement de lipides et en moindre valeur de protéines et de carbohydrates (Ockenga, 2009).

Rothenbacher et al. (2005) ont développé une étude avec 524 femmes et 390 hommes âgés entre 50 et 75 ans, trouvant que la perte de la sécrétion pancréatique s'incrémentait avec l'âge et que l'effet était plus prononcé aux hommes qu'aux femmes. Laugier et al. (1991) ont évalué la sécrétion pancréatique de lipase, phospholipase et chymotrypsine auprès de 180 individus sains âgés entre 16 à 83 ans, en trouvant que la production de ces enzymes se réduisait proportionnellement avec l'âge, à partir de la troisième décennie.

Pezzilli (2009) fait noter que la déficience d'enzymes pancréatiques montre une corrélation avec la dysbiose intestinale. Selon le chapitre antérieur, ceci est cohérent avec le fait qu'un déficit d'enzymes digestives provoque une mauvaise digestion, de lors des résidus alimentaires vont s'accumuler au canal intestinal, puis forçant des changements dysbiotiques à la flore intestinale, affectant finalement la production pancréatique. Dans ce même sens, la dysbiose intestinale produit des cadres d'hyperperméabilité intestinale.

Nakajima et al. (2011) établirent qu'une basse concentration d'amylase au sérum due à un cadre d'insuffisance pancréatique est observable en individus affectés avec du syndrome métabolique, obésité et diabète type 1 et 2.

Teichmann et al. (2011) ont développé une étude de quatre ans avec 125 femmes affectées par obésité, en faisant une comparaison avec un groupe control de 80 femmes saines. Ces chercheurs ont trouvé une connexion entre la perte de la fonction pancréatique et l'incrément du cadre d'obésité, de telle manière que l'obésité est une maladie qui se présente avec la perte de la fonction pancréatique.

Bang et al. (2013) reportent que les individus affectés avec de la pancréatite chronique, - impliquant un déficit d'enzymes pancréatiques – ont un risque plus grave d'avoir tous types de fractures. C'est-à-dire, la déficience d'enzymes pancréatiques affecte aussi l'absorption de calcium.

Ozkok et al. (2013) ont reporté une basse concentration d'amylase au sérum en individus diabétiques et en individus affectés avec la maladie ischémique du cœur. Encore plus, ils reportent que la faible concentration d'amylase observée à la maladie chronique des reins peut être considérée comme un component du syndrome de malnutrition-inflammation-athérosclérose caractéristique de cette maladie.

On observe une déficience d'enzymes pancréatiques en cadres de diabète type 1 et type 2 selon Bilgin et al. (2009). Mais aussi, Hardt & Ewald (2011) ont reporté que le diabète mellites (type 1 et 2) pourrait être la conséquence d'une maladie pancréatique, comme par exemple, pancréatite chronique. Sato et al. (1984) ont aussi trouvé une déficience pancréatique chez des enfants affectés avec diabète, en soulignant que l'insuffisance peut apparaitre très tôt au début du développement de la maladie.

Leeds et al. (2012) et Maconi et al. (2008) reportent insuffisance pancréatique au cadre de l'inflammation du côlon. Evans et al. (2005) reportent aussi, insuffisance pancréatique aux individus affectés avec la maladie cœliaque.

Alors d'une recherche très intéressante, Partelli et al. (2012) ont développé une étude avec 194 patients souffrant de cancer avancé du pancréas, ayant pour but celui de déterminer la relation entre insuffisance pancréatique et le pronostique du cancer. Les chercheurs ont pu déterminer que les patients avec une insuffisance pancréatique extrême présentaient le pire pronostique, et qu'en fait le niveau d'insuffisance pancréatique pouvait être employé pour prédire d'une certaine manière, l'aboutissement du cancer.

BIBLIOGRAPHIE

- Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE (2013); "The Risk of Fractures Among Patients With Cirrhosis or Chronic Pancreatitis". *Clin Gastroenterol Hepatol*. pii: S1542-3565(13)00600-9. [Epub ahead of print].
- Barbosa AG, Chehter EZ, Bacci MR, Mader AA, Fonseca FL (2013); "AIDS and the pancreas in the HAART era: a cross sectional study". *Int Arch Med.*; 6(1):28.
- Bilgin M, Balci NC, Momtahan AJ, Bilgin Y, Klör HU, Rau WS (2009); "MRI and MRCP findings of the pancreas in patients with diabetes mellitus: compared analysis with pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1"; *J Clin Gastroenterol.*; 43(2):165-70.
- Evans KE, Leeds JS, Morley S, Sanders DS (2005); "Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation?"; *Dig Dis Sci.*; 55(10):2999-3004.
- Hardt PD, Ewald N (2011); "Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes?"; *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:761950.
- Keller J, Layer P (2005); "Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease". *Gut*; 54 (Suppl VI):vi1-vi28.
- Laugier R, Bernard JP, Berthezene P, Dupuy P (1991); "Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly"; *Digestion.*; 50(3-4):202-11.
- Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, Simmonette A, Azadbakht N, Hoggard N, Morley S, Sanders DS (2010); "Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency"; *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;8(5):433-8.
- Maconi G, Dominici R, Molteni M, Ardizzone S, Bosani M, Ferrara E, Gallus S, Panteghini M, Bianchi Porro G (2008); "Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1"; *Dig Dis Sci.*; 53(1):262-70.
- Mössner J, Keim V (2011); "Pancreatic Enzyme Therapy"; *Dtsch Arztebl Int.*; 108(34-35): 578-582.
- Nakajima K, Muneyuki T, Munakata H, Kakei M (2011); "Revisiting the cardiometabolic relevance of serum amylase"; *BMC Res Notes.*; 4:419.
- Ockenga J (2009); "Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency"; *HPB (Oxford).*; 11(Suppl 3): 11-15.
- Ozkok A, Elcioglu OC, Cukadar T, Bakan A, Sasak G, Atilgan KG, Alisir S, Kanbay M, Covic A, Odabas AR (2013); "Low serum pancreatic enzyme levels predict mortality and are associated with malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with chronic kidney disease". *Int Urol Nephrol.*; 45(2):477-84.
- Partelli S, Frulloni L, Minniti C, Bassi C, Barugola G, D'Onofrio M, Crippa S, Falconi M (2012); "Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer". *Dig Liver Dis.*; 44(11):945-51.
- Pezzilli R (2009); "Chronic pancreatitis: Maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation"; *World J Gastroenterol*. 2009 April 14; 15(14): 1673-1676.

- Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, Klör HU, Ziegler H, Brenner H (2005); "Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study"; *Scand J Gastroenterol.*; 40(6):697-704.
- Sato M, Yamamoto K, Mayama H, Yamashiro Y (1984); "Exocrine pancreatic function in diabetic children"; *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*; 3(3):415-20.
- Saunders JH, Wormsley KG (1975); "Pancreatic extracts in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency"; *Gut*; 16(2):157-62.
- Teichmann J, Riemann JF, Lange U (2011); "Prevalence of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Women with Obesity Syndrome: Assessment by Pancreatic Fecal Elastase 1"; *ISRN Gastroenterol.*; 2011: 951686.

6 DEFICIENCE D'ENZYMES ANTIOXYDANTES

6.1 GENERALITES

Au chapitre 4, on a défini le phénomène du stress oxydant comme un déséquilibre entre les molécules pro-oxydantes et anti-oxydantes en faveur des pro-oxydantes avec un dommage potentiel aux cellules et aux tissus. Les molécules oxydantes se forment normalement comme une réaction du métabolisme aérobie au sein de nos cellules, mais sous conditions de maladie, elles peuvent se produire d'une manière excessive.

La défense antioxydante du corps se présente sous deux formes: enzymatique et non-enzymatique (Sies, 1997). A la phase lipide, la défense non-enzymatique inclut des substances du type "phytonutriments", parmi lesquels, le tocophérol et les carotènes, les oxy-caroténoïdes, la vitamine A et les ubiquinolés. A la phase aqueuse, les molécules antioxydantes plus importantes sont l'ascorbat et le glutathione. Dans la partie enzymatique et d'accord avec le savoir actuel, la défense repose sur quatre enzymes de première ligne : la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase et la paraoxonase. Surement, il y en a d'autres enzymes antioxydantes qui seront étudiées dans un proche futur ; néanmoins à la littérature scientifique ces quatre sont les plus nommées.

Le sujet des antioxydants est si important pour la conservation d'une bonne santé que plusieurs scientifiques ont proposé la théorie des radicaux libres aux processus du vieillissement. Selon cette théorie, l'effet négatif qu'ont les oxydants sera la cause du processus de vieillissement. En fait, les recherches ont trouvé qu'il y a un accroissement du stress oxydant avec l'âge, avec une augmentation du dommage aux lipides, aux protéines et au ADN ; ou alternativement, il y a un effet du stress oxydant sur la régulation des gènes qui gouvernent le processus d'évolution, en incluant la différenciation et le vieillissement (Junqueira et al., 2004; Kasapoglu & Özben, 2001).

Il est lamentable que la fonction des antioxydants sur la santé soit actuellement un sujet relativement peu connu pour la population en général. L'exemple suivant montre assez bien les implications du stress oxydant sur la physiologie de notre corps et la manière comme un symptôme qui paraît être isolé, peut montrer une relation avec d'autres malaises plutôt pas visibles.

L'apparition des cheveux gris est vue comme un phénomène naturel du processus de vieillissement. Malgré ça, quelques individus montrent des cheveux gris très tôt dans ses vies. Selon Arck et al. (2006), le processus d'apparition des cheveux gris est associé avec la perte progressive des cellules pigmentantes des cheveux. Le stress oxydant paraît avoir un rôle primordial, puisque la synthèse de mélanine produit des oxydants cellulaires. Ces oxydants cellulaires sont neutralisés d'une manière normale pour achever l'équilibre à l'intérieur des cellules. Néanmoins, s'il y a un cadre de stress oxydant systémique, l'excès des composés oxydants peut briser l'équilibre en affectant la production de mélanine. Ce processus paraît être similaire à celui qui se donne en vitiligo, un désordre de dépigmentation de la peau auquel on perd la pigmentation naturelle à cause de la présence de quantités millimolaires de peroxyde (H_2O_2) au compartiments épidermiques et a une réduction de l'activité de l'enzyme catalase (Wood et al., 2009).

C'est-à-dire que les cheveux gris apparaissent à cause d'un excès d'oxydants, particulièrement du peroxyde d'hydrogène qui blanchit les cheveux d'une manière bien similaire à un blanchissage

industriel. Ce qui est bien important de comprendre est que si un problème de stress oxydant détient comme résultat le blanchissement des cheveux, on peut avoir la sécurité qu'il y a d'autres conséquences qui ne sont pas très évidentes au moment. Une personne avec des cheveux gris prématurés peut bien se faire la suivante question : Si un excès de peroxyde est en train de blanchir mes cheveux, quel sera l'effet de ce peroxyde sur mes organes et tissus internes ?

Kocaman et al. (2012) reportent que la présence de cheveux gris peut être une indication pour détecter des risques de maladie cardiovasculaire et athérosclérose. L'association entre les cheveux gris prématurés et des risques de maladie cardiovasculaire avait été reportée auparavant par Gould et al., en 1979. Chambers et al. (2012) reportent aussi une association entre les cheveux gris avec de la fibrose pulmonaire et d'autres désordres hématologiques comme macrocytose - l'augmentation du volume des globules rouges - .

Orr-Walker et al. (1997) ont développé une étude avec 293 femmes saines post-ménopausiques, où ils ont trouvé que l'apparition des cheveux gris prématurés avait une association avec l'ostéopénie et que le facteur d'apparition des cheveux gris prématurés pouvait être employé comme un marqueur de risque en ostéoporose. Les femmes de cette étude avec des cheveux gris prématurés avaient une différence négative de la densité osseuse qui atteignait le 8 % en comparaison avec des femmes saines. Rosen et al. (1994) reportent aussi, alors d'une autre étude, la relation entre cheveux gris prématurés et l'ostéopénie, aussi bien aux hommes comme aux femmes. Egalement, ils indiquent que les cheveux gris prématurés sont associés avec le vitiligo.

Schnohr et al. (1995) présentent une étude menée sur 750 individus qui furent évalués par ses risques d'infarctus du myocarde pendant un période de douze (12) années. Les chercheurs ont retrouvé une corrélation bien claire entre l'apparition des cheveux gris prématurés et des risques d'infarctus du myocarde en hommes (mâles). La même relation a été observée auprès des femmes, sans pour autant être statistiquement signifiante comme le cas des hommes.

Pour finir cette présentation au sujet du stress oxydant et les cheveux gris prématurés, il est intéressant de signaler la recherche de Emerit et al.(2004) qui a été développée sur modèle murin pour prouver l'efficacité de l'enzyme superoxyde dismutase à la prévention de la formation de cheveux gris à cause d'agents oxydants (lumière UV). Les chercheurs ont reporté que l'enzyme appliquée sur la peau (dermique) à plusieurs doses put éviter totalement l'apparition des cheveux gris ou blancs sur les animaux, tout en prévenant le dommage oxydant sur les follicules capillaires par effet de la lumière UV.

La réduction de la capacité antioxydante du corps, en spécial des enzymes antioxydantes superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT) et glutathion peroxydase (GPX) montre une grande relation avec plusieurs maladies. Ces enzymes travaillent d'une manière concertée et synergétique ; en conséquence il est important de maintenir des quantités optimales des trois enzymes en ensemble, plus qu'optimiser la quantité absolue de quelqu'une d'elles.

Selon Matés et al. (1999) un déséquilibre des enzymes antioxydantes est associé aux suivantes maladies:

- Allergie
- Asthme
- Intolérance a des aliments et a des composés chimiques.
- Cancer de la vessie, du côlon, du sein, de l'œsophage, des reins, du foie, du poumon, de la prostate, de la peau et leucémie.

- Maladies cardiaques et vasculaires : athérosclérose et ischémie.
- Diabète
- Syndrome de Down
- Maladies infectieuses: *Helicobacter pylori*, Hépatite, VIH, virus de l'influenza, pneumonie.
- Arthrite rhumatoïde
- Maladies neuro-dégénératives : Alzheimer et Parkinson.
- Problèmes ophtalmologiques : cataracte et le glaucome.

6.2 SUPEROXYDE DISMUTASE

L'enzyme superoxyde dismutase (SOD) est présente dans tous les organismes aérobies de notre planète. C'est la seule enzyme du royaume eucaryote capable de désintoxiquer le superoxyde (un puissant oxydant) en le transformant en peroxyde (H_2O_2), qui est ensuite transformé en eau par l'action de la catalase ou de la glutathion peroxydase. C'est une réaction en chaîne, commencée par la SOD et suivie par la CAT ou la GPX.

D'accord avec Zelko et al. (2002), la SOD est la première et plus importante défense antioxydante enzymatique de l'organisme et particulièrement vers les radicaux « anions superoxyde ». Il en existe trois formes de la SOD. La SOD est exprimée à l'intérieur des cellules et peut être détectée au plasma, à la lymphe et aux fluides cérébro-spinaux. Les mutations qui affectent la production de SOD sont associées avec le Syndrome de Down, neuro-dégénération, dommage au cœur et cancer du sein.

Gongora et al., (2008) soulignent que l'activité de la SOD est essentielle pour la survivance en présence d'oxygène environnemental ; et encore plus, une modeste réduction de l'activité de cette enzyme a pour conséquence des graves dommages tissulaires par effets des mécanismes oxydants. En modèle murin, les animaux avec une carence de SOD montrent accumulation de graisse au foie, développement de tumeurs hépatiques, maladies neurologiques, fonction vasculaire anormale et hypertrophie vasculaire. Dans quelque cas de déficience de SOD, les animaux meurent par cardiomyopathie après 10 jours de vie.

de Carvalho & De Mesquita (2013) reportent que les déficiences à l'expression de l'enzyme SOD ont un effet sur l'apparition de maladies neuro-dégénératives comme l'Alzheimer et le Parkinson ; ainsi comme dans d'autres désordres psychiatriques, entre lesquels on trouve la schizophrénie, la dépression et le désordre bipolaire.

D'accord avec Huang et al. (2012), l'hippocampe joue un rôle important aux devoirs d'apprentissage, mémoire et navigation spatiale. La production de nouveaux neurones qui s'intègrent fonctionnellement au réseau neuronal de l'hippocampe, est un facteur important pour les fonctions cérébrales. Une déficience de l'enzyme SOD a pour bilan une réduction significative de l'élaboration de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe.

En référence avec le cancer, les études ont trouvé que les cellules tumorales généralement produisent une moindre quantité d'enzymes antioxydantes en comparaison avec des cellules saines. Dans ce sens, Oberley (2005) souligne que la SOD peut bien être considérée comme une nouvelle protéine suppressive du cancer. Une expression augmentée de cette enzyme inhibe la croissance d'une grande variété de types de cancer, parmi lesquels on trouve mélanome, cancer du sein, fibrosarcome et gliome (Zhong et al., 1997).

Kwon et al. (2012) reportent l'expression de la SOD à l'épiderme, ou elle présente un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur, en évitant les dommages causés par des agents environnementaux tels que des rayons UV, pathogènes ou bien, des produits chimiques.

6.3 CATALASE (CAT)

L'enzyme catalase, responsable de la réduction du H_2O_2 pour obtenir de l'eau, s'exprime dans la plupart des cellules, organes et tissus, en présentant les plus grandes concentrations au foie et aux érythrocytes. Cette enzyme, du même que la SOD, est aussi présente dans pratiquement tous les organismes aérobies de la planète.

La catalase et la glutathion peroxydase, sont les deux enzymes qui régulent le métabolisme du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène est un agent toxique à hautes concentrations, mais à basses concentrations, il paraît moduler plusieurs processus physiologiques comme la signalisation pour la prolifération cellulaire, l'apoptose, le métabolisme de carbohydrates et l'activation des plaquettes.

Selon Góth et al. (2004), les déficiences de l'enzyme catalase sont associées avec diabète mellites, hypertension et vitiligo. En plus, l'enzyme catalase se trouve supprimée à des tumeurs cancéreuses, ce qui paraît être un problème de synthèses de l'enzyme plutôt qu'un problème dérivé d'une mutation génétique.

Tu et al. (2013) ont examiné des tissus provenant de cancer gastrique humain et des tissus adjacents au cancer, en ensemble avec des tissus gastriques normaux. Les chercheurs ont remarqué que les concentrations des enzymes superoxyde dismutase et catalase étaient inférieures aux tissus cancéreux en comparaison avec des tissus sains. Par contre, les concentrations des produits provenant du dommage oxydant sur l'ADN étaient supérieures aux tissus cancéreux.

Battisti et al. (2011) ont développé une recherche pour étudier l'état oxydant et la défense antioxydante pendant le développement et progrès du cancer de prostate, en prenant 55 individus affectés et en les comparant avec un groupe de 55 individus sains. L'activité catalase c'est retrouvée réduite aux patients avec du cancer, alors que l'activité superoxyde dismutase c'était incrémentée. Ils ont aussi trouvé que les niveaux de vitamine C et de vitamine E au sérum étaient réduits chez les individus affectés avec du cancer.

Surapaneni & Venkataramana (2007) reportent une activité réduite de la catalase en individus affectés avec ostéoarthrite.

6.4 GLUTATHION PEROXYDASE

La glutathion peroxydase (GPX) fait référence à un groupe d'enzymes qui font partie de la défense antioxydante et qui sont dépendantes du glutathion pour faire son catalyse. Le glutathion est une molécule antioxydante, cofacteur de la GPX. Au moment actuel, sept types de GPX ont été repérés et qui se produisent au niveau cellulaire, gastro-intestinal et au plasma.

La GPX a une concurrence avec la catalase pour employer le H_2O_2 comme substrat. Le cycle redox du glutathion est la principale protection vers un niveau moyen de stress oxydant, alors que les mécanismes de la catalase se font plus importants en des cas sévères de stress oxydant (Jurkovič et al., 2008).

Ljubisavljevic et al. (2013) ont mesuré les niveaux de GPX aux érythrocytes (globules rouges) de 50 individus affectés avec inflammation aiguë du système nerveux central et en 57 individus affectés avec sclérose multiple. Ces deux groupes ont montré une significative réduction de la GPX aux érythrocytes en comparaison avec un groupe de control.

Rosenblat & Aviram (1998) reportent qu'un niveau diminué de la GPX aux érythrocytes est un facteur au développement d'athérosclérose et de l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL).

En outre, les références suivantes indiquent un niveau diminué de l'enzyme glutathion peroxydase à chaque une des maladies nommées :

- Cancer des reins (Pirinççi et al., 2013).
- Cancer colorectal et gastrique (Baroudi et al., 2013).
- Cancer du sein (Méplan et al., 2013).
- Apnée obstructive du sommeil (Chen et al., 2013).
- Sarcopénie par vieillissement (Sullivan-Gunn & Lewandowski, 2013).
- Rétinopathie diabétique (El-Bab et al., 2013).
- Infertilité masculine (Mahanta et al., 2012; Atig et al., 2012).
- Dégénérescence maculaire (Evereklioglu et al., 2003).

6.5 PARAOXONASE

Les enzymes paraoxonases (PON) ont été découvertes originellement comme des enzymes qui hydrolysent les composées xenobiotiques organophosphorés tels que l'insecticide Paraaxon. Actuellement, on reconnaît trois membres de la famille paraoxonase avec une similarité des protéines d'un 70 % (Litvinov et al., 2012).

Les paraoxonases ont la capacité d'hydrolyser des dérivés organophosphorés, comme le paraoxon et le diazoxon, lesquels sont des métabolites des insecticides hautement toxiques appelés Parathion et Diazinon, respectivement. Cette enzyme hydrolyse aussi les agents nerveux comme Sarin et Soman. En plus de l'activité organophosphatase, ces enzymes présentent activité esterase et lactonase. Elles hydrolysent des esters aromatiques comme le phényl-acétate et le naphthyl-acétate. Finalement, cette enzyme empêche ou limite l'oxydation des lipoprotéines de basse densité : c'est-à-dire elle est considérée comme une enzyme antioxydante (Fridman et al., 2011).

Aux humains, l'enzyme PON s'exprime en différents tissus, principalement le foie, mais aussi au cerveau, côlon, reins et testicules. A la circulation, l'enzyme PON est liée aux lipoprotéines de haute et de basse densité.

Mogarekar & Rojekar (2013) développèrent une étude pour mesurer l'activité de l'enzyme paraoxonase en 80 nouveau-nés, desquels la moitié présentait faible poids. Un groupe ayant des poids normaux a été employé comme groupe-control. Les chercheurs ont trouvé que l'activité de l'enzyme paraoxonase était

significativement plus abaissée au groupe qui présentait un faible poids en comparaison avec le groupe-control.

Une révision bibliographique au sujet du déficit de l'enzyme paraoxonase développée à « MedLine » nous montre bien assez d'études scientifiques. Voici quelques-unes de références plus intéressantes qui indiquent une relation entre une maladie particulière avec la déficience de l'enzyme paraoxonase.

- Obésité (Aslan et al., 2011 ; Ferretti et al., 2010).
- Syndrome métabolique (Ferré et al., 2013; Kappelle et al., 2011 ; Akçay et al., 2011).
- Diabète mellites type 2 (Dullaart et al., 2009; Tsuzura et al., 2004).
- Diabète mellites type 1 (Ferretti et al., 2004 ; Boemi et al., 2001).
- Cancer de la prostate (Marchesani et al., 2003).
- Cancer de l'ovaire (Camuzcuoglu et al. 2009).
- Cancer du pancréas (Akçay et al., 2003a).
- Cancer gastrique (Akçay et al., 2003b).
- Cancer colorectal (Bulbuler et al., 2013).
- Lupus érythémateux systémique (Delgado Alves et al., 2002).
- Athérosclérose (Bayram et al., 2013).
- Syndrome du ovaire polykystique (Mohamadin et al., 2010; Fenkci et al., 2007).
- Fibromyalgie (Altindag et al., 2007).
- Arthrite rhumatoïde (Isik et al., 2007).
- Ostéoarthrite (Soran et al., 2008).
- Maladie d'Alzheimer (Erllich et al., 2012; Chapuis et al., 2009).
- Maladie de Parkinson (Belin et al., 2012).

Ayant pour but l'analyse des cas plus concrets qui ont une relation avec la déficience d'enzymes diététiques, on présente dans les suivants chapitres, les cas d'obésité, du cancer, du autisme et TDAH, et finalement, du Syndrome de Down. Les déficiences enzymatiques qui se manifestent à chaque une de ces maladies seront présentées à chaque chapitre.

BIBLIOGRAPHIE

- Akçay AB, Camsarı A, Ozcan T, Çiçek D, Akkuş N, Seyis S, Cimen B, Celebi B, Döven O, Cin G (2011); "The relationship between paraoxonase-1 activity and coronary artery disease in patients with metabolic syndrome"; Turk Kardiyol Dern Ars.; 39(5):371-7.
- Akçay MN, Polat MF, Yilmaz I, Akçay G (2003a); "Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer"; Hepatogastroenterology.; 50 Suppl 2:ccxxv-ccxxvii.
- Akçay MN, Yilmaz I, Polat MF, Akçay G (2003b); "Serum paraoxonase levels in gastric cancer"; Hepatogastroenterology.; 50 Suppl 2:cclxxiii-cclxxv.
- Altindag O, Gur A, Calgan N, Soran N, Celik H, Selek S (2007); "Paraoxonase and arylesterase activities in fibromyalgia"; Redox Rep.; 12(3):134-8.
- Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, Handjiski B, Klapp BF, Birch-Machin MA, Peters EM (2006); "Towards a "free radical theory of graying": melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage"; FASEB J.; 20(9):1567-9.
- Aslan M, Horoz M, Sabuncu T, Celik H, Selek S (2011); "Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects"; Pol Arch Med Wewn.; 121(6):181-6.
- Atig F, Raffa M, Ali HB, Abdelhamid K, Saad A, Ajina M (2012); "Altered antioxidant status and increased lipid per-oxidation in seminal plasma of tunisian infertile men"; Int J Biol Sci.; 8(1):139-49.

- Boemi M, Leviev I, Sirolla C, Pieri C, Marra M, James RW (2001); "Serum paraoxonase is reduced in type 1 diabetic patients compared to non-diabetic, first degree relatives; influence on the ability of HDL to protect LDL from oxidation"; *Atherosclerosis*.; 155(1):229-35.
- Bulbul N, Eren E, Ellidag HY, Oner OZ, Sezer C, Aydin O, Yilmaz N (2013); "Diagnostic value of thiols, paraoxonase 1, arylesterase and oxidative balance in colorectal cancer in human"; *Neoplasma*.; 60(4):419-24.
- Baroudi O, Younes SB, Mézlini A, Bignon YJ, Medimeg I, Uhrhammer N, Gaiied AB, Ellouz SC (2013); "Status of antioxidant enzyme: glutathione peroxidase and total polyphenol level in plasma of Tunisian patients suffering from colorectal and gastric cancer: interaction with clinical outcome"; *Med Oncol*.; 30(4):731.
- Battisti V, Maders LD, Bagatini MD, Reetz LG, Chiesa J, Battisti IE, Gonçalves JF, Duarte MM, Schetinger MR, Morsch VM (2011); "Oxidative stress and antioxidant status in prostate cancer patients: relation to Gleason score, treatment and bone metastasis"; *Biomed Pharmacother*.; 65(7):516-24.
- Bayram F, Baskol G, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer D, Caniklioğlu A (2013); "Paraoxonase is reduced in patients with growth hormone deficiency: A novel risk factor for atherosclerosis"; *J Res Med Sci*.; 18(4):291-6.
- Belin AC, Ran C, Anvret A, Paddock S, Westerlund M, Håkansson A, Nissbrandt H, Söderkvist P, Dizdar N, Ahmadi A, Anvret M, Willows T, Sydow O, Galter D (2012); "Association of a protective paraoxonase 1 (PON1) polymorphism in Parkinson's disease". *Neurosci Lett*.; 522(1):30-5.
- Chambers DC, Clarke BE, McGaughan J, Garcia CK (2012); "Lung fibrosis, premature graying, and macrocytosis". *Am J Respir Crit Care Med*.; 186(5):e8-9.
- Chapuis J, Boscher M, Bensemain F, Cotel D, Amouyel P, Lambert JC (2009); "Association study of the paraoxonase 1 gene with the risk of developing Alzheimer's disease". *Neurobiol Aging*.; 30(1):152-6.
- Chen PC, Guo CH, Tseng CJ, Wang KC, Liu PJ (2013); "Blood trace minerals concentrations and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea"; *J Nutr Health Aging*.; 17(8):639-44.
- Camuzcuoglu H, Ario DT, Toy H, Kurt S, Celik H, Erel O (2009); "Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer"; *Gynecol Oncol*.; 112(3):481-5.
- de Carvalho MD, De Mesquita JF (2013); "Structural modeling and in silico analysis of human superoxide dismutase 2"; *PLoS One*. 2013 Jun 13;8(6):e65558.
- Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C, Isenberg DA (2002); "Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome"; *Arthritis Rheum*.; 46(10):2686-94.
- Dullaart RP, de Vries R, Sluiter WJ, Voorbij HA (2009); "High plasma C-reactive protein (CRP) is related to low paraoxonase-I (PON-I) activity independently of high leptin and low adiponectin in type 2 diabetes mellitus". *Clin Endocrinol (Oxf)*.; 70(2):221-6.
- El-Bab MF, Zaki NS, Mojaddidi MA, Al-Barry M, El-Beshbishy HA (2013); "Diabetic retinopathy is associated with oxidative stress and mitigation of gene expression of antioxidant enzymes"; *Int J Gen Med*.; 6:799-806.
- Emerit I, Filipe P, Freitas J, Vassy J (2004); "Protective effect of superoxide dismutase against hair graying in a mouse model"; *Photochem Photobiol*.; 80(3):579-82.
- Erlach PM, Lunetta KL, Cupples LA, Abraham CR, Green RC, Baldwin CT, Farrer LA (2012); "Serum paraoxonase activity is associated with variants in the PON gene cluster and risk of Alzheimer disease"; *Neurobiol Aging*.; 33(5):1015.e7-23.
- Evereklioglu C, Er H, Doganay S, Cekmen M, Turkoz Y, Otlu B, Ozerol E (2003); "Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration"; *Doc Ophthalmol*.; 106(2):129-36.
- Fenkci IV, Serteser M, Fenkci S, Kose S (2007); "Paraoxonase levels in women with polycystic ovary syndrome"; *J Reprod Med*.; 52(10):879-83.
- Ferré N, Feliu A, García-Heredia A, Marsillach J, París N, Zaragoza-Jordana M, Mackness B, Mackness M, Escribano J, Closa-Monasterolo R, Joven J, Camps J (2013); "Impaired paraoxonase-1 status in obese children. Relationships with insulin resistance and metabolic syndrome"; *Clin Biochem*. pii: S0009-9120(13)00399-8.
- Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G (2004); "Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients"; *J Clin Endocrinol Metab*.; 89(6):2957-62.
- Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Bichiega V (2010); "HDL-paraoxonase and membrane lipid peroxidation: a comparison between healthy and obese subjects"; *Obesity (Silver Spring)*.; 18(6):1079-84.
- Fridman O, Fuchs AG, Porcile R, Morales AV, Gariglio LO (2011); "Paraoxonasa: sus múltiples funciones y regulación farmacológica"; *Arch Cardiol Mex*; 81(3):251-260.

- Gongora MC, Lob HE, Landmesser U, Guzik TJ, Martin WD, Ozumi K, Wall SM, Wilson DS, Murthy N, Gravanis M, Fukai T, Harrison DG (2008); "Loss of Extracellular Superoxide Dismutase Leads to Acute Lung Damage in the Presence of Ambient Air : A Potential Mechanism Underlying Adult Respiratory Distress Syndrome"; *Am J Pathol.* 2008 October; 173(4): 915–926.
- Góth L, Rass P, Páy A (2004); "Catalase enzyme mutations and their association with diseases"; *Mol Diagn.* 2004;8(3):141-9.
- Gould L, Reddy CV, Oh KC, Kim SG, Becker W (1978); "Premature hair graying: a probable coronary risk factor"; *Angiology*; 29(11):800-3.
- Huang TT, Zou Y, Corniola R (2012); "Oxidative stress and adult neurogenesis – effects of radiation and superoxide dismutase deficiency"; *Semin Cell Dev Biol.*; 23(7): 738–744.
- Isik A, Koca SS, Ustundag B, Celik H, Yildirim A (2007); "Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis"; *Clin Rheumatol.*; 26(3):342-8.
- Junqueira V, Barros S, Chana S, Rodrigues L, Giavarottia L, Abudd R, Deucher G (2004); "Aging and oxidative stress"; *Molecular Aspects of Medicine*; Vol. 25, No. 1–2, 5–16.
- Jurkovič S, Osredkar J, Marc J (2008); "Molecular impact of glutathione peroxidases in antioxidant processes"; *Biochemia Medica*; 18(2):162-74.
- Kappelle PJ, Bijzet J, Hazenberg BP, Dullaart RP (2011); "Lower serum paraoxonase-1 activity is related to higher serum amyloid a levels in metabolic syndrome"; *Arch Med Res.*; 42(3):219-25.
- Kasapoglu M, Özben T (2001); "Alterations of antioxidant enzymes and oxidative stress markers in aging"; *Experimental Gerontology*; Vol. 36, No. 2, 209–220.
- Kocaman SA, Çetin M, Durakoğlugil ME, Erdoğan T, Çanga A, Çiçek Y, Doğan S, Şahin I, Şatiroğlu O, Bostan M (2012); "The degree of premature hair graying as an independent risk marker for coronary artery disease: a predictor of biological age rather than chronological age". *Anadolu Kardiyol Derg.*; 12(6):457-63.
- Kwon MJ, Kim B, Lee YS, Kim TY (2012); "Role of superoxide dismutase 3 in skin inflammation"; *J Dermatol Sci.*; 67(2):81-7.
- Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M (2012); "Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases"; *N Am J Med Sci.*; 4(11):523-32.
- Ljubisavljevic S, Stojanovic I, Cvetkovic T, Vojinovic S, Stojanov D, Stojanovic D, Bojanic V, Stokanovic D, Pavlovic D (2013); "Glutathione Homeostasis Disruption of Erythrocytes, but Not Glutathione Peroxidase Activity Change, Is Closely Accompanied with Neurological and Radiological Scoring of Acute CNS Inflammation". *Neuroimmunomodulation*; 21(1):13-20.
- Mahanta R, Gogoi A, Chaudhury PN, Roy S, Bhattacharyya IK, Sharma P (2012); "Association of oxidative stress biomarkers and antioxidant enzymatic activity in male infertility of north-East India"; *J Obstet Gynaecol India.*; 62(5):546-50.
- Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP, Kaikkonen J, Pukkala E, Uimari P, Seppälä E, Matikainen M, Kallioniemi OP, Schleutker J, Lehtimäki T, Salonen JT (2003); "New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men". *J Natl Cancer Inst.*; 95(11):812-8.
- Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I (1999); "Antioxidant enzymes and human diseases"; *Clin Biochem.*; 32(8):595-603.
- Méplán C, Dragsted LO, Ravn-Haren G, Tjønneland A, Vogel U, Hesketh J (2013); "Association between Polymorphisms in Glutathione Peroxidase and Selenoprotein P Genes, Glutathione Peroxidase Activity, HRT Use and Breast Cancer Risk"; *PLoS One.*; 8(9):e73316.
- Mogarekar MR, Rojekar MV (2013); "Correlation of Paraoxonase1 Activities with Birth Weight"; *Indian J Pediatr.* 2013 Sep 19. [Epub ahead of print].
- Mohamadin AM, Habib FA, Elahi TF (2010); "Serum paraoxonase 1 activity and oxidant/antioxidant status in Saudi women with polycystic ovary syndrome"; *Pathophysiology.*; 17(3):189-96.
- Oberley LW (2005); "Mechanism of the tumor suppressive effect of MnSOD overexpression"; *Biomed Pharmacother.* 2005 May;59(4):143-8.
- Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Reid IR (1997); "Premature hair graying and bone mineral density". *J Clin Endocrinol Metab.*; 82(11):3580-3.
- Pirinççi N, Kaba M, Geçit I, Günes M, Yüksel MB, Tanik S, Arslan A, Demir H (2013); "Serum prolidase activity, oxidative stress, and antioxidant enzyme levels in patients with renal cell carcinoma"; *Toxicol Ind Health.* 2013 Sep 30. [Epub ahead of print].
- Rosen CJ, Holick MF, Millard PS (1994); "Premature graying of hair is a risk marker for osteopenia"; *J Clin Endocrinol Metab.*; 79(3):854-7.

- Rosenblat M, Aviram M (1998); "Macrophage glutathione content and glutathione peroxidase activity are inversely related to cell-mediated oxidation of LDL: in vitro and in vivo studies"; *Free Radic Biol Med.*; 24(2):305-17.
- Schnohr P, Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G (1995); "Gray hair, baldness, and wrinkles in relation to myocardial infarction: the Copenhagen City Heart Study"; *Am Heart J.*; 130(5):1003-10.
- Sies H (1997); "Oxidative stress: oxidants and antioxidants"; *Experimental Physiology*, 82, 291-295.
- Soran N, Altindag O, Cakir H, Celik H, Demirkol A, Aksoy N (2008); "Assessment of paraoxonase activities in patients with knee osteoarthritis"; *Redox Rep.*; 13(5):194-8.
- Sullivan-Gunn MJ, Lewandowski PA (2013); "Elevated hydrogen peroxide and decreased catalase and glutathione peroxidase protection are associated with aging sarcopenia"; *BMC Geriatr.*; 13(1):104.
- Surapaneni KM, Venkataramana G (2007); "Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis"; *Indian J Med Sci.*; 61(1):9-14.
- Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Osaki F, Arai K, Kumon Y, Hashimoto K (2004); "Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes"; *Metabolism.*; 53(3):297-302.
- Tu H, Sun H, Lin Y, Ding J, Nan K, Li Z, Shen Q, Wei Y (2013); "Oxidative Stress Upregulates PDCD4 Expression in Patients with Gastric Cancer via miR-21"; *Curr Pharm Des.* 2013 Jul 19. [Epub ahead of print].
- Wood JM, Decker H, Hartmann H, Chavan B, Rokos H, Spencer JD, Hasse S, Thornton MJ, Shalhaf M, Paus R, Schallreuter KU (2009); "Senile hair graying: H₂O₂-mediated oxidative stress affects human hair color by blunting methionine sulfoxide repair"; *FASEB J.*; 23(7):2065-75.
- Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ (2002); "Superoxide Dismutase Multigene Family: A Comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) Gene, Structures, Evolution, and Expression"; *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 33, No. 3, pp. 337–349.
- Zhong W, Oberley LW, Oberley TD, St Clair DK (1997); "Suppression of the malignant phenotype of human glioma cells by overexpression of manganese superoxide dismutase"; *Oncogene.*; 14(4):481-90.

7 OBESITE

7.1 GENERALITES

On peut définir l'obésité comme un excès d'accumulation de graisse corporelle, en tournant l'excès de tissu adipeux en un risque métabolique pour le développement de maladies qui ont une relation avec l'obésité comme par exemple, la résistance à l'insuline, le diabète type 2, les maladies cardiovasculaires et quelques types communs de cancers (Catalán et al., 2013).

Le sujet de l'obésité est très important, pas seulement parce qu'il est considéré comme le principal problème de santé publique par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui a bien déclaré l'obésité comme étant « l'épidémie du siècle », mais parce que, comme il sera décrit à ce chapitre, dans la pathologie de l'obésité on y trouve tous les désordres de santé qu'ont été décrits aux chapitres précédents subséquents à la consommation d'une diète dépourvue d'enzymes. L'obésité implique la dysbiose intestinale, le syndrome d'hyperperméabilité intestinale, translocation bactérienne, inflammation systémique, stress oxydant (Neves et al., 2013) et par conséquence, déficit d'enzymes métaboliques.

7.2 LE METABOLISME DES GRAISSES AU CORPS

Les mitochondries font partie des organelles de toute cellule nucléée ayant la fonction essentielle de produire de l'énergie à partir des molécules de carbohydrates, graisses et protéines provenant des aliments. Les cellules ont besoin d'énergie pour réaliser ses fonctions vitales; alors, d'une manière générale, on peut dire que l'énergie est produite à travers de deux processus : (1) oxydation de carbohydrates, graisses et protéines ; et (2) oxydation (beta-oxydation ou simplement b-oxydation) des acides gras. Normalement, la plus grande partie de l'énergie cellulaire est obtenue à partir de la b-oxydation des acides gras à la mitochondrie, primant sur l'oxydation de carbohydrates.

En fait, les taux d'oxydation des graisses et du glucose ont une relation inversement proportionnelle. Après un repas, l'oxydation du glucose augmente et l'oxydation des acides gras de longue chaîne se réduit. En plus, la sécrétion d'insuline associée avec l'incrément des niveaux de glucose favorise la production d'énergie glycolytique facilitant ainsi l'entrée de glucose aux cellules, en supprimant aussi la lipolyse et l'oxydation des acides gras, ce qui incite aussi au stockage des lipides. Les niveaux de glucose en descendant deviennent un signal important pour accroître l'oxydation cellulaire des graisses. Quelques heures après un repas, au fur et à mesure que les niveaux de glucose et insuline se réduisent, l'oxydation des graisses s'augmente. Néanmoins, quand la concentration des acides gras circulants s'augmente d'une manière chronique, cela produit le phénomène de résistance à l'insuline, tout en réduisant l'utilisation de glucose et en augmentant l'hyperglycémie.

A l'obésité, les processus de production d'énergie cellulaire deviennent anormaux. Les anomalies identifiées plus importantes sont les suivantes (Rogge, 2009):

- 1) Il y a une diminution de l'oxydation des graisses et pourtant, une plus grande dépendance sur la production d'énergie à partir du glucose, en dépit de l'existence de grands stockages d'énergie sous la forme de triglycérides aux adipocytes.
- 2) Il se présente une accumulation anormale de lipides aux muscles squelettiques, au foie et à d'autres tissus.
- 3) On observe des basses concentrations du composé énergétique ATP. Les mitochondries des sujets obèses perdent une capacité importante pour produire de l'énergie, en induisant fatigue et léthargie.
- 4) À l'obésité coexiste un état chronique d'inflammation systémique. La difficulté des mitochondries pour oxyder efficacement les graisses donne lieu à une plus grande synthèse de triglycérides et à des dépôts anormaux de lipides. L'infiltration cellulaire par des triglycérides en excès peut affecter négativement la fonction cellulaire, comme par exemple, la contraction des cellules musculaires; cela peut aussi amener un cadre de stress oxydant avec dommage aux membranes lipidiques, aux acides nucléiques et à d'autres protéines nécessaires pour la survie de la cellule.

7.3 DYSBIOSE INTESTINALE

D'accord avec Cao et al. (2012) et Frazier et al. (2011), la flore intestinale humaine joue un rôle déterminant au développement de l'obésité. La flore intestinale peut réguler l'absorption d'énergie et le métabolisme des nutriments en incrémentant la disponibilité d'énergie provenant de la diète. L'altération de la flore intestinale produit un excès de lipopolysaccharides, lesquels quand ils sont absorbés vers la circulation peuvent provoquer des réactions inflammatoires en développant le principe d'une diète chargée en graisse qu'on associe normalement à l'obésité et en plus, promouvant la pathologie du syndrome métabolique.

Tsai & Coyle (2009) et DiBaise et al. (2008) soulignent que la composition de la flore intestinale est différente à des individus obèses en comparaison avec des individus sains. L'évidence implique que les activités métaboliques de la flore intestinale des obèses facilitent l'extraction des calories provenant de la diète et aident à stocker ces calories au tissu adipeux, promouvant la déposition de graisse en excès. Ça veut dire qu'à l'obésité, la flore intestinale dysbiotique s'avère être la responsable de cette différence qui marque l'extraction anormale de calories à partir des molécules composées de polysaccharides qui sont indigestibles sous conditions normales. En outre, aux conditions de dysbiose, des polysaccharides bactériens agissent comme un facteur déclencheur de l'inflammation systémique associée à des diètes riches en graisses et au syndrome métabolique.

D'accord avec Laugerette et al. (2011), l'état inflammatoire sub-clinique associé à l'obésité contribue au développement de la résistance à l'insuline et à l'athérosclérose. Dans ce cadre, l'absorption de toxines lipopolysaccharides se donne surtout en présence de diètes riches en graisses. Dans cette spirale descendante de facteurs qui aggravent les mauvaises conditions déjà existantes, on reconnaît la nette préférence des obèses pour des repas riches en graisses (Drewnowski et al., 1985).

On aperçoit que les niveaux au plasma des acides gras libres (AGL) sont élevés à des individus affectés avec obésité. L'accroissement des AGL circulants origine la résistance à l'insuline, du même en des individus diabétiques comme en des individus non-diabétiques (Boden, 2001).

Le processus inflammatoire à l'obésité paraît alors avoir deux composants : a) les toxines lipopolysaccharides et b) les acides gras libres. Quelques chercheurs considèrent que la toxicité des acides gras libres provient de la conjugaison avec des molécules de lipopolysaccharides (Erridge & Samani, 2009; Lee et al., 2001).

7.4 LIPOTOXICITE

Selon Brookheart et al. (2009), la prévalence de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète se traduit en des problèmes de santé significatifs à cause de ses complications qui enferment des maladies cardiovasculaires et des failles rénales. A ces maladies, la haute quantité de triglycérides et acides gras libres au sérum a pour conséquence l'accumulation des lipides a des tissus non-adipeux comme le pancréas, le cœur, le foie, les reins et les parois vasculaires. Malgré le fait que les acides gras sont indispensables pour la structure de la membrane cellulaire, pour l'envoi de signaux intracellulaires et pour l'homéostasie de l'énergie, l'accumulation des lipides en excès sur ces organes produit finalement la dysfonction cellulaire et plus même, la mort de la cellule. Ce phénomène appelé « lipotoxicité » est impliqué à la genèse de l'obésité et du diabète type 2, avec ses complications associés : cardiaques, hépatiques, rénales et vasculaires.

Selon Schaffer (2003), quand les cellules accumulent plus d'acides gras libres (AGL) que ce qui sont nécessaires pour les besoins du métabolisme, ces lipides sont estérifiés et stockés comme des triglycérides a des compartiments spéciaux de la cellule. Les acides gras stockés peuvent être récupérés en tout moment en comptant sur l'action des lipases cellulaires. Les adipocytes possèdent une capacité unique pour stocker des grandes quantités d'AGL ; par contre, les cellules des tissus non-adipeux disposent d'une capacité très réduite pour stocker des lipides. Quand cette capacité est surpassée, on se retrouve en présence du phénomène de la dysfonction cellulaire ou mort cellulaire, bien représentatif de la lipotoxicité.

Au cadre de la lipotoxicité, la dysfonction cellulaire peut se produire à travers de plusieurs mécanismes, entre lesquels on trouve la génération d'espèces réactives de l'oxygène donnant lieu au phénomène de stress oxydant (Bobulescu, 2010).

7.5 STRESS OXYDANT ET INFLAMMATION

Selon Suganami & Ogawa (2010) le tissu adipeux aux individus obèses est caractérisé par hypertrophie (agrandissement) suivie par infiltration de cellules blanches (macrophages), par une excessive production de matrix extracellulaire et par une production de molécules inflammatoires. Aux premières étapes de l'obésité, les adipocytes sont hypertrophiés en réponse à l'excès nutritionnel. En conséquence, divers changes métaboliques, parmi eux, le stress oxydant, induisent les changes du type inflammatoire aux adipocytes.

D'accord avec Fernández-Sánchez et al. (2011) il en existe des divers mécanismes parmi lesquels sont produites des espèces réactives de l'oxygène (ROS) au cadre de l'obésité. Un de ces mécanismes correspond à l'oxydation des acides gras. De la même manière, les diètes riches en graisses altèrent le métabolisme d'oxygène en produisant des ROS. Une fois qu'apparaît l'hypertrophie du tissu adipeux,

l'activité des enzymes antioxydantes, superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase se montre amoindrie.

D'accord avec Bondia-Pons et al. (2012), les processus inflammatoires et le stress oxydant à l'obésité sont bien interdépendants et son ensemble de facteurs produisent l'inhibition des réponses insuliniques et un haut risque de maladies cardiovasculaires avec ses problèmes associés. Par un autre côté, l'état pro-inflammatoire chronique de basse intensité caractéristique de l'obésité, donne lieu au stress oxydant en créant une réduction des réponses antioxydantes.

Wellen & Hotamisligil (2003) soulignent qu'un aspect très important de la réponse inflammatoire à l'obésité est que celle-ci paraît être créée et se donne primordialement aux tissus adipeux ; si bien d'autres tissus métaboliquement critiques peuvent être aussi affectés pendant le développement de la maladie. Le tissu adipeux des obèses est caractérisé par inflammation et par une infiltration progressive de macrophages au fur et à mesure que la maladie progresse. D'une manière similaire à ce qu'on observe à l'athérosclérose, le dommage oxydant qui résulte d'un environnement chaque fois plus lipolytique peut être le détonant pour l'infiltration des macrophages. Une fois ces cellules immunitaires sont établies, un cercle vicieux est perpétué avec recrutement de macrophages, donnant lieu à la production de molécules inflammatoires et à dommage fonctionnel des adipocytes.

Crujeiras et al. (2013) soulignent que le cadre inflammatoire incité par la dysfonction du tissu adipeux est un facteur important qui a une relation avec l'obésité, le cancer et le diabète mellitus. En se référant au cancer, l'inflammation produit une augmentation des radicaux libres et par conséquent, un accroissement du stress oxydant, lequel finalement donne lieu à un micro-environnement favorable au développement de tumeurs chez des individus obèses.

De Pergola & Silvestris (2013) reportent que le pourcentage de cas de cancer attribués à l'obésité est actuellement d'un 20 %. L'évidence plus forte indique une association entre obésité et les suivants types de cancer : de l'endomètre, adénocarcinome de l'œsophage, colorectal, de sein post-ménopausique, de prostate et rénal. D'autres types de cancer pas très communs, ont aussi une relation avec l'obésité : leucémie, lymphome non-Hodgkin, myélome multiple, mélanome malin et tumeurs de la thyroïde.

7.6 DEFICIENCE D'ENZYMES

Les adipocytes sont essentiels pour l'homéostasie énergétique car l'hydrolyse de ses réserves de triglycérides, grâce aux enzymes lipases, proportionne des acides gras pour les tissus quand le corps se trouve en situation de stress et de demande d'énergie.

Dans le contexte du métabolisme des acides gras libres (AGL), il en existe trois enzymes de la plus haute importance : la lipoprotéine-lipase (LPL), l'adipocyte triglycéride lipase (ATGL) et la lipase hormonosensible (LHS)

La LPL a un rôle essentiel au processus d'assimilation des graisses alimentaires. Ces graisses alimentaires sont fragmentées à l'intestin grêle en des petites molécules de graisse, tels que le cholestérol et les triglycérides. Aux cellules des parois intestinales, ces petites molécules sont réassemblées en particules nommées « chylomicrons », ayant pour but d'être transportées à travers le flux sanguin vers des autres parties du corps afin de fournir énergie pour maintien cellulaire ou pour la synthèse des hormones.

Le chylomicron est une des particules de transport de graisses, qui en ensemble sont nommées «lipoprotéines». Les chylomicrons sont les particules plus grandes de cet ensemble et apparaissent à la circulation immédiatement après l'ingestion d'aliment. Les chylomicrons transportent principalement des triglycérides pour des fins énergétiques ou pour les « dépôts » d'énergie (adipocytes). De toute façon, avant que les triglycérides puissent être transformés, ils doivent être libérés des chylomicrons.

L'enzyme lipoprotéine-lipase (LPL), normalement présente aux parois des vaisseaux sanguins, est l'enzyme plus importante pour que les triglycérides puissent être déchargés des chylomicrons. L'enzyme LPL se charge de l'hydrolyse initiale des triglycérides circulants au plasma avec le but de fournir des acides gras non estérifiés aux tissus. Il faut noter que sa présence est bien le limitant de la réaction d'hydrolyse et que les acides gras obtenus sont éventuellement stockés aux adipocytes. Ce pour autant l'enzyme clé pour le stockage des acides gras.

Un déficit de la LPL à des enfants peut provoquer irritabilité et problèmes de la croissance. Autant les enfants comme les adultes peuvent souffrir des coliques répétitifs avec de la douleur abdominale, gonflement abdominal causé par un élargissement du foie ou de la rate, en plus avec des flatulences et diarrhée.

La complication plus grave de la déficience de LPL est la pancréatite aiguë. Les événements de la pancréatite peuvent être récurrents avec de la possibilité de dommage irréversible du pancréas, réduisant l'habilité du pancréas pour travailler efficacement, ce qui de son côté peut produire diabète, stéatorrhée (selles molles huileuse) et finalement, cancer.

Les individus affectés avec un déficit de la LPL présentent une haute concentration de lipides au sérum, un cadre qu'on appelle lipémie (ou lipidémie) et qui est défini comme la présence de lipides dans le sang, ou plutôt dans le plasma ou le sérum sanguin, et par extension teneur sérique en lipides totaux. Ces individus présentent des dépôts de lipides sur des tissus lymphatiques, au foie, à la rate et aux reins. En plus, ils peuvent montrer des éruptions sur la peau qui correspondent à de petits dépôts de graisse (www.lpldeficiency.com/, 2013).

Mead et al. (2002) et Santamarina-Fojo & Dugi (1994) reportent que les déficiences métaboliques de la LPL sont associées avec plusieurs pathologies, parmi lesquelles on trouve athérosclérose, chylomicronémie, obésité, maladie d'Alzheimer et dyslipidémie associée avec le diabète, résistance à l'insuline et inflammation.

Saiki et al. (2006) reportent que la déficience de LPL à l'organisme est un marqueur pour stress oxydant qui présente aussi une relation avec le syndrome métabolique. Dans ce sens, il est important de souligner que Ziouzenkova et al. (2003) reportent un rôle antioxydant de la LPL en limitant l'inflammation systémique par excès de lipides.

L'adipocyte triglycéride lipase (ATGL) et la lipase hormonosensible (LHS) sont des enzymes spécifiques du tissu adipeux qui hydrolysent les triglycérides pour libérer des acides gras non-estérifiés aux flux sanguin.

D'accord avec Schrammel et al. (2013), la déficience de la lipase ATGL produit hypertrophie, cardiomyopathie et faille du cœur à travers de mécanismes inflammatoires et de stress oxydant.

Inoue et al. (2011) reportent que l'expression de l'enzyme ATGL s'observe réduite à des individus obèses avec de la résistance à l'insuline et que cette réduction de l'activité enzymatique peut influencer un processus athérogénique, mais aussi, le même état de résistance à l'insuline.

Haemmerle et al. (2006) reportent que dans un modèle murin, l'enzyme ATGL est l'enzyme limitante pour commencer le catabolisme des triglycérides au tissu adipeux et non-adipeux. Un déficit de l'enzyme ATGL est associé avec un incrément de la tolérance au glucose et une plus grande sensibilité à l'insuline. Quand la disponibilité des acides gras se trouve réduite, il y a une augmentation de l'emploi du glucose comme combustible métabolique, malgré l'existence de grandes quantités de graisse au tissu adipeux et aux muscles. Il est important de souligner que l'incapacité pour mobiliser ces dépôts de graisse donne lieu à un déficit énergétique, à une réduction de la consommation énergétique, à une réduction de la température corporelle et à mort prématurée quand les animaux sont exposés au froid ou à pénurie d'aliment.

La lipase hormonosensible (LHS) participe à l'hydrolyse des triglycérides stockés au tissu adipeux, mais elle hydrolyse aussi des esters de cholestérol aux glandes adrénales, aux ovaires, aux testicules et aux macrophages. L'enzyme LHS est similaire à d'autres lipases, telles que la LPL ou la lipase hépatique. Néanmoins, son habilité particulière pour hydrolyser des esters de cholestérols la fait différencier des autres lipases (Strålfors et al., 1987). La LSH est exprimée principalement au tissu adipeux où elle joue un rôle crucial pendant la lipolyse des triglycérides stockés, et pour autant à l'approvisionnement de substrat énergétique sous la forme chimique d'acides gras libres. C'est pour autant, l'enzyme plus importante pour l'approvisionnement d'acides gras du corps.

La lipolyse est régulée par l'insuline et par les catécholamines. En présence d'une demande énergétique, la lipolyse est stimulée principalement par les catécholamines, des hormones qui arrivent au tissu adipeux au moyen de la circulation sanguine ou par voie nerveuse sympathique. Pendant le jeûne, l'exercice ou le stress, l'adrénaline et la noradrénaline font son effet sur le tissu adipeux, en incrémentant la lipolyse à travers de l'activation de la LSH. Au cas contraire, l'insuline est par avant, la plus importante inhibitrice de la lipolyse car elle inactive la LSH.

Les recherches expliquent qu'un déséquilibre entre l'accumulation des lipides et la mobilisation de la graisse causée par une déficience de LSH peut contribuer au développement de l'obésité et de ses désordres associés. Selon Coppack et al. (1992) les activités de la LSH et de la LPL apparaissent réduites aux individus obèses, ce qui est associé avec un incrément de la concentration de triglycérides au plasma et à un risque plus grave de maladies coronaires. En modèle murin, on a observé que le déficit de l'enzyme LSH cause l'accumulation de di-glycérides au tissu adipeux, aux muscles squelettiques, au muscle cardiaque et aux testicules (Haemmerle et al., 2002). En plus, la déficience de LSH produit stérilité en des mâles, causée par une inhibition de la production de spermatozoïdes (Osuga et al., 2000).

BIBLIOGRAPHIE

Bobulescu IA (2010); "Renal lipid metabolism and lipotoxicity"; *Curr Opin Nephrol Hypertens.*; 19(4):393-402.

Boden G (2001); "Free fatty acids-the link between obesity and insulin resistance"; *Endocr Pract.*; 7(1):44-51.

Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA (2012); "Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity"; *J Physiol Biochem.*; 68(4):701-11.

- Brookheart RT, Michel CI, Schaffer JE (2009); "As A Matter of Fat"; *Cell Metab.*; 10(1): 9–12.
- Cao ZJ, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ (2013); "Research advances in the gut microbiota and inflammation in obesity". *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*; 35(4):462-5.
- Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G (2013); "Adipeux tissue immunity and cancer"; *Front Physiol.*; 4:275.
- Coppacka S, Evansa R, Fishera R, Frayn K, Gibbonsa G, Humphreys S, Kirka M, Potts J, Hockadaya T (1992); "Adipeux tissue metabolism in obesity: Lipase action in vivo before and after a mixed meal"; *Metabolism*; Vol. 41, No. 3, 264–272.
- Crujeiras AB, Díaz-Lagares A, Carreira MC, Amil M, Casanueva FF (2013); "Oxidative stress associated to dysfunctional adipeux tissue: a potential link between obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer"; *Free Radic Res.*; 47(4):243-56.
- De Pergola G, Silvestris F (2013); "Obesity as a Major Risk Factor for Cancer"; *J Obes.*; 2013:291546. Epub 2013 Aug 29.
- DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE (2008); "Gut microbiota and its possible relationship with obesity"; *Mayo Clin Proc.*; 83(4):460-9.
- Drewnowski A, Brunzell JD, Sande K, Iverius PH, Greenwood MR (1985); "Sweet tooth reconsidered: taste responsiveness in human obesity"; *Physiol Behav.*; 35(4):617-22.
- Erridge C, Samani NJ (2009); "Saturated Fatty Acids Do Not Directly Stimulate Toll-Like Receptor Signaling"; *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.*; 29: 1944-1949.
- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, Valadez-Vega C, Morales-González JA (2011); "Inflammation, oxidative stress, and obesity"; *Int J Mol Sci.*; 12(5):3117-32.
- Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ (2011); "Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury"; *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*; 35(5 Suppl):14S-20S.
- Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, Gorkiewicz G, Meyer C, Rozman J, Heldmaier G, Maier R, Theussl C, Eder S, Kratky D, Wagner EF, Klingenspor M, Hoefler G, Zechner R (2006); "Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipeux triglyceride lipase"; *Science*; 312:734–737.
- Haemmerle G, Zimmermann R, Hayn M, Theussl C, Waeg G, Wagner E, Sattler W, Magin TM, Wagner EF, Zechner R (2002); "Hormone-sensitive Lipase Deficiency in Mice Causes Diglyceride Accumulation in Adipeux Tissue, Muscle, and Testis"; *The Journal of Biological Chemistry*; 277, 4806-4815.
- Inoue T, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Fujii M, Maeda Y, Fujimura Y, Miura D, Hirano K, Takayanagi R (2011); "Reduced expression of adipeux triglyceride lipase enhances tumor necrosis factor alpha-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells via protein kinase C-dependent activation of nuclear factor-kappaB"; *J Biol Chem.*; 286(37):32045-53.
- Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC (2011); "Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation"; *Biochimie.*; 93(1):39-45.
- Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D (2001); "Saturated Fatty Acids, but Not Unsaturated Fatty Acids, Induce the Expression of Cyclooxygenase-2 Mediated through Toll-like Receptor 4"; *The Journal of Biological Chemistry*, 276, 16683-16689.
- Lipoprotein Lipase Deficiency (2013); <http://www.lpldeficiency.com/patients/about-lpld/signs-symptoms/>
- Mead JR, Irvine SA, Ramji DP (2002); "Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease"; *J Mol Med (Berl.)*; 80(12):753-69.
- Neves AL, Coelho J, Couto L, Leite-Moreira A, Roncon-Albuquerque R Jr (2013); "Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk"; *J Mol Endocrinol.*; 51(2):R51-64.
- Osuga J, Ishibashi S, Oka T, Yagyu H, Tozawa R, Fujimoto A, Shionoiri F, Yahagi N, Kraemer FB, Tsutsumi O, Yamada N (2000); "Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity"; *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 97(2):787-92.
- Rogge MM (2009); "The Role of Impaired Mitochondrial Lipid Oxidation in Obesity"; *Biol Res Nurs*; Vol. 10, No. 4, 310: 356.
- Saiki A, Oyama T, Endo K, Ebisuno M, Ohira M, Koide N, Murano T, Miyashita Y, Shirai K (2007); "Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome"; *Diabetes Res Clin Pract.*; 76(1):93-101.
- Santamarina-Fojo S, Dugi KA (1994); "Structure, function and role of lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism"; *Curr Opin Lipidol.*; 5(2):117-25.
- Schaffer JE (2003); "Lipotoxicity: when tissues overeat"; *Curr Opin Lipidol.*; 14:281–287.
- Schrammel A, Mussbacher M, Winkler S, Haemmerle G, Stessel H, Wölkart G, Zechner R, Mayer B (2013); "Cardiac oxidative stress in a mouse model of neutral lipid storage disease". *Biochim Biophys Acta.*; 1831(11):1600-1608.
- Strålfors P, Olsson H, Belfrage P (1987); "Hormone-Sensitive Lipase"; In: *The Enzymes*. Boyer P D, Krebs E G, editors. London: Academic; pp. 147–177.

- Suganami T, Ogawa Y (2010); "Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling"; *Journal of Leukocyte Biology*; Vol. 88, No. 1, 33-39.
- Tsai F, Coyle WJ (2009); "The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora?"; *Curr Gastroenterol Rep.*; 11(4):307-13.
- Wellen K, Hotamisligil G (2003); "Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue"; *J. Clin. Invest.*; 112:1785–1788.
- Ziuzenkova O, Perrey S, Asatryan L, Hwang J, MacNaul KL, Moller DE, Rader DJ, Sevanian A, Zechner R, Hoefler G, Plutzky J (2003); "Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: evidence for an anti-inflammatory role for lipoprotein lipase"; *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 100(5):2730-5.

8 CANCER

8.1 GENERALITES

Le cancer se manifeste quand quelque cellule a quelque part du corps, commence à croître sans aucun contrôle. Sa définition, selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale de la France, est qu'un cancer correspond à la multiplication anarchique de cellules anormales. Ces dernières peuvent être situées dans n'importe quel organe.

D'accord avec la Société Américaine de Cancérologie, le cancer est la seconde cause de mort à ce pays. Autour de la moitié des hommes et un tiers des femmes aux Etats Unis vont développer un cancer à quelque moment de sa vie.

Hippocrate employait déjà les termes grecs « carcinos » et « carcinoma » pour désigner des tumeurs sans ulcération et des tumeurs avec ulcération, respectivement. Sa théorie sur l'origine du cancer était un déséquilibre entre les quatre humeurs: (1) le sang; (2) le phlegme (ou lymphe); (3) la bile jaune; et (4) la bile noire. La maladie apparaît dès lors que l'une des quatre humeurs accuse une déficience ou un excès. Depuis cette époque, à l'aube de la civilisation, le cancer a passé par beaucoup bien de théories, sans pour autant qu'on puisse connaître aujourd'hui la cause réelle du cancer et par conséquence comment le guérir.

Malgré le fait qu'on ne connaît pas assez bien les causes épidémiologiques du cancer, tout autour du monde, les savants reconnaissent un rôle fondamental de l'alimentation, tout aussi comme un facteur de cause de la maladie, ou à sa version contraire, comme un facteur thérapeutique et préventif.

De la même manière qu'à l'obésité, le cancer est un cas très intéressant pour l'idée centrale de ce livre, puisqu'il se correspond à une maladie où l'on trouve les symptômes déjà énumérés comme la dysbiose intestinale, l'hyperperméabilité intestinale, la translocation bactérienne, l'inflammation systémique, le stress oxydant et la déficience d'enzymes métaboliques.

8.2 DYSBIOSE INTESTINALE ET HIPERPERMEABILITE INTESTINALE

Une grande quantité de recherches montrent l'évidence sur le rôle de la flore intestinale au développement du cancer. En fait, la capacité de la flore intestinale pour promouvoir des cadres d'inflammation systémique suggère aussi que cette flore peut provoquer des risques de cancer en des tissus bien éloignés du tractus gastro-intestinal.

D'une manière générale, la flore intestinale peut promouvoir des risques de cancer en employant les suivantes fonctions (Hullar et al., 2014; Davis & Milner, 2009):

- 1) En récupérant des nutriments de la diète, lesquels en des conditions normales seraient inaccessibles ; comme par exemple, en incrémentant la fermentation de fibre et des amidons composés.
- 2) Par le métabolisme de xenobiotiques, qu'ils soient potentiellement bénéfiques ou toxiques, comme peuvent être quelques constituants de l'alimentation, des drogues ou de carcinogènes. Des enzymes microbiennes comme la nitroreductase, les azoreductases, les hydrolases et la β -glucuronidase, ont la capacité de convertir des composés inactifs en métabolites actifs qui peuvent exercer des effets négatifs. Par exemple, la β -glucuronidase hydrolyse l'acide glucuronique qui provient des amines hétérocycliques (des cancérigènes qui se forment pendant la cuisson des aliments), pour former des produits réactifs qui peuvent causer des dommages aux cellules de la paroi intestinale.
- 3) Par la rénovation des cellules épithéliales de l'intestin et la maintenance de l'intégrité de la paroi intestinale. Parmi les acides gras qui sont produits par la flore intestinale, le butyrate est la source préférée d'énergie des cellules intestinales (appelées colonocytes). En fait, on reconnaît le rôle anti-cancérigène du butyrate en prévenant le dommage à l'ADN des colonocytes et en inhibant le développement des cellules malignes.
- 4) En affectant le développement et l'activité du système immunologique.

Le fait que l'incidence de cancer colorectal soit plus haute à des pays développés montre un facteur environnemental à son étiologie, comme peut être la diète et le style de vie. Actuellement, on trouve beaucoup d'information indiquant que la surnommée « diète occidentale », basse en fibre mais riche en viandes rouges, en graisses saturées et en sucres traités est bien associée avec le cancer colorectal ; mais elle est aussi associée avec l'obésité, des maladies cardiovasculaires et diabète mellites type 2 (Magalhães et al., 2012). Il existe aussi de l'évidence qui montre que l'aspirine et d'autres drogues anti-inflammatoires aident à prévenir le développement des polypes et du cancer du côlon, ce qui implique un rôle de l'inflammation au développement de cette maladie. Finalement, on reconnaît aussi que le cancer colorectal est plus commun chez des personnes affectées avec inflammation du côlon en comparaison avec des personnes non-affectées.

Si l'on analyse le cancer du sein, l'évidence épidémiologique montre une étroite relation avec la diète (Gorbach, 1984). Les taux plus élevés sont observés à des femmes qui ont une diète riche en graisses et basse en fibre. Il y a aussi une grande quantité d'information impliquant les estrogènes à l'étiologie du cancer du sein. Dans ce sens, on trouve que la diète a un impact direct sur les niveaux d'estrogènes et que le principal mécanisme qui régule les niveaux d'estrogènes correspond au métabolisme des estrogènes à l'intestin. La flore bactérienne joue un rôle clé à la circulation entéro-hépatique d'estrogènes grâce à la deconjugaison des estrogènes liés qui apparaissent à la bile, en permettant que les hormones libres puissent être réabsorbées. Quand la dysbiose est supprimée après une thérapie d'antibiotiques, on observe un incrément des niveaux d'estrogènes aux fèces, tandis que les estrogènes à l'urine se diminuent, en impliquant une réduction de l'absorption intestinale. Une diète basse en graisse et riche en fibre produit des changements similaires ; c'est-à-dire une haute concentration des estrogènes aux fèces et une basse concentration à l'urine. Ces importantes observations montrent que la flore intestinale joue un rôle majeur au métabolisme des hormones.

Le rôle de la flore intestinale sur l'inflammation intestinale est assez bien connu. L'inflammation apparaît en présence des stimulations provenant de produits bactériens de la flore (Gallimore & Godkin, 2013). En plus, l'apparition d'adénomes et des carcinomes au côlon est associée avec un cadre d'hyperperméabilité intestinale. Les changements à la structure de la paroi intestinale facilitent la translocation de bactéries intestinales qui activent les réponses inflammatoires, en promouvant la prolifération cellulaire avec une perte de la fonction cellulaire et genèse des tumeurs.

8.3 INFLAMMATION SYSTEMIQUE

En 1863, Rudolf Virchow considérait que le cancer avait ses origines à des endroits d'inflammation chronique. Son hypothèse indiquait que quelques types d'irritants, en ensemble avec des dommages aux tissus et l'inflammation subséquente, causaient la prolifération cellulaire.

Selon Aggarwal & Gehlot (2009), au deux dernières décennies, il s'est fait évident qu'au niveau moléculaire, les maladies le plus chroniques, incluant le cancer, sont causées par une réponse inflammatoire incontrôlée. Cette réponse inflammatoire peut être activée par le tabac, le stress, des agents diététiques, l'obésité, l'alcool, des agents infectieux, irradiation, ou quelque autre stimulation environnementale, lesquels peuvent produire jusqu'à un 95 % des cas de cancer. Par son côté, le processus inflammatoire est impliqué à la transformation, survie, prolifération, invasion, angiogénèse, métastases, chimiorésistance et radiorésistance des cellules cancéreuses.

La connexion entre la pathogénèse du cancer et l'inflammation présente des divers aspects (Weber et al., 2010; Balkwill & Mantovani, 2001):

- 1) Plusieurs conditions inflammatoires prédisposent les cellules au cancer.
- 2) Le cancer se présente à des endroits d'inflammation chronique.
- 3) On trouve des différents types de cellules inflammatoires à beaucoup types de cancer.
- 4) L'extension du tissu cancérigène infiltré avec des macrophages a une corrélation avec son pronostic.
- 5) Des molécules inflammatoires type cytokines sont détectables à plusieurs types de cancer. Des hauts niveaux de ces molécules sont associés avec un pronostic très pauvre.

Le cadre inflammatoire active une grande variété de cellules inflammatoires qui induisent et activent plusieurs enzymes productrices d'espèces réactives de l'oxygène qui font dommage à l'ADN, à l'ARN, aux lipides et aux protéines. En plus, les molécules inflammatoires contribuent au néoplasie par moyen de l'induction de mutations pré-néoplasiques, de réponses adaptatives, de la résistance à l'apoptose, et de changements environnementaux tels que la stimulation de l'angiogénèse.

L'angiogénèse développe les vaisseaux sanguins nécessaires, pendant que la métastase donne à la tumeur l'habilité d'envahir. Les changes successifs à l'endroit de la tumeur suivent une séquence d'inflammation chronique. Cette réaction chronique est hautement dirigée par la tumeur et paraît promouvoir sa survie.

Yu et al. (2010) reportent que l'accumulation d'endotoxines d'origine intestinal représente un agent pathologique du carcinome hépatocellulaire et que la manipulation de la flore intestinale ayant pour but de prévenir la translocation de bactéries et des toxines peut être favorable pour ces patients.

Balkwill & Mantovani (2001) présentent la liste suivante des risques de cancer due à des inflammations par agents infectieux ou chimiques:

Type de cancer	Stimule inflammatoire
Vessie	Schistosomiase
Cervical	Virus du Papillome
Ovaire et Pelvis	Maladie inflammatoire
Gastrique	Gastrite induite par <i>H. pylori</i>
Lymphome gastrique du MALT	<i>H. pylori</i>
Œsophage	Métaplasie de Barrett
Colorectal	Maladie inflammatoire du côlon
Hépatocellulaire	Virus de l'Hépatite (B et C)
Bronchique	Silice, Asbestos, fumée de cigarette
Mésothéliome	Asbestos (amiante)
Sarcome de Kaposi	Virus de la herpe type 8

Le rôle de la *Helicobacter Pylori* au développement des adénocarcinomes gastrique a été aussi reporté par Gaddy et al. (2013) et par Xie et al. (2013).

8.4 FORMATION D'IMMUNOCOMPLEXES

D'accord avec Parveen et al. (2010) les niveaux d'immunocomplexes circulants peuvent être employés comme des marqueurs tumoraux. Le terme « marqueur tumoral » fait référence au risque, présence, état et comportement futur du cancer. D'autres types de marqueurs tumoraux peuvent être des protéines onco-fœtales, des enzymes, des hormones, des antigènes associés à la tumeur, des lipides, des immunoglobulines et des glycoprotéines. En particulier, les immunocomplexes circulants jouent un rôle spécifique comme initiateurs du mécanisme de dommage aux tissus en des cadres infectieux, maladies auto-immunes et développement du cancer. Il existe une forte corrélation entre les niveaux d'immunocomplexes circulants et le progrès du cancer.

En relation avec des cas de carcinomes à la tête et au cou, Makrantonakis et al. (1999) reportent que les niveaux d'immunocomplexes circulants s'incrémentent graduellement dans la mesure que la maladie progresse, et dans ce même sens, il y a une réduction des immunocomplexes après un traitement systémique vers le cancer.

La présence incrémentale d'immunocomplexes à mesure que le cancer progresse a été reportée à plusieurs études scientifiques :

- En cancers du type génito-urinaire (Golda et al., 2004; Kobayashi et al., 1984; Aziz et al., 1997).
- En cancer du sein (Dass et al., 1992; Neri et al., 1985).
- En mélanome malin (Salinas & Wee, 1986; Bharwani et al., 1986);
- En maladie de Hodgkin (Tomasević & Jelić, 2000; Nerurkar et al., 1989);
- En leucémie myéloïde (Saranath et al., 1983; Chhajlani et al., 1983).
- En tumeurs cérébrales (Lauro et al., 1983; Sudaet al., 1982).
- En cancer colorectal (Chester & Begent, 1984).

8.5 STRESS OXYDANT

Comme il a été décrit auparavant, la production excessive des espèces réactives de l'oxygène (ROS) soutient le développement du stress oxydant. Le cadre de stress oxydant, est par son côté, un promoteur du développement et perpétuation de l'inflammation et pour autant, contribue à la pathologie d'un grand nombre de maladies débilitantes entre lesquelles cardiovasculaires, diabète, cancer et maladies neuro-dégénératives. Les ROS affectent toutes les étapes de la réponse inflammatoire (Lugrin et al., 2013).

Particulièrement, en relation avec le cancer, on reconnaît qu'il existe une série de changements complexes au niveau moléculaire et cellulaire qui participent au développement du cancer ; entre ceux-ci, la génération de ROS. Ces molécules réactives produisent du dommage aux tissus et son rôle à l'initiation et développement des cadres cancérigènes est bien documenté (Choudhari et al., 2013; Strzelczyk & Wiczowski, 2012). A ce respect, quelques chercheurs sont même arrivés à classer les ROS comme des molécules « cancérigènes » (Dreher & Junod, 1996).

De la même manière, il a été établi qu'en cancérogenèse, la production perpétuée des ROS est associée avec la mutation de l'ADN induite par des oxydants ; d'aussi même qu'avec la modification de l'expression des gènes (Klaunig & Kamendulis, 2004). La mutation de l'ADN correspond à une étape critique pendant la cancérogenèse et en fait, on observe des niveaux élevés de lésions ulcéraives au ADN en plusieurs types de tumeurs (Valko et al., 2006).

8.6 THEORIE TROPHOBLASTIQUE DU CANCER

En 1902, à la revue scientifique médicale britannique appelée « The Lancet », est apparu un travail scientifique effectué par l'embryologue John Beard ; à ce temps-là, professeur à l'université d'Edimbourg. A ce travail scientifique, Beard proposait que l'enzyme protéase pancréatique trypsine représentait la première défense du corps vers le cancer et que par conséquence, cette enzyme pouvait être employée avec des buts thérapeutiques. Beard avait abouti à cette conclusion après vingt ans d'études et de recherches de laboratoire. Malgré sa méticuleuse documentation et son impeccable réputation – car il a même été nommé au Prix Nobel en 1906, grâce à ses travaux en embryologie – la plus grande partie des « experts » en cancer ont réfuté catégoriquement la thèse de Beard. En réponse aux critiques, en 1911, Beard publia un livre avec le titre « The Enzyme Treatment of Cancer and its Scientific Basis » (Le Traitement Enzymatique du Cancer et ses Bases Scientifiques). Comme conclusion, John Beard donna naissance à ce qu'on connaît aujourd'hui comme la « Théorie Trophoblastique du Cancer ».

Si bien, il y eu au passé beaucoup d'opposition à la thèse de John Beard, actuellement plusieurs études et recherches supportent cette thèse ; et il est même possible qu'on puisse voir prochainement une nouvelle manière d'affronter le cancer comme une MALADIE CARENTIELLE.

Holtan et al. (2011) et Ferretti et al. (2007) décrivent les similarités entre cancer et grossesse. Les auteurs soulignent que plusieurs des mécanismes prolifératifs, invasifs et de tolérance immunologique qui se présentent pendant la grossesse, sont aussi employées par les cellules cancéreuses afin d'établir un réseau appropriée de nutriments et pour évader la réponse immune du hôte. En plus de sa capacité, - du même les cellules du placenta comme les cellules cancéreuses-, pour envahir des tissus sains, les deux types de cellules développent un microenvironnement qui les permet de survivre, développer des vaisseaux connectifs et éviter la défense immunologique du hôte.

Il existe assez bien de littérature scientifique qui décrit les mécanismes employés par les cellules cancéreuses pour échapper à l'apoptose (destruction) et pour migrer à travers des tissus sains, en évadant l'action du système immunitaire du hôte. C'est-à-dire, un processus similaire qui montre comment une seule cellule « anormale » peut proliférer et après, faire des métastases en passant inaperçue par le système immunologique correspond à la grossesse, à laquelle le placenta qui se développe, envahit l'utérus et en plus, le fœtus n'est pas rejeté par le système immunitaire de la mère.

Beard avait étudié qu'en plusieurs espèces animales, le trophoblaste cessait de se développer quand l'embryon commençait sa production d'enzymes pancréatiques. Selon ses observations, chez les humains, ça se passe à la septième semaine après la conception. A ce moment-là, le trophoblaste commence à perdre son agressivité. Si par quelque casualité, la production d'enzymes ne se donne pas, apparaît la forme plus maligne de cancer : le choriocarcinome. Beard avait découvert un rôle totalement insoupçonné des enzymes pancréatiques au contrôle des cellules cancéreuses.

Beard considérait que les cellules cancéreuses, en forme indépendante de son apparence, étaient caractéristiquement des trophoblastes à son comportement. Pour autant, l'invasion de la paroi utérine par le trophoblaste pendant les premiers 56 jours de grossesse, pouvait être employée comme un modèle tumoral. Les cellules du placenta et les cellules cancéreuses partagent un mécanisme commun pour supprimer le mécanisme de défense immunologique. D'une manière similaire, il y a un contrôle de l'infiltration trophoblastique développé par les enzymes pancréatiques de la mère, appuyé par l'apparition des protéases pancréatiques du fœtus, en produisant l'arrêt de la croissance du trophoblaste ; ce qui peut servir comme un modèle pour le contrôle des cellules cancéreuses. D'accord avec ses commentaires, Beard proposait l'administration thérapeutique d'un mélange d'enzymes protéases et amylases.

C'est à dire que Beard considérait qu'en dépit de que plusieurs types de stimuli pouvaient provoquer le processus initial de réplication des cellules indifférenciées, le cancer avait une seule origine : la déficience des enzymes pancréatiques. D'accord avec cette idée, le cancer apparaîtrait comme la conséquence de l'incapacité du pancréas pour produire la suffisante quantité d'enzymes pancréatiques.

L'hormone gonadotrophine chorionique humaine (GCh) est une hormone produite au cours de la grossesse, fabriquée par l'embryon peu de temps après la conception et plus tard par le trophoblaste (partie du placenta)..... Mais elle est aussi fabriquée par divers types de cellules cancéreuses ! En plus, cette hormone est bien connue en médecine clinique, puisque chaque fois qu'une femme emploie un kit pour diagnostic de grossesse, elle détermine la présence de cette hormone à l'urine.

Le rôle de la GCh auprès du cancer n'est pas encore bien établi. Il a été confirmé qu'elle est exprimée à des divers types de cancer et que des hauts niveaux de cette hormone au sérum sont associés avec métastases du cancer, avec sa résistance à la thérapie et avec un pronostic bien pauvre. Il a été suggéré que la GCh a un effet sur la croissance des tumeurs en faisant une inhibition de l'apoptose (Kubiczak et al., 2013).

Actuellement, la GCh est communément employée comme un marqueur tumoral : En cancer de poumon (Carazo-Hernández et al., 2013); en cancer de prostate (Li et al., 2013); en ostéosarcome (Demirtas et al., 2007); et en cancer de l'ovaire (Vartiainen et al., 2001).

Citant à Ralph Moss (Ph.D.) (Moss, 1994), "Si comme médecin, vous trouvez des niveaux de GCh chez un patient, et si ce patient n'est pas en état de grossesse, alors probablement le patient a un cancer. En fait, plus grand est le niveau de la GCh, plus sérieux va être le diagnostic."

8.7 DEFICIT D'ENZYMES METABOLIQUES

Si la Théorie Trophoblastique du cancer est vraie, alors l'administration d'enzymes pancréatiques ou de protéines similaires doit bien donner des résultats positifs en cas de cancer.

Yamashita et al. (2003) ont étudié l'expression de trypsine au cancer de l'œsophage et de l'estomac, en trouvant que l'expression de cette enzyme se réduisait par 70 – 95 %, et pire encore, à quelques tumeurs son activité disparaissait totalement. Ces chercheurs ont trouvé que la trypsine est annulée par quelques mécanismes du cancer qui empêchaient son activité anti-cancérigène. Ils conclurent que la trypsine pourrait être employée comme un agent thérapeutique en cas de cancer.

Saruc et al., (2004) ont implanté des cellules cancéreuses pancréatiques en un modèle murin, ayant pour but vérifier la bonté de la supplémentation avec des enzymes pancréatiques au traitement du cancer. Plusieurs rats furent divisés en deux groupes. Un groupe fut traité avec des enzymes, alors que l'autre groupe servait comme control. Les animaux traités avec des enzymes ont eu un taux de survie significativement plus haut que le groupe de control. Les tumeurs au groupe traité avec des enzymes furent plus petites qu'au groupe de control. En plus, tous les animaux du groupe de control ont eu stéatorrhée et cétonurie aux premiers niveaux du développement de la maladie, alors que seulement un petit nombre d'animaux du groupe traité avec des enzymes subirent ces conditions. Les chercheurs purent conclure que le traitement avec des enzymes a prolongé significativement la vie et a réduit le taux de croissance des tumeurs chez les animaux d'expérimentation.

Wald et al. (2001, 1998a, 1998b) ont employé un mélange d'enzymes protéases: trypsine, chymotrypsine y papaïne en modèle murin pour évaluer son effet en métastases et le temps de survie en mélanome et carcinome de poumon. Les rats inoculés avec du cancer furent divisés en deux groupes. Les enzymes furent administrées à un groupe, pendant que l'autre groupe était employé comme control. Ses résultats ont démontré que l'administration d'enzymes inhibe le développement des tumeurs primaires et permet que la récurrence des tumeurs soit minime. La possibilité de métastases c'est aussi réduite considérablement. Finalement, les chercheurs ont observé un incrément sur le taux de survie des animaux traités avec les enzymes. Quelques-uns finirent avec des remissions totales, pendant que tous les animaux au groupe de control moururent.

D'une manière anecdotique, on peut faire référence à la guérison d'un possible cas de cancer à la Bible grâce à l'emploi d'enzymes protéases végétales. A Esaïe 38, on peut lire le suivant:

38:1 *En ce temps-là, Ézéchias fut malade à la mort. Le prophète Ésaïe, fils d'Amots, vint auprès de lui, et lui dit: Ainsi parle l'Éternel: Donne tes ordres à ta maison, car tu vas mourir, et tu ne vivras plus.*

Néanmoins, Ézéchias priât pour une guérison et l'Éternel la lui donna à travers de Esaïe:

38:21 *Ésaïe avait dit: Qu'on apporte une masse de figes, et qu'on les étende sur l'ulcère; et Ézéchias vivra.*

Il est évident qu'un ulcère mortel n'est pas un ulcère quelconque. L'ulcère mortel d'Ezechias bien pourrait avoir été un type de cancer de peau. Il est reconnu que certaines tumeurs de la peau comme les carcinomes finissent par se creuser et s'ulcérer. L'ulcère est alors révélateur d'une lésion cancéreuse sous-jacente.

Aujourd'hui on reconnaît que les figes contiennent une enzyme protéase très forte appelée ficine. Cette protéase est très similaire à la protéase papaïne de la papaye. Tel qu'il sera décrit aux suivantes lignes, ces protéases végétales, présentent un effet immunomodulateur, c'est-à-dire qu'elles aident à résoudre les cadres inflammatoires. En plus, ces enzymes ont aussi activité anti-cancérigène et facilitent la curation des plaies.

En faisant relation aux protéases, plusieurs recherches sur la bromelaïne soulignent son rôle immunomodulateur et anti-cancérigène :

Lors d'une étude publiée en 2010, Chobotova et al. soulignent les propriétés de la bromelaïne comme un agent anti-inflammatoire, anti-thrombotique, fibrinolytique et anti-cancérigène. Les auteurs reportent l'évidence dérivée des observations cliniques et d'expériences en modèle murin, en indiquant que la bromelaïne a une activité plutôt systémique en affectant plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires au sein du développement du cancer. L'activité anti-cancérigène de la bromelaïne est basée sur son impact direct auprès des cellules cancéreuses et son microenvironnement, du même que sur la modulation des systèmes immunologiques, inflammatoires et homéostatiques.

Bhui et al. (2009) reportent les effets anti-cancérigènes de la bromelaïne lors d'une étude sur modèle murin de cancer de peau. Un prétraitement avec de la bromelaïne a retardé l'apparition de cellules malignes et a réduit le nombre de tumeurs aux animaux. Les chercheurs ont eu l'évidence d'une réduction significative des masses tumorales jusqu'à un 65 %. La bromelaïne produit un incrément de la destruction de cellules cancéreuses (apoptose). Selon ces chercheurs, l'activité anti-cancérigène de la bromelaïne est basée sur la réduction des mutations à l'ADN cellulaire au début du processus maligne, pour autant la bromelaïne est un agent préventif en cas de néoplasies.

Tysnes et al. (2001) soulignent aussi les propriétés de la bromelaïne comme un agent anti-œdémateux, anti-inflammatoire et anti-métastatique. Alors d'une étude développée sur des cellules cancéreuses de gliome, ils ont démontré que la bromelaïne réduisait d'une manière significative et réversible, l'adhésion cellulaire, la migration et l'invasion sans affecter la viabilité cellulaire. Ses effets anti-invasifs sont attribués à sa capacité protéolytique.

Maurer (2000) fait noter l'emploi de la bromelaïne pour le traitement des désordres inflammatoires et néoplasiques ; comme additif pour chimiothérapie et radiothérapie – en réduisant l'inflammation et l'œdème- ; aditif pour chirurgies – réduisant l'œdème et améliorant la curation de la plaie- ; aditif pour la prévention de lymphoedème – réduisant la lympho-congestion, les résidus, la viscosité de l'exsudat et finalement, favorisant la stimulation de la phagocytose.

Il est important de mentionner à ce chapitre, le Dr. William Donald Kelley, un dentiste avec un doctorat en Chirurgie Dentale et un ample savoir sur la science de la nutrition, né au Texas, Etats Unis. Pendant un période de vingt-cinq années, le Dr. Kelly pu développer une méthodologie pour traiter divers types de maladies dégénératives, entre lesquelles primordialement était le cancer. Les trois principaux éléments de sa méthodologie étaient une propre nutrition, désintoxication et supplémentation avec des enzymes.

Ce qui est bien plus intéressant ce que le Dr. Kelly a été diagnostiqué en 1962 avec du cancer pancréatique. En 1964, son cancer avait fait métastases et d'accord avec le diagnostic, son espoir de vie était seulement de quelques semaines. Son médecin interniste lui recommandât la chirurgie, mais le chirurgien a considéré que Kelly ne survivrait pas à l'opération. Sans rien à perdre, Kelly s'est mis à faire

sa propre recherche sur une thérapie nutritionnelle pour survivre au cancer. Le Dr. Kelly est mort d'un arrêt cardiaque en 2005 ; c'est-à-dire 41 ans après son diagnostic de cancer métastatique du pancréas.

Le Dr. Kelly considérait que la racine du cancer était l'incapacité du corps pour métaboliser des protéines. Pour empirer les choses, les tumeurs développent un métabolisme si exigeant qu'ils utilisent les aliments qui sont consommés. Si une personne ne corrige pas son métabolisme de protéines, elle aura bien plus de tumeurs au futur ; même si la tumeur initiale a été enlevée. Kelly adjudiquait ces problèmes à une déficience de la production d'enzymes pancréatiques, particulièrement des protéases. Finalement, il considérait les protéases pancréatiques comme étant la première ligne de défense de l'organisme envers l'apparition du cancer.

La Dr. Kelly a publié un livre appelé « Une Réponse au Cancer » (One Answer to Cancer) au sujet de sa méthodologie du traitement du cancer. Le livre est disponible au WEB : <http://www.drkelley.com/>

En suivant d'une manière approximée, la méthodologie du Dr. Kelly, le Dr. Nicholas Gonzalez – qui a eu l'opportunité d'analyser quelques 10,000 cas de patients traités par le Dr. Kelly – développa une étude pendant trois ans sur 11 patients diagnostiqués avec adénocarcinome pancréatique inopérable état II-IV (Gonzalez & Isaacs, 1999). Selon la Base Nationale de Données du Cancer des Etats Unis, le taux de survivance en 1995 pour ce type de cancer était de seulement un 25 % pour la première année, et d'un 10 % à la seconde année. Les patients ont subi le traitement chez eux, sur la surveillance des médecins. D'après les résultats de l'étude, des 11 patients qui participèrent, 9 (81 %) ont survécu un an ; 5 (45 %) ont survécu deux ans ; 4 ont survécu trois ans et même, deux d'entre eux ont continué à vivre bien après l'évaluation finale de l'étude.

BIBLIOGRAPHIE

- Aggarwal BB, Gehlot P (2009); "Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients?"; *Cancer/Immunomodulation*; Vol. 9, No. 4, 2009, Pages 351–369.
- Aziz M, Das TK, Rattan A (1997); "Role of circulating immune complexes in prognostic evaluation and management of genitourinary cancer patients"; *Indian J Cancer*; 34(3):111-20.
- Balkwill F, Mantovani A (2001); "Inflammation and cancer: back to Virchow?"; *Lancet* 2001; 357: 539–45.
- Beard J. (1911); "The Enzyme Treatment of Cancer and Its Scientific Basis"; London, UK: Chatto & Windus.
- Bharwani N, Campbell L, Ashley P, Queen WD, Phillips TM, Jerry LM (1986); "Circulating immune complexes in malignant melanoma: serial studies in 130 patients"; *Oncology*; 43(3):143-8.
- Bhui K, Prasad S, George J, Shukla Y (2009); "Bromelain inhibits COX-2 expression by blocking the activation of MAPK regulated NF-kappa B against skin tumor-initiation triggering mitochondrial death pathway"; *Cancer Lett.*; 282(2):167-76.
- Carazo-Hernández B, Pérez-Ezquerro BR, Lafalla-Bernad O, Pérez-Serrano Mdel C, Bretón-Hernández P, Fabre-González E (2013); "Positive result of human chorionic gonadotropin. Diagnostic considerations". *Ginecol Obstet Mex.*; 81(5):279-83.
- Chester KA, Begent RH (1984); "Circulating immune complexes (CIC), carcinoembryonic antigen (CEA) and CIC containing CEA as markers for colorectal cancer"; *Clin Exp Immunol.*; 58(3):685-93.
- Chhajlani V, Zingde S, Adwani S, Gothoskar B (1983); "Circulating immune complexes in chronic myeloid leukemia: turbidimetric measurement and two-dimensional electrophoretic analysis"; *Leuk Res.*; 7(5):565-73.
- Chobotova K, Vernallis AB, Majid FA (2010); "Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives". *Cancer Lett.*; 290(2):148-56.
- Choudhari SK, Chaudhary M, Gadbail AR, Sharma A, Tekade S (2013); "Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer and precancer: A review"; *Oral Oncol.* doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.011. [Epub ahead of print].

- Dass TK, Aziz M, Rattan A, Tyagi SP (1992); "Clinical utility and monitoring of breast cancer by circulating immune complexes"; *Indian J Pathol Microbiol.*;35(4): 298-307.
- Davis CD, Milner JA (2009); "Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention"; *J Nutr Biochem.*; 20(10):743-52.
- Demirtas E, Krishnamurthy S, Tulandi T (2007); "Elevated serum beta-human chorionic gonadotropin in nonpregnant conditions"; *Obstet Gynecol Surv.*; 62(10):675-9; quiz 691.
- Dreher D, Junod AF (1996); "Role of oxygen free radicals in cancer development"; *Eur J Cancer.* 1996 Jan;32A(1):30-8.
- Ferretti C, Bruni L, Dangles-Marie V, Pecking AP, Bellet D (2007); "Molecular circuits shared by placental and cancer cells, and their implications in the proliferative, invasive and migratory capacities of trophoblasts". *Hum Reprod Update.*; 13(2):121-41.
- García MS, Baraño RI, Fernández O, Bordenave H, Rumi LS (1987); "Circulating immune complexes in breast and lung cancer, before and after chemotherapy"; *Allergol Immunopathol (Madr).*; 15(1):15-8.
- Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Washington MK, Peek RM Jr, Algood HM, Cover TL (2013); "High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis"; *Infect Immun.*; 81(6):2258-67.
- Gallimore AM, Godkin A (2013); "Epithelial barriers, microbiota, and colorectal cancer"; *N Engl J Med.*; 368(3):282-4.
- Gołda R, Wolski Z, Wyszomirska-Gołda M, Madaliński K, Michałkiewicz J (2004); "The presence and structure of circulating immune complexes in patients with prostate tumors"; *Med Sci Monit.* ; 10(3).
- Gonzalez NJ, Isaacs LL (1999); "Evaluation of pancreatic proteolytic enzyme treatment of adenocarcinoma of the pancreas, with nutrition and detoxification support"; *Nutr Cancer.* 1999;33(2):117-24.
- Gorbach SL (1984); "Estrogens, breast cancer, and intestinal flora"; *Rev Infect Dis.*; 6 Suppl 1:S85-90.
- Holtan SG, Creedon DJ, Haluska P, Markovic SN (2009); "Cancer and pregnancy: parallels in growth, invasion, and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents"; *Mayo Clin Proc.*; 84(11):985-1000.
- Hullar MA, Burnett-Hartman AN, Lampe JW (2014); "Gut Microbes, Diet, and Cancer"; *Cancer Treat Res.*; 159:377-399.
- Klaunig JE, Kamendulis LM (2004); "The role of oxidative stress in carcinogenesis". *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*; 44:239-67.
- Kobayashi K, Umeda T, Akaza H, Nijima T, Aikawa T, Tanimoto K (1984); "Circulating immune complexes in patients with bladder cancer and other malignancies of the urogenital tract"; *Urol Int.*; 39(4):232-5.
- Kubiczak M, Walkowiak GP, Nowak-Markwitz E, Jankowska A (2013); "Human Chorionic Gonadotropin Beta Subunit Genes CGB1 and CGB2 are Transcriptionally Active in Ovarian Cancer". *Int J Mol Sci.*; 14(6):12650-60.
- Lauro GM, Grossi M, Di Lorenzo N (1983); "Detection of circulating immune complexes associated with brain tumors. Correlation with histological differentiation and length of clinical history"; *Eur Neurol.*; 22(5):307-13.
- Li Z, Li C, Du L, Zhou Y, Wu W (2013); "Human chorionic gonadotropin β induces migration and invasion via activating ERK1/2 and MMP-2 in human prostate cancer DU145 cells"; *PLoS One.*; 8(2):e54592.
- Lugrin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L (2013); "The role of oxidative stress during inflammatory processes". *Biol Chem.* doi: 10.1515/hsz-2013-0241. [Epub ahead of print]
- Lyytinen I, Lempinen M, Nordin A, Mäkisalo H, Stenman UH, Isoniemi H (2013); "Prognostic significance of tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) and human chorionic gonadotropin- β (hCG β) in patients with hepatocellular carcinoma"; *Scand J Gastroenterol.*; 48(9):1066-73.
- Magalhães B, Peleteiro B, Lunet N (2012); "Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis"; *Eur J Cancer Prev.* ; 21(1):15-23.
- Makrantonakis P, Pectasides D, Aggouridakis C, Visvikis A, Daniilidis J, Fountzilas G (1999); "Squamous cell carcinoma antigen, circulating immune complexes, and immunoglobulins in monitoring squamous cell carcinoma of head and neck: a study of the hellenic co-operative oncology group (HeCOG)". *Am J Clin Oncol.*; 22(6):542-9.
- Maurer HR (2000); "Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use"; *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.*: 58:1234–1245.
- Moss RW (1994); "Trophoblast from the Past: New discoveries breathe life into an old theory". *The Cancer Chronicles* #20; March 1994.
- Neri B, Comparini T, Ciatto S, Cataliotti L, Distante V, Bartalucci S (1985); "Circulating immune complexes (CIC) as tumor marker in the follow-up of breast cancer"; *Cancer Detect Prev.*; 8(1-2):53-6.
- Nerurkar AV, Advani SH, Gothoskar BP (1989); "Circulating immune complexes (CIC) in Hodgkin's disease. I. Levels and two-dimensional analysis"; *Neoplasma*; 36(2):199-205.
- Parveen S, Taneja N, Bathi RJ, Deka A C (2010); "Evaluation of circulating immune complexes and serum immunoglobulins in oral cancer patients - A follow up study". *Indian J Dent Res*; 21:10-5.

- Salinas FA, Wee KH (1986); "Prognostic and pathogenetic implications of immune complexes in human cancer"; *Adv Immun Cancer Ther.*; 2:189-209.
- Saranath D, Advani S, Gangal S (1983); "Circulating immune complexes in chronic myeloid leukemia patients at various stages of the disease"; *Leuk Res.*; 7(6):771-7.
- Saruc M, Standop S, Standop J, Nozawa F, Itami A, Pandey KK, Batra SK, Gonzalez NJ, Guesry P, Pour PM (2004); "Pancreatic enzyme extract improves survival in murine pancreatic cancer"; *Pancreas.*; 28(4):401-12.
- Strzelczyk JK, Wiczowski A (2012); "Oxidative damage and carcinogenesis"; *Contemp Oncol (Pozn).*; 16(3):230-3.
- Suda K, Ohtsuka S, Takeuchi J, Yamashita J, Oda Y, Handa H (1982); "Detection and clinical significance of immune complexes in the sera of brain tumor patients"; *No Shinkei Geka.*; 10(12):1283-8.
- Tomasević Z, Jelić S (2000); "Circulating immune complexes in advanced Hodgkin's disease: qualitative analysis and prognostic significance"; *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*; 48(3):195-200.
- Tysnes BB, Maurer HR, Porwol T, Probst B, Bjerkvig R, Hoover F (2001); "Bromelain reversibly inhibits invasive properties of glioma cells". *Neoplasia.*; 3(6):469-79.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M (2006); "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer". *Chem Biol Interact.*; 160(1):1-40.
- Vartiainen J, Lehtovirta P, Finne P, Stenman UH, Alfthan H (2001); "Preoperative serum concentration of hCGbeta as a prognostic factor in ovarian cancer"; *Int J Cancer.*; 95(5):313-6.
- Wald M, Olejar T, Sebkova V, Zadinova M, Boubelik M, Pouckova P (2001); "Mixture of trypsin, chymotrypsin and papain reduces formation of metastases and extends survival time of C57Bl6 mice with syngeneic melanoma B16"; *Cancer Chemother Pharmacol.*; 47 Suppl:S16-22.
- Wald M, Olejar T, Pouckova P, Zadinova M (1998a); "Proteinases reduce metastatic dissemination and increase survival time in C57Bl6 mice with the Lewis lung carcinoma"; *Life Sci.*; 63(17):PL237-43..
- Wald M, Zavadova E, Pouckova P, Zadinova M, Boubelik M (1998b); "Polenzyme preparation Wobe-Mugos inhibits growth of solid tumors and development of experimental metastases in mice". *Life Sci.* 1998;62(3):PL43-8.
- Weber D, Wheat JM, Curri GM (2010); "Inflammation and cancer: tumor initiation, progression and metastasis, and Chinese botanical medicines"; *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.*; 8(11):1006-13.
- Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, Jin HC, Wang FL, Chen M, Shao L, Zou DH, Yu XM, Mao WM (2013); "Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis"; *World J Gastroenterol.*; 19(36):6098-6107.
- Yamashita K, Mimori K, Inoue H, Mori M, Sidransky D (2003); "A tumor-suppressive role for trypsin in human cancer progression". *Cancer Res.*; 63(20):6575-8.
- Yu LX, Yan HX, Liu Q, Yang W, Wu HP, Dong W, Tang L, Lin Y, He YQ, Zou SS, Wang C, Zhang HL, Cao GW, Wu MC, Wang HY (2010); "Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents"; *Hepatology.*; 52(4):1322-33.

9 AUTISME ET TDAH

9.1 GENERALITES

L'autisme et les désordres du spectre de l'autisme sont des pathologies hétérogènes qui affectent le neuro-développement. En principe on considère que ses énigmatiques conditions ont une origine à l'interaction de multiples gènes et des facteurs environnementaux. Ses principaux symptômes sont une dysfonction en interactions sociales et en habilité de communication, des intérêts restreints, et finalement, des comportements verbaux et no-verbaux répétitifs et stéréotypés.

D'accord avec Murray (2010), les désordres du spectre de l'autisme, fréquemment se mélangent avec ceux du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Il a été établi qu'environ la moitié des patients autistiques satisfont les critères pour un diagnostic de TDAH; de la même manière, les enfants considérés comme TDAH remplissent aussi plusieurs des critères du diagnostic de l'autisme. Du point de vue d'une thérapie nutritionnelle, les deux désordres peuvent être considérés conjointement, si bien on peut dévisager que les symptômes de l'autisme tendent à être plus sérieux que ceux du TDAH.

Plusieurs processus biochimiques sont associés avec l'autisme: stress oxydant, production limitée de glutathion, dysfonction mitochondriale, hyperperméabilité intestinale, dysbiose intestinale, dysrégulation du système immunologique et toxicité par excès de métaux lourds (Siniscalco & Antonucci, 2013).

Parmi les anomalies métaboliques, Kidd (2002), lors d'une intéressante étude sur l'autisme, reporte les plus importantes:

- a) Phénylcétonurie (altération du métabolisme qui fait que l'organisme ne puisse pas métaboliser l'acide aminé phénylalanine).
- b) Multiples déficiences d'enzymes pour le métabolisme des acides aminés.
- c) Déficience des acides aminés taurine, lysine, phénylalanine, méthionine, tyrosine, leucine, glutamine, valine et asparagine.
- d) Niveaux élevés de sérotonine au sérum.
- e) Insuffisances du système de désintoxication Cytochrome P450, particulièrement du processus de sulfatation des substances toxiques. Plusieurs enzymes du Cytochrome P450 dépendent du sulfate pour convertir des substances xenobiotiques (par exemple: les composés phénoliques) en des sels solubles sulfatés. Ces anomalies métaboliques se manifestent en arthrite rhumatoïde, et en des maladies neurologiques comme l'Alzheimer, Parkinson et clairement, l'autisme.
- f) Excès de charge toxique causée par des xenobiotiques, particulièrement des métaux lourds comme l'aluminium, l'arsénique, le cadmium, le mercure et le plomb.
- g) Présence de dysbiose intestinale avec dommage à la paroi intestinale, ce qui permet le passage de fragments alimentaires non digérés vers la circulation portale.
- h) Présence d'stimulants opioïdes alimentaires à cause de la translocation intestinale.
- i) Dysrégulation du système immunologique avec une tendance à l'auto-immunité.
- j) Anomalies de la coagulation du sang.

9.2 NEUROTRANSMETTEURS ET DIETE

Un neurotransmetteur est une molécule qui transmet information d'un neurone vers un autre neurone consécutif, unis au moyen d'une synapse. Les neurotransmetteurs sont bien importants pour les fonctions de la mémoire, de l'apprentissage et du comportement, entre autres. Ces neurotransmetteurs incluent les suivants:

- 1) Acétylcholine, qui participe à la contraction musculaire.
- 2) Sérotonine, qu'on trouve en grandes concentrations au tracte gastro-intestinal et qui participe à la perception sensorielle, control du tempérament, dépression, impulsivité, agression et à d'autres problèmes du comportement.
- 3) Dopamine, qui a une relation avec la gratification et le renforcement, avec des problèmes du raisonnement, et avec des maladies comme Parkinson, désordres du tempérament et schizophrénie.
- 4) Norépinephrine, laquelle aide à la régulation de l'excitabilité et du tempérament, régule l'activité gastro-intestinale et module la fonction endocrine (par exemple: la sécrétion d'insuline).
- 5) Adrénaline (épinéphrine), ayant une relation avec la vasoconstriction et la dilatation, avec le relâchement des muscles lisses de l'intestin (pour autant régulatrice de la motilité intestinale) et avec la fonction endocrine.
- 6) L'acide aminobutyrique ou en abrégé GABA et le glutamate, peuvent aussi opérer comme des neurotransmetteurs. Le GABA est le neurotransmetteur qui réduit l'anxiété, pendant que le glutamate est le principal neurotransmetteur excitant, mais il est associé aussi avec la formation de la mémoire.

La plupart de neurotransmetteurs sont synthétisés au cerveau; néanmoins, les précurseurs dietaires peuvent influencer les taux de formation, aussi bien que la fonction de quelques neurotransmetteurs, même s'ils ne sont pas en conditions de déficience. L'élaboration et la libération de ces transmetteurs dépend en grande partie de la concentration de son précurseur au sang. Si bien quelques facteurs au cerveau contrôlent aussi la synthèse et la fonction des neurotransmetteurs, l'ingestion de certains aliments en particulier peut occasionner des changements à l'activité neuronale du cerveau avec des changes conséquents au fonctionnement physiologique et au comportement. Ces changes peuvent être très subtils à des sujets sains, mais en individus avec une affection particulière (comme par exemple, dépression), les changements peuvent être très significatifs.

Les aminoacides des protéines dietaires sont les précurseurs de plusieurs neurotransmetteurs. En fait, certains aminoacides comme le tryptophane, sont seulement disponibles à travers de sources dietaires. L'effet de l'alimentation est plus évident avec les aminoacides tryptophane, tyrosine et phénylalanine, car ils sont employés pour la synthèse des neurotransmetteurs sérotonine, dopamine et norépinephrine.

9.3 DYSBIOSE BACTERIENNE ET SYNDROME D'HYPERPERMEABILITE INTESTINALE

Gorrindo et al. (2012), White (2003) et Horvath & Perman (2002) ont souligné la connexion «intestinale» avec la pathologie de l'autisme. Les chercheurs ont associé plusieurs problèmes gastro-intestinaux trouvés chez des enfants autistes comme : reflux, douleur abdominale, diarrhée, constipation, flatulence

et allergie a des aliments particuliers, avec de l'inflammation intestinale. Quelques enfants montrent une basse activité des enzymes intestinales nécessaires pour digérer les carbohydrates. Ils reportent aussi, l'existence du syndrome d'hyperperméabilité intestinale, impliquant le gluten et la caséine dans les symptômes de l'autisme, car ces molécules proviennent de l'hydrolyse incomplète du gluten et de la caséine diétaires et parviennent à passer à travers de la paroi intestinale vers la circulation. Ce qui fait penser que des produits dérivés de la digestion d'aliments comme le lait et le pain peuvent passer la barrière intestinale en activant le système immunologique et en interférant directement avec le système nerveux central.

En prenant comme base l'information scientifique disponible, Heberling et al., (2013) on émit l'hypothèse de que la neuro-inflammation a l'autisme était le résultat d'un incrément de la perméabilité intestinale causé par une flore intestinale devenue anormale et/ou des déficiences au métabolisme du soufre. Ces causes primaires donnent lieu à un cercle vicieux auquel le stress oxydant et les déficiences métaboliques du soufre produisent des changements à la flore intestinale avec un cadre d'hyperperméabilité, facilitant la translocation de contaminants bactériens et de molécules diétaires allergéniques (ej: gluten) qui incrémentent le stress oxydant de la personne.

Selon Macfabe (2012), plusieurs facteurs gastro-intestinaux, diétaires et métaboliques sont associés avec une amélioration ou bien, une exacerbation des symptômes de l'autisme. L'acide propionique et les acides gras de courte chaine adjoints sont des produits de la fermentation faite par des bactéries dysbiotiques à l'autisme. Ces acides gras de courte chaine représentent un groupe de composés qui peuvent induire de grands effets à l'intestin, au cerveau et au comportement. En fait, l'administration d'acide propionique et des acides gras de courte chaine en modèle murin induit l'apparition de mouvements motrices anormaux, intérêts répétitifs, changes électrographiques, déficiences cognitives, persévérance et désajustement des interactions sociales. Les tissus du cerveau de ces animaux montrent des changements associés avec l'autisme, tels que neuro-inflammation, incrément du stress oxydant et déficience de glutathion.

De Angelis et al. (2013) ont développé une intéressante étude sur la flore intestinale dysbiotique au sein de l'autisme, en indiquant que la dysbiose est fondamentalement un problème provenant de la diète. Ses résultats montrent que la flore intestinale à l'autisme contient un grand nombre de bactéries qui synthétisent quelques produits métaboliques, tels que phénols, p-crésols, et des dérivés de l'indole, qui sont potentiellement toxiques pour les humains. La flore produit aussi de l'acide propionique et d'autres acides gras de chaine courte. Tel qu'il a été déjà décrit, l'acide propionique présente des effets neurologiques. Finalement, ces bactéries dysbiotiques produisent des toxines lipopolysaccharides. Par contre, le nombre de bactéries considérées comme bénéfiques, par exemple : *bifidobacterium*, se trouve diminué ; ce qui paraît avoir une grave répercussion sur la performance du système immunologique des autistes.

Les individus affectés avec de l'autisme présentent des niveaux anormaux d'acides gras libres (AGL) au sérum et à l'urine. La flore intestinale dysbiotique présente une très pauvre capacité pour dégrader les AGL. Quelques AGL, en particulier, le glutamate, peuvent aussi opérer comme des neurotransmetteurs au système nerveux central. Un excès de glutamate produit la mort des cellules neuronales et le développement de désordres neuro-psychiatriques. A cause de que la plus grande quantité des AGL correspondait au glutamate, les chercheurs ont considéré que cet acide pouvait être associé au désordre de l'autisme.

Egalement, les chercheurs ont trouvé des hautes concentrations de composés phénoliques. Les phénols diétaires proviennent normalement de la consommation de fruits et légumes ; néanmoins quelques espèces bactériennes dysbiotiques produisent aussi des composés phénoliques, tous lesquels finissent par être métabolisés au foie et déchargés par l'urine. Le haut niveau de polyphénols trouvé aux fèces des autistes fait penser à une dysrégulation du système de désintoxication, possiblement causée par une déficience d'enzymes de désintoxication. Les chercheurs ont aussi trouvé des hauts niveaux d'indole. L'indole est un métabolite du tryptophane produit par des bactéries dysbiotiques. Mais l'indole est aussi un précurseur crucial du neurotransmetteur sérotonine, lequel est associé avec des fonctions d'interaction sociale, désordres du tempérament et activités obsessionnelles-compulsives.

Par rapport au TDAH, on considère qu'un 70 % de la population « hyperactive » souffre d'allergies, ce qui suggère une forte relation entre les allergies et l'hyperactivité. Les enfants avec TDAH montrent une plus grande incidence d'asthme, douleurs stomacales et des infections à l'oreille. Les allergies peuvent se manifester de plusieurs manières : irritations de la peau (eczéma), problèmes respiratoires (rhinite, asthme et infections à l'oreille), désordres urinaires, douleurs de tête, douleurs stomacales et des gênes musculaires (Schnoll, 2003). Les allergies, la sensibilité aux additifs alimentaires et l'intolérance aux aliments, suggère un cadre d'hyperperméabilité intestinale avec une possible inflammation intestinale.

9.4 HYPOTHESE DE LA DIETE

Margaret Lahey, Présidente de la Fondation Infantile Bamford-Lahey en California, Etats Unis, présente une intéressante théorie sur l'origine de plusieurs désordres neurologiques tout en considérant la diète comme le facteur fondamental (Lahey & Rosen, 2013). Depuis plusieurs décennies on a pu observer que des facteurs diététiques incrémentent et/ou causent les désordres d'apprentissage et cognitifs chez les individus avec des problèmes de développement.

En fait, par exemple, il est considéré que la thérapie alternative plus commune pour le TDAH est une intervention diétaire. Des facteurs diétaires ont été aussi associés avec l'autisme et le Syndrome de Down, donc les auteurs stipulent les suivants :

- a) La diète peut affecter le processus d'apprentissage et le comportement.
- b) On observe des désordres digestifs aux enfants avec des problèmes de développement qui affectent l'apprentissage et le comportement.
- c) La sensibilité à certaines substances peut affecter négativement l'attention, l'impulsivité, le comportement et le processus d'apprentissage. Les substances alimentaires problématiques chez des enfants avec des troubles du développement incluent des sucres, additifs et des aliments transformés et, aussi quelques protéines.
- d) Les modifications diétaires en éliminant les aliments-problème normalement conduisent à une amélioration des enfants avec des troubles du développement.

Dans l'ensemble de ce livre, on a pu constater qu'une consommation de nourriture basée, par exemple, en exclusivement des calories, ou exclusivement des protéines, n'est pas appropriée pour maintenir un état de santé optimal. Les déficiences de micronutriments, vitamines, minéraux et enzymes, peuvent coexister avec une consommation appropriée de calories. Si ces cadres de malnutrition sont expérimentés aux premières étapes du développement, elles peuvent donner lieu à des problèmes à

long terme sur la fonction réceptrice-neural du cerveau, particulièrement sur les mécanismes qui ont une relation avec des réponses émotionnelles a des évènements stressants.

Des expériences avec des animaux ont montré que la nutrition fœtal et post-natal peuvent influencer le métabolisme, le comportement et l'apprentissage. Aux humains, une insuffisance de poids en des nouveau-nés est associée avec des risques de problèmes d'apprentissage et avec schizophrénie. Les déficiences en micronutriments comme le fer, zinc et des acides gras de longue chaîne sont associés avec une pauvre performance en des activités cognitives.

Au-dessus du contenu de nutriments, la diète contient aussi des substances qui affectent l'humeur, le comportement et le raisonnement, peut-il être d'une manière directe ou à travers d'une conversion métabolique. Par exemple, il a été démontré que des diètes riches en l'acide gras essentiel oméga 3 ont un effet positif sur le comportement, l'humeur et le raisonnement. Quelques aliments contiennent des substances de type pharmacologique qui peuvent affecter le comportement. Les métabolites de quelques aliments peuvent potentiellement influencer la neurotransmission. Quelques peptides provenant de la digestion de protéines du lait et des produits à base du blé, ont un effet narcotique et peuvent affecter les neurotransmetteurs, s'ils arrivent au système nerveux central.

L'évidence scientifique indique que quelques individus avec autisme présentent des problèmes avec le métabolisme de tryptophane-sérotonine à son cerveau et que ce fait a une relation avec ses symptômes cliniques. Chez des autistes adultes, la déficience de tryptophane causée par une diète pauvre, accroisse des symptômes tels que tourner sur soi-même, se balancer, s'agiter et automutilation. En plusieurs enfants autistes, le niveau de sérotonine est bien bas et la médication pour incrémenter les niveaux de sérotonine améliore le niveau d'anxiété et le comportement, tout en appuyant l'idée qu'une dysrégulation de la sérotonine est impliquée aux symptômes de l'autisme.

La dopamine est un important neurotransmetteur pour la fonction cognitive, et il a été considéré que les individus avec TDAH peuvent avoir des problèmes avec ce neurotransmetteur. Du fait, le niveau de dopamine chez des adultes avec TDAH est diminué.

De la même manière, les dysfonctions des transmetteurs épinephrine et norépinephrine, conjointement avec l'acide glutamate présentent une relation avec des désordres mentaux. Dans ce sens, les problèmes avec des endorphines endogènes ont reçu une attention spéciale à l'étude des causes de l'autisme et d'autres problèmes neurologiques.

9.5 STRESS OXYDANT

Plusieurs chercheurs reportent des hauts niveaux de marqueurs de stress oxydant a l'autisme, en indiquant que cet aspect est un facteur important à cette maladie (Damodaran & Arumugam, 2011; Ming et al., 2005; Chauhan et al., 2004, McGinnis, 2004).

D'accord avec Kovač et al. (2013), le stress oxydant paraît être un des facteurs à l'étiologie de l'autisme. Ces auteurs reportent une dysrégulation de l'enzyme superoxyde dismutase. Dans ce même sens, Gu et al. (2013) reportent un bas niveau de l'enzyme glutathion peroxydase en autisme.

Söğüt et al. (2003) et Yorbik et al. (2002) reportent aussi dysrégulation de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase à l'autisme. Zoroglu et al. (2004) reportent dysregulation de la superoxyde dismutase et un bas niveau de catalase en des individus autistes.

Kuwabara et al. (2013) présentent une étude qui montre que les niveaux de plusieurs métabolites sont anormaux en autistes. Particulièrement, les niveaux des aminoacides arginine et taurine, acide lactique et 5-oxoproline. L'arginine est un précurseur essentiel pour la synthèse de protéines et d'autres molécules importantes en incluant l'oxydant oxyde nitrique (ON). En fait, un excès d'arginine induit le stress oxydant par la voie de la production de ON. Si bien, a cette étude la concentration au plasma de ON n'a pas été mesurée, un haut niveau de ON a été reporté en des patients autistes. La dysregulation de l'arginine paraît être aussi un facteur en schizophrénie. L'acide aminé taurine est un osmorégulateur et neuromodulateur qui en plus, exerce une protection aux tissus neurales sous conditions de stress oxydant. D'autres études montrent aussi cette dysrégulation du métabolisme de la taurine chez des patients autistes. La molécule endogène 5-oxoproline provient du métabolisme du glutamate. Cette molécule est considérée comme un déclenchant du stress oxydant à mesure qu'elle s'accumule à l'organisme.

9.6 DEFICIENCE D'ACIDES GRAS ESSENTIELS (AGE)

En 1981, Colquhoun & Bunday furent les premiers à proposer qu'une déficience des acides gras pouvait être un facteur important au TDAH. Ces chercheurs ont développé une étude très détaillée sur les caractéristiques des enfants affectés avec de l'hyperactivité, menant à la conclusion de que ces enfants présentaient une déficience des acides gras essentiels (AGE), qu'il soit qu'ils ne peuvent pas les métaboliser ou parce qu'ils ne peuvent pas les absorber normalement à travers de l'intestin, ou parce que ses besoins sont plus haut du normal. Ses conclusions furent les suivantes:

- a) La plupart des aliments qui causent des problèmes à ces enfants, sont des inhibiteurs du métabolisme des AGE.
- b) Les enfants sont normalement plus affectés que les filles, en tenant compte que les nécessités des AGE sont plus hautes chez les enfants que chez les filles.
- c) Une grande proportion de ces enfants présente une soif anormale, et cette soif est un signe indicatif de la déficience en AGE.
- d) La plupart des enfants présentent aussi une déficience de zinc, un nutriment nécessaire pour le métabolisme des AGE.
- e) La plupart des enfants sont négativement affectés à cause de l'ingestion du blé et du lait, lesquels sont reconnus pour accroître les niveaux d'exorphines à l'intestin, bloquant le métabolisme des AGE.
- f) La supplémentation avec des AGE a déjà donné des résultats prometteurs.

Après cette recherche, d'autres études ont été développées et qui relient la carence nutritionnelle d'acides gras essentiels à la pathologie du TDAH (Stevens et al., 2003; Richardson & Puri, 2000; Stevens et al., 1995). Vancassel et al. (2001) reportent aussi la dysrégulation de l'absorption des acides gras à l'autisme.

9.7 SUPPLEMENTS ENZYMATIQUES

La Thérapie Enzymatique consiste à employer comme supplément nutritionnel un ensemble d'enzymes pour améliorer la digestion, réduire le passage de macromolécules potentiellement antigènes à travers de la paroi intestinale, réduire l'inflammation intestinale et éliminer la charge d'antigènes à l'organisme des enfants avec autisme/TDAH.

L'emploi du concept de la Thérapie Enzymatique avec des patients affectés avec autisme a été reporté par Brudnak et al. (2002) alors d'une étude sur 29 enfants autistes pendant 12 semaines employant des enzymes hydrolytiques. Les effets mesurés, ainsi que les pourcentages associés à l'amélioration des symptômes sont présentés à la table suivante:

EFFET MESURE	% D'AMELIORATION
Contact Visuel	67 %
Socialisation	90 %
Attention	68 %
Humeur	59 %
Hyperactivité	80 %
Anxiété, compulsion	60 %
Patrons obsessionnels	50 %
Compréhension	63 %
Prononciation	44 %
Sensibilité au son	50 %
Digestion	50 %
Sommeil	57 %
Persévérance	53 %

On peut analyser qu'à cette étude, on a obtenu des améliorations substantielles en tous les paramètres évalués, en particulier en socialisation et hyperactivité avec 90 % y 80 % respectivement. Selon la propre expérience de l'auteur de ce livre, trois mois de thérapie enzymatique c'est à peine le démarrage d'un processus de désintoxication et d'une grande demande de nutriments (protéines et micronutriments) qui sont déficitaires à l'enfant. Le lecteur doit comprendre que les enzymes, autant des nutriments essentiels, doivent être incluses à n'importe quelle diète et surtout auprès des enfants avec des problèmes de développement.

Une autre étude sur l'emploi d'enzymes en des enfants autistes a été effectuée par Karen L. DeFelice (DeFelice, 2005). Cette étude inclut 151 enfants pendant 4 mois. Des 151 enfants évalués, 87 % ont reporté des améliorations ; 8 % ont reporté des résultats négatifs ; et 5 % reportèrent des résultats non-conclusifs. Les résultats positifs observés à cette étude sont les suivants :

1. Incrément du contact visuel.
2. Amélioration du langage.
3. Amélioration de l'humeur.
4. Amélioration des patrons de sommeil.
5. Amélioration de la tolérance aux aliments. Cet aspect fait référence aux réactions physiques vers quelques aliments, comme par exemple oreilles irritées, grattage compulsif, abdomen enflammé, flatulence, douleur à l'estomac, reflux, léthargie, irritabilité, etc. qui ont disparus ou bien ce sont assez bien réduits après le traitement enzymatique.

6. Incrément au nombre d'aliments acceptés.
7. Gagne de poids à des enfants avec malabsorption.
8. Perte de poids en enfants avec impulsivité gourmande.
9. Caractéristiques des fèces : fèces plus compactes avec une perte de la coloration pale et diminution de l'odeur forte. Meilleure régularisation pour déféquer.
10. Amélioration de la couleur de la peau (teint pâle) et en apparence générale.
11. Amélioration de la transitionnalité (changement d'activités).
12. Développement du désir d'activité physique au plein air.
13. Diminution de l'anxiété.
14. Amélioration de la socialisation.
15. Amélioration de la perception. L'enfant ne se montre plus isolé.
16. Amélioration de la capacité de solutionner des problèmes.
17. Amélioration de la mémoire à court terme.
18. Amélioration de la disposition pour accepter des changes a la routine quotidienne.
19. Incrément de la tolérance au son.
20. Diminution du patron d'agressivité.
21. Diminution du patron d'hyperactivité.
22. Incrément de l'affectuosité.
23. Diminution du patron obsessif.
24. Diminution du comportement autodestructif.
25. Amélioration de l'effectivité des traitements pour éliminer des invasions fongiques et de levures.
26. Quelques-uns des enfants ont éprouvé une amélioration telle qu'ils ne satisfaisaient plus les critères du diagnostic de l'autisme.

BIBLIOGRAPHIE

- Brudnak, et. al. (2002) "Enzyme-based therapy for autism spectrum disorders: Is it worth another look?", *Medical Hypotheses*, 58(5), 422-428
- Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I (2004); "Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins"; *Life Sci.* 2004 Oct 8;75(21):2539-49.
- Colquhoun I, Bunday S (1981); "A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children"; *Medical Hypotheses*; 7(5) 673-679
- De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazzanetti DI, Cristofori F, Guerzoni ME, Gobetti M, Francavilla R (2013); "Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified"; *PLoS One.* 2013 Oct 9;8(10):e76993.
- DeFelice, K., (2005), "Enzymes for Autism and other Neurological Conditions", ThunderSnow Interactive, Minnesota, USA.
- Damodaran LP, Arumugam G (2011); "Urinary oxidative stress markers in children with autism"; *Redox Rep.* ;16(5):216-22.
- Gorriando P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, McGrew SG, Levitt P (2012); "Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors"; *Autism Res.* 2012 Apr;5(2):101-8.
- Gu F, Chauhan V, Chauhan A (2013); "Impaired synthesis and antioxidant defense of glutathione in the cerebellum of autistic subjects: Alterations in the activities and protein expression of glutathione-related enzymes"; *Free Radic Biol Med.*; 65C:488-496.
- Heberling CA, Dhurjati PS, Sasser M (2013); "Hypothesis for a systems connectivity model of Autism Spectrum Disorder pathogenesis: links to gut bacteria, oxidative stress, and intestinal permeability"; *Med Hypotheses.*; 80(3):264-70.
- Horvath K, Perman JA (2002); "Autistic disorder and gastrointestinal disease"; *Curr Opin Pediatr*; 14:583-587.
- Kidd P M (2002); "Autism, An Extreme Challenge to Integrative Medicine. Part 1: The Knowledge Base"; *Altern Med Rev*;7(4):292-316.

- Kovač J, Macedoni Lukšič M, Trebušak Podkrajšek K, Klančar G, Battelino T (2013); "Rare Single Nucleotide Polymorphisms in the Regulatory Regions of the Superoxide Dismutase Genes in Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.* 2013 Oct 23. [Epub ahead of print].
- Kuwabara H, Yamasue H, Koike S, Inoue H, Kawakubo Y, Kuroda M, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Kano Y, Kasai K (2013); "Altered Metabolites in the Plasma of Autism Spectrum Disorder: A Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectroscopy Study"; *PLoS One.*; 8(9):e73814.
- Lahey M, Rosen S (2013); "Diet and Its Possible Role in Developmental Disorders"; Bamford-Lahey Children's Foundation. <http://www.childrensdisabilities.info/allergies/dietdevelopmentaldisorders.html>.
- Macfabe DF (2012); "Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders". *Microb Ecol Health Dis.*;23.
- McGinnis WR (2004); "Oxidative stress in autism"; *Altern Ther Health Med.*; 10(6):22-36; quiz 37, 92.
- Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH, Wagner GC (2005); "Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism"; *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*; 73(5):379-84.
- Murray MJ (2010); "Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in the context of Autism spectrum disorders"; *Curr Psychiatry Rep.*; 12(5):382-8.
- Richardson AJ, Puri BK (2000); "The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder"; *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000 Jul-Aug;63(1-2):79-87.
- Schnoll R, Burshteyn D, Cea-Aravena J(2003), "Nutrition in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Neglected but Important Aspect"; *Applied Psychophysiology and Biofeedback*: Vol. 28, No. 1:63-75
- Siniscalco D, Antonucci N (2013); "Involvement of Dietary Bioactive Proteins and Peptides in Autism Spectrum Disorders"; *Curr Protein Pept Sci.* 2013 Oct 4. [Epub ahead of print].
- Söğüt S, Zoroğlu SS, Ozyurt H, Yılmaz HR, Ozuğurlu F, Sivasli E, Yetkin O, Yanik M, Tutkun H, Savaş HA, Tarakçıoğlu M, Akyol O (2003); "Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism"; *Clin Chim Acta.* 2003 May;331(1-2):111-7.
- Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, Zentall SS, Arnold LE, Burgess JR (2003); "EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors"; *Lipids.* 2003 Oct;38(10):1007-21.
- Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, Burgess JR (1995); "Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder"; *Am J Clin Nutr.*; 62(4):761-8.
- Vancassel S, Durand G, Barthelemy C, Lejeune B, Martineau J, Guilloteau D, Andres C, Chalon S (2001); "Plasma fatty acid levels in autistic children". *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*; 65(1):1-7.
- White J (2003); "Intestinal Pathophysiology in Autism"; *Exp Biol Med (Maywood).*; 228(6):639-49.
- Yorbik O, Sayal A, Akay C, Akbiyik DI, Sohmen T (2002); "Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*; 67(5):341-3.
- Zoroglu SS, Armutcu F, Ozen S, Gurel A, Sivasli E, Yetkin O, Meram I (2004); "Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism"; *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*; 254(3):143-7.

10 SYNDROME DE DOWN

10.1 GENERALITES

Selon la Bibliothèque Nationale de Médecine des Etats Unis (National Institutes of Health), le Syndrome de Down (SD) correspond à un trouble génétique auquel un individu présente 47 chromosomes au lieu du nombre normal de 46. Ses causes sont considérées génétiques. Le chromosome extra est la cause de la manière comme cette maladie se développe en syndrome au corps et au cerveau.

Les individus affectés avec SD présentent fonctionnaient immunologique anormal, hypotonie musculaire, développements oto-laryngologiques anormaux et vieillissement prématuré. Ils sont susceptibles à des infections, particulièrement du tracte respiratoire et gastro-intestinal. Ces individus présentent aussi des défauts congénitaux au cœur. Statistiquement, plus de la moitié des individus avec SD développent de l'hypothyroïdisme. Un vingt pour cent présente la maladie cœliaque. A partir de l'âge de trente ans, fréquemment ils souffrent des changes du comportement avec une perte des habilités, un repli sur soi et du retard psychomoteur, lesquels impliquent une maladie mentale ou Alzheimer (Malt et al., 2013).

D'une manière générale, l'opinion médicale sur le SD est qu'il n'y a rien à faire à cause de l'origine génétique de ce syndrome et les parents doivent accepter qu'il n'y a pas de traitement pour ces enfants : « amenez le à la maison et aimez le bien ! » : c'est la indication courante pour les parents qui doivent affronter une nouvelle vie avec un enfant handicapé à vie.

Tout au long de ce livre, on a fait référence à des personnes qui ont osé prendre des initiatives nouvelles sur l'alimentation pour guérir ou soigner quelque maladie en particulier. Le Dr. William Kelley s'est nié à accepter son diagnostic de cancer terminal et développât une thérapie nutritionnelle qui l'a guéri. Karen DeFelice s'est niée à voir ses enfants prendre des drogues pharmacologiques pour contrôler l'autisme et le TDAH, et pratiquement elle s'est convertie en une spécialiste en thérapie nutritionnelle pour traiter l'autisme et le TDAH. Du même, près des années 1980, Dixie Lawrence-Tafoya, mère de deux enfants atteints avec SD aux Etats Unis, décidât de ne pas accepter le dictamen médical au sujet de ses deux enfants et développât elle aussi, une thérapie nutritionnelle pour traiter les symptômes du SD (Lawrence-Tafoya, 2013).

Les manifestations phénotypiques du SD ont une relation directe avec la sur-expression de gènes, c'est-à-dire des gènes qui produisent plus que le nécessaire. Un des faits incontestable du SD est qu'il présente plusieurs changes métaboliques qui ne peuvent pas simplement s'associer à un problème génétique. Un aspect primordial du SD est que le chromosome additionnel fait incrémenter la production de certaines protéines et très particulièrement de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) – l'enzyme antioxydante qui hydrolyse le superoxyde pour le transformer en peroxyde, afin que ce dernier puisse être transformé finalement en eau par l'action de la glutathion peroxydase (GPX) ou par la catalase (CAT). S'il y a un excès de SOD, il y aura aussi un excès de production de peroxyde. Ensuite, s'il n'y a pas une suffisante quantité d'enzymes GPX ou CAT, on aura un cadre de stress oxydant par excès de peroxyde.

D'autres anomalies du chromosome 21 donnent lieu à des problèmes du métabolisme de cystéine en produisant une perte de méthylation de l'ADN (dysfonction mitochondriale) et à un dérèglement du métabolisme de l'acide folique. Du même, on trouve des anomalies au sein du métabolisme des purines, ce qui amène à des hauts niveaux d'acide urique au sang.

10.2 STRESS OXYDANT AU SYNDROME DE DOWN

Combien des caractéristiques du Syndrome de Down correspondent à des pathologies dérivées d'un cadre de stress oxydant ?

Déjà en 1998, Pastor et al., considéraient la thèse de que l'augmentation du stress oxydant en SD était la responsable de l'apparition de différentes maladies tels que l'athérosclérose, le vieillissement cellulaire accéléré, la mutagénicité cellulaire et des désordres neurologiques qui caractérisent le syndrome. Alors d'une étude sur 72 individus affectés avec SD, ces chercheurs ont trouvé une dysrégulation des enzymes antioxydantes SOD, CAT et GPX. (Voir Chapitre 6 au sujet des enzymes antioxydantes)

Brooksbank & Balazs (1984) ont recherché sur certains aspects du métabolisme de l'oxygène au cortex cérébral de fœtus affectés avec SD, en trouvant que la SOD était significativement élevée (+60 %) en comparaison avec des contrôles du même âge, ce qui est consistant avec un excès de gènes qui modulent l'expression de la SOD. Ces chercheurs ont conclu que si l'on a un niveau élevé de l'enzyme SOD, il doit avoir une compensation des autres enzymes GPX et CAT pour métaboliser le peroxyde qui est produit en excès. Si cette compensation ne se donne pas, on a le risque de dommage oxydant prénatal aux tissus du cerveau.

Garlet et al. (2013) font remarquer l'existence d'un état systémique pro-oxydant chez des individus affectés avec SD, ce qui est mis en évidence par la dysrégulation des enzymes antioxydantes au sérum, par une diminution des niveaux de glutathion et par des niveaux élevés d'acide urique, possiblement comme une compensation antioxydante vers le cadre de stress oxydant.

Helguera et al. (2013), reportent aussi que la dysfonction mitochondriale et le stress oxydant sont des caractéristiques communes du SD, si bien ses mécanismes sont encore peu connus. Ces chercheurs ont étudié la relation entre stress oxydant et métabolisme anormal de l'énergie en des cellules de SD, en trouvant que l'activité mitochondriale réduite se produisait comme une réponse adaptative de la cellule pour éviter le dommage oxydant et pouvoir préserver les fonctions basiques de la cellule. Ainsi donc, même si la cellule parvient à éviter le dommage cellulaire, la basse activité mitochondriale prédispose les individus avec SD à des conditions cliniques comme Alzheimer, diabète et quelques caractéristiques du spectre de l'autisme.

Pallardó et al. (2006) ont conclu que le stress oxydant en SD est la cause du phénomène de vieillissement prématuré caractéristique de ce syndrome. Les chercheurs ont trouvé que le stress oxydant en SD s'augmente avec l'âge de l'individu.

D'accord avec Bruijn et al. (2013), les enfants affectés avec SD présentent un haut risque du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) – insuffisance respiratoire due à œdème pulmonaire-. Au SD, les processus de l'inflammation et apoptose sont anormaux à cause du cadre de stress oxydant systémique. Ces chercheurs reportent un incrément (+28 %) de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) en individus

avec SD, pendant que les niveaux de glutathion peroxydase (GPX) et catalase (CAT) se trouvent très réduits ; (-73%) et (-36%) respectivement, en les comparant avec un groupe control.

Seidl et al. (1997) ont établi qu'au SD, le dommage oxydant à l'ADN peut être un facteur important sur l'apparition des symptômes de retard mental et démence précoce type Alzheimer. A ce respect, Schupf et al. (1998) reportent que pratiquement tous les individus avec SD montrent des changes neuropathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer qui commencent à partir de l'âge de 40 ans. Pour Schweber (1989), la neuropathologie de l'Alzheimer en SD apparaît après l'âge de 37 ans et elle peut être considérée comme un phénomène normal à mesure que ces individus vieillissent.

Nabavi et al. (2011) reportent l'association du SD avec plusieurs types de maladies auto-immunes, comme par exemple, sclérosés multiple – une maladie chronique inflammatoire du type auto-immun qui affecte le système nerveux central-. Dans ce sens, Aitken et al. (2013) indiquent que le SD est associé avec un plus grand risque de diabète type 1 (auto-immun) surtout aux enfants.

Selon Kedziora et al. (1990) le stress oxydant est aussi la cause des problèmes immunologiques en SD. A ce respect, Björkstén et al. (1984) reportent que les leucocytes des individus avec SD présentent des hautes concentrations de l'enzyme SOD (+50 %) en comparaison avec un groupe control d'individus sains. Cet excès de SOD aux globules blancs empêche la destruction des cellules et molécules pathogènes, mais aussi proportionne une base pour expliquer la pauvre fonction immunologique en SD, puisque les individus affectés avec SD sont très susceptibles à des infections bactériennes et fongiques.

Par rapport au cancer, Xavier et al. (2009) reportent que les patrons de cancer sont bien particuliers au SD. Les enfants affectés avec SD présentent un facteur de risque 10 à 20 fois plus haut pour la leucémie en comparaison avec des contrôles sains. Il a été, pour autant, établi que les enfants avec SD ne présentent pas une propension à développer des tumeurs solides.

Depuis la décennie du 1970, quelque cas isolées ont permis de découvrir une relation entre la maladie coeliaque et le Syndrome de Down. En 1997, Gale et al. publient les résultats d'une étude à plus grande échelle sur la relation entre des problèmes intestinaux et le SD. Les chercheurs ont reporté une incontestable prévalence d'anticorps vers la gliadine au SD.

10.3 THERAPIE NUTRITIONNELLE AU SYNDROME DE DOWN

Plusieurs éléments ont été employés comme part d'une thérapie nutritionnelle au SD. Ani et al. (2000) reportent des suppléments de zinc, de sélénium, des complexes multivitaminés/minéraux, vitamine A (rétinol), vitamine B6 y vitamine C.

L'activité hydrolytique de l'enzyme cholinestérase se trouve réduite en des individus avec SD. Cette diminution paraît être la cause de dysfonctions neuronales et musculaires, tels que la perte de la mémoire et des difficultés cognitives et du langage. Lakshmi et al. (2008) développeraient une étude nutritionnelle en 40 enfants avec SD, en ensemble avec un nombre similaire d'enfants sains comme groupe de control. Les enfants subirent une intervention diététique pendant six mois avec des suppléments de zinc, et avec des vitamines antioxydantes et des minéraux. Après les six mois, les chercheurs ont trouvé une amélioration significative de l'activité de l'enzyme cholinestérase. En plus, ils ont observé aussi une très grande amélioration des habilités cognitives et des patrons de comportement des enfants.

Ciaccio et al. (2003) reportent que le stress oxydant et les anormalités du métabolisme des aminoacides sont les deux caractéristiques plus significatives du SD. Ayant le but d'évaluer la réponse à une thérapie nutritionnelle consistante en la supplémentation avec des aminoacides, des vitamines et des acides gras polyinsaturés, ces chercheurs ont travaillé pendant un an avec 86 enfants affectés avec SD, en incluant aussi un groupe control d'enfants sains. L'étude comptait sur les analyses au plasma sanguin du niveau des aminoacides, des enzymes antioxydantes et des espèces réactives de l'oxygène. Les résultats obtenus ont montré une tendance des enfants affectés avec SD pour arriver aux niveaux normaux du groupe de control, en plaçant en évidence une différence significative avec les valeurs mesurées avant le départ de l'étude.

Gualandri et al. (2003) ont développé une étude pour rechercher le possible effet normalisateur d'une thérapie nutritionnelle avec des antioxydants sur quelques paramètres indicatifs de stress oxydant en vingt enfants affectés avec SD. Les enfants devaient prendre des suppléments d'acide alpha-lipoïque et L-cisteine pendant quatre sessions d'un mois. Les paramètres qui ont été contrôlés furent la concentration d'espèces réactives de l'oxygène et la concentration d'enzymes antioxydantes au sérum avant et après la thérapie nutritionnelle. A la fin de l'étude, les enfants avec SD ont montré un incrément au sérum de l'état antioxydant, quant au même temps les valeurs de la concentration d'espèces réactives de l'oxygène se sont diminuées significativement.

Au syndrome de Down, il est considéré que la déficience de zinc joue un rôle important à plusieurs manifestations pathologiques associées, telles que des infections récurrentes et le mauvais fonctionnement de la glande thyroïde (Marques et al., 2007). Dans ce sens, plusieurs études amenant des interventions nutritionnelles ont été réalisées ayant pour but l'évaluation de l'effet de la supplémentation de zinc sur l'immunologie au cadre du SD.

Marreiro et al. (2009) ont évalué la supplémentation de zinc sur un groupe de 16 adolescents avec SD. Ils ont mesuré les concentrations de zinc au plasma et en érythrocytes, du même que l'hormone thyroïde. Les chercheurs ont trouvé que la supplémentation de zinc résultait effective pour stabiliser les concentrations du zinc au plasma et en érythrocytes, mais que la supplémentation ne paraissait pas avoir un effet sur le métabolisme des hormones thyroïdes.

Chiricolo et al. (1993) ont évalué l'hypothèse de que la supplémentation orale de zinc pouvait bien corriger quelques anomalies immunologiques en SD. Particulièrement au SD, la réparation de l'ADN paraît être dysrégulée. La thérapie nutritionnelle avec du zinc s'est faite pendant quatre mois. Les lymphocytes des enfants avec SD furent évalués en les comparant avec des lymphocytes d'enfants sains. Après la thérapie nutritionnelle, on a pu avoir l'évidence que les nouvelles conditions de la réparation de l'ADN auprès des enfants avec SD étaient similaires à celles des enfants sains.

Licastro et al. (1992) développèrent une étude pour évaluer le changement de quelques endocriniens et immunologiques sur un groupe de 25 enfants avec SD après une supplémentation diététique avec sulfate de zinc. Un groupe de 14 enfants sains ont aussi participé comme groupe control. Avant la supplémentation, les enfants avec SD montraient des niveaux bas de zinc et de thymuline (une hormone dépendante du zinc). Après quatre mois de traitement, on a observé une normalisation des niveaux de zinc et de thymuline au sérum. Les paramètres aux enfants avec SD sont arrivés aux mêmes valeurs que ceux des enfants sains du groupe control. Une évaluation clinique montrât une réduction de l'incidence d'infections en améliorant l'assistance à l'école.

En 1988, Franceschi et al. développèrent une étude avec 18 enfants affectés avec SD ayant un âge moyen de 7 ans. Les enfants présentaient une histoire clinique d'infections au tracte respiratoire, aux oreilles et à la peau. Aussi, plusieurs marqueurs immunologiques présentaient des anormalités, comme par exemple : un numéro réduit de lymphocytes T circulants. Les enfants subirent une supplémentation diététique avec du sulfate de zinc pendant deux cycles de deux mois chacun et ils furent analysés immunologiquement avant et après chacun des cycles. A la fin de l'étude, les chercheurs ont observé une disparition des aberrances immunologiques aux enfants. Le numéro absolu des lymphocytes T circulants s'est incrémenté significativement et ils ont pu observer l'évidence d'une diminution des infections récurrentes.

BIBLIOGRAPHIE

- Aitken RJ, Mehers KL, Williams AJ, Brown J, Bingley PJ, Holl RW, Rohrer TR, Schober E, Abdul-Rasoul MM, Shield JP, Gillespie KM. (2013); "Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome"; *Diabetes Care.*; 36(5):1181-5.
- Ani C, Grantham-McGregor S, Muller D (2000); "Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status"; *Dev Med Child Neurol.*; 42(3):207-13.
- Björkstén B, Marklund S, Hägglöf B (1984); "Enzymes of leukocyte oxidative metabolism in Down's syndrome"; *Acta Paediatr Scand.*; 73(1):97-101.
- Brooksbank BW, Balazs R (1984); "Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipoperoxidation in Down's syndrome fetal brain"; *Brain Res.*; 318(1):37-44.
- Bruijn M, Lutter R, Eldering E, Bos AP, van Woensel JB (2013); "Effect of oxidative stress on respiratory epithelium from children with Down syndrome"; *Eur Respir J.*; 42(4):1037-45.
- Chiricolo M, Musa AR, Monti D, Zannotti M, Franceschi C (1993); "Enhanced DNA repair in lymphocytes of Down syndrome patients: the influence of zinc nutritional supplementation"; *Mutat Res.*; 295(3):105-11.
- Ciaccio M, Piccione M, Giuffrè M, Macaione V, Vocca L, Bono A, Corsello G (2003); "Aminoacid profile and oxidative status in children affected by Down syndrome before and after supplementary nutritional treatment"; *Ital J Biochem.*; 52(2):72-9.
- Franceschi C, Chiricolo M, Licastro F, Zannotti M, Masi M, Mocchegiani E, Fabris N (1988); "Oral zinc supplementation in Down's syndrome: restoration of thymic endocrine activity and of some immune defects"; *J Ment Defic Res.*; 32 (Pt 3):169-81.
- Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, Duggan JM (1997); "Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease"; *Gut*; 40:492-496.
- Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros Gda S, Pereira LC, Moreira EA, Dalmarco EM, Dalmarco JB, Wilhelm Filho D (2013); "Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome"; *Life Sci.*; 93(16):558-63.
- Gualandri W, Gualandri L, Demartini G, Esposti R, Marthyn P, Volontè S, Stangoni L, Borgonovo M, Fraschini F (2003); "Redox balance in patients with Down's syndrome before and after dietary supplementation with alpha-lipoic acid and L-cysteine"; *Int J Clin Pharmacol Res.*; 23(1):23-30.
- Helguera P, Seiglie J, Rodriguez J, Hanna M, Helguera G, Busciglio J (2013); "Adaptive downregulation of mitochondrial function in down syndrome". *Cell Metab.* 2013 Jan 8;17(1):132-40.
- Kedziora J, Błaszczyk J, Sibińska E, Bartosz G (1990); "Down's syndrome: increased enzymatic antioxidative defense is accompanied by decreased superoxide anion generation in blood"; *Hereditas*; 113(1):73-5.
- Lakshmi KT, Surekha RH, Srikanth B, Jyothy A (2008); "Serum cholinesterases in Down syndrome children before and after nutritional supplementation". *Singapore Med J.* 2008 Jul;49(7):561-4.
- Lawrence-Tafoya D (2013); "Down Syndrome is a Treatable Condition"; http://einstein-syndrome.com/biochemistry_101/disease/
- Licastro F, Mocchegiani E, Zannotti M, Arena G, Masi M, Fabris N (1992); "Zinc affects the metabolism of thyroid hormones in children with Down's syndrome: normalization of thyroid stimulating hormone and of reversal triiodothyronine plasmic levels by dietary zinc supplementation"; *Int J Neurosci.*; 65(1-4):259-68.
- Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, Cardenas YE, Sköld RO, Thorsen AT, Davidsen EM (2013); "Health and disease in adults with Down syndrome"; *Tidsskr Nor Laegeforen*; 133(3):290-4.

- Marques RC, de Sousa AF, do Monte SJ, Oliveira FE, do Nascimento Nogueira N, Marreiro DN (2007); "Zinc nutritional status in adolescents with Down syndrome"; *Biol Trace Elem Res.*; 120(1-3):11-8.
- Marreiro Ddo N, de Sousa AF, Nogueira Ndo N, Oliveira FE (2009); "Effect of zinc supplementation on thyroid hormone metabolism of adolescents with Down syndrome"; *Biol Trace Elem Res.*; 129(1-3):20-7.
- Nabavi SM, Hamzehloo A, Sabet Z (2011); "Down syndrome presenting with multiple sclerosis, thyroid dysfunction, and diabetes mellitus. Multiple autoimmune disorders in a genetic disorder"; *Neurosciences (Riyadh)*. 2011 Oct;16(4):375-7.
- Pallardó FV, Degan P, d'Ischia M, Kelly FJ, Zatterale A, Calzone R, Castello G, Fernandez-Delgado R, Dunster C, Lloret A, Manini P, Pisanti MA, Vuttariello E, Pagano G (2006); "Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down Syndrome patients". *Biogerontology*.; 7(4):211-20.
- Pastor MC, Sierra C, Doladé M, Navarro E, Brandi N, Cabré E, Mira A, Serés A (1998); "Antioxidant enzymes and fatty acid status in erythrocytes of Down's syndrome patients"; *Clin Chem.*; 44(5):924-9.
- Schupf N, Kapell D, Nightingale B, Rodriguez A, Tycko B, Mayeux R (1998); "Earlier onset of Alzheimer's disease in men with Down syndrome"; *Neurology*.; 50(4):991-5.
- Schweber MS. (1989); "Alzheimer's disease and Down syndrome"; *Prog Clin Biol Res.*; 317:247-67.
- Seidl R, Greber S, Schuller E, Bernert G, Cairns N, Lubec G (1997); "Evidence against increased oxidative DNA-damage in Down syndrome"; *Neurosci Lett.*; 235(3):137-40.
- Xavier AC, Ge Y, Taub JW (2009); "Down syndrome and malignancies: a unique clinical relationship: a paper from the 2008 william beaumont hospital symposium on on molecular pathology" ; *J Mol Diagn.*; 11(5):371-80

11 ALIMENTS AVEC ENZYMES ET NUTRACEUTIQUES

11.1 GENERALITES

Tout au long de ce livre on a recompilé de l'évidence scientifique qui montre le rôle négatif d'une alimentation dépourvue d'enzymes. Il a été aussi indiqué que les protéines enzymatiques n'ont rien de particulier, ni de spécial. Ce sont simplement des protéines qui font un travail biochimique et qui sont présentes à absolument tous les êtres vivants de la planète au royaume animal et végétal.

Ce qui veut dire aussi que s'assurer de se nourrir avec des aliments contenant des enzymes diétaires n'a rien de miraculeux et n'a rien de magique ; les enzymes ne sont même pas contenues dans des médicaments avec un goût amer et difficiles à digérer, plus remplis d'effets secondaires. En fait, il existe aujourd'hui assez de suppléments enzymatiques qu'on peut même acheter par Internet.

De toute façon, il est bien important de comprendre que tous les aliments crus contiennent des enzymes. Ce qui est particulièrement vrai pour les fruits et les légumes. Du point de vue des enzymes et des aliments, on peut considérer la phrase suivante: « tous les aliments susceptibles d'auto-décomposition, ont des enzymes constitutives ».

Le sujet des aliments crus et de ses enzymes est par excellence, un sujet très ample et ne pourrait pas être présenté à un seul chapitre dans ce livre. Il est donc recommandable de faire sa propre recherche sur quelque fruit ou légume en particulier. A ce chapitre on va simplement nommer des aliments plutôt bien communs qui peuvent être facilement achetés à n'importe quel supermarché ou dans un marché Bio.

11.2 L'EXPERIMENT DE L'AVOCAT: UNE VISION MODERNE DE LA THESE DE KOUCHAKOFF

Lors d'une recherche bien très intéressante pour les conclusions de ce livre, Li et al. (2013) ont évalué la capacité de l'avocat pour contrôler la vasodilatation et l'inflammation après un repas riche en graisses. Les auteurs soulignent que les repas riches en calories et graisses saturées produisent des incréments exagérés au sérum de glucose, acides gras libres et triglycérides. De son côté, cette condition génère un excès de radicaux libres (oxydants) qui déclenchent une cascade d'évènements, incluant inflammation et dommage à l'endothélium. Si cette condition oxydante et inflammatoire se répète plusieurs fois par jour pendant des longues périodes, on a le haut risque de développer athérosclérose et des problèmes cardiaques.

La recherche de Li et al. inclut 11 sujets sains qui ont consommé en deux sessions séparées, un repas qui avait deux alternatives: a) 250 grammes de viande en hamburger saisonnée uniquement avec du sel, et b) 250 grammes de viande en hamburger saisonnée avec du sel et 68 grammes d'avocat. Les chercheurs ont employé la méthode standard de tonométrie artérielle périphérique (TAP) pour évaluer la vasoconstriction. Deux heures après l'ingestion, on a observé une significative vasoconstriction au sein du groupe qui consommât uniquement le hamburger. A ce groupe, on a détecté aussi la présence de molécules pro-inflammatoires au sérum. De l'autre côté, au groupe qui consommât le hamburger avec de l'avocat, il n'a pas eu rapport de vasoconstriction, ni de molécules pro-inflammatoires au sérum. Les

chercheurs ont aussi isolé des leucocytes à partir d'échantillons de sang et ils ont ensuite déterminé que la consommation d'avocat avait inhibé la réponse inflammatoire produite par leucocytes.

Cette étude nous montre que l'avocat présente un effet très bénéfique pour la santé ; ses propriétés anti-inflammatoires et de protection vasculaires sont bien évidentes. Mais aussi, elle nous donne une version moderne de la thèse de Paul Kouchakoff qui en 1937 avait publié que si l'on mangeait des aliments crus avec des aliments cuits, on n'observait pas le phénomène de leucocytose digestive (voir Chapitre 4).

11.3 L'AVOCAT

L'avocat est un des rares fruits à contenir des matières grasses ; celles-ci sont constituées principalement par de « bonnes graisses », des acides gras insaturés (surtout acide oléique) qui contribuent au bon fonctionnement cardiovasculaire. Il renferme aussi de bonnes concentrations de stérols végétaux, des substances également bénéfiques à la santé cardiovasculaire. L'avocat est bien pourvu en vitamines : notamment riche en vitamine K et vitamine B9, il est aussi source de provitamines A, de vitamine C et de vitamines B1, B2, B3, B5, B6. Il fournit aussi de la vitamine E antioxydante, ainsi que de la lutéine et de la zéaxanthine, deux caroténoïdes également dotés de propriétés antioxydantes. Sa chair contient de nombreux minéraux et oligo-éléments. Le potassium et le cuivre dominent. Le fer, le phosphore, le magnésium et le zinc sont aussi présents en bonne quantités. Enfin, il est doté d'une teneur en fibres exceptionnelle et comporte des fibres solubles et insolubles.

La plupart des humains développent des problèmes avec le métabolisme de graisses. En première instance, le problème paraît naître de la nature très sensible des lipases pancréatiques qui tendent à avoir un temps de vie plutôt court à l'organisme. Ensuite, la consommation d'aliments qui puissent faire un « réapprovisionnement » des lipases est plutôt inexistante. Ainsi donc, l'avocat est une des meilleures recommandations pour avoir un réapprovisionnement complet de toute sorte de micronutriments liés aux acides gras ; c'est-à-dire enzymes lipolytiques, enzymes antioxydantes, vitamines liposolubles, antioxydants liposolubles et bien sûr, des acides gras bénéfiques.

Le problème des graisses peut se généraliser, par exemple, aux poissons d'élevage. Ces poissons accumulent une grande quantité de graisse intra-abdominale et intra-musculaire, ce qui affecte sa qualité. Ce phénomène d'accumulation de graisse peut bien être similaire à celui des humains, car les rations des poissons sont également dépourvues d'enzymes. Il est bien probable qu'en dosant des enzymes, spécialement des lipases, dans les rations de ces poissons, les éleveurs puissent avoir un produit plus acceptable pour le consommateur.

Castro-Mercado et al. (2009) accentuent le contenu d'enzymes antioxydantes superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase au fruit de l'avocat. Chase (1922) indique que l'activité de l'enzyme catalase s'accroît à mesure que le fruit mûrit et que l'activité enzymatique est plus haute au sein des fruits qui ont été stockés pour sa maturation qu'en des fruits à peine récoltés.

Etant un fruit, l'avocat présente aussi une ample variété d'enzymes hydrolytiques comme des cellulases, hemicellulases (polygalactunases) et phosphatases (Kanellis et al., 1989).

Dreher & Davenport (2013) ont fait une recompilation d'études médicales au sujet de la consommation d'avocat. Les auteurs indiquent que l'avocat a été évalué positivement à cause des suivants effets sur la santé:

- 1) Les consommateurs d'avocat présentent une plus haute concentration du bon cholestérol (HDL) au sérum; un moindre risque de syndrome métabolique, et du même, un plus bas poids corporel et un Indice de Masse Corporelle plus bas en les comparant avec de non-consommateurs.
- 2) Les diètes enrichies avec de l'avocat présentent un effet positif sur les lipides circulants, en élevant les niveaux de cholestérol HDL, diminuant le cholestérol de basse densité et les niveaux de triglycérides circulants.
- 3) La consommation d'avocat accroisse l'activité de l'enzyme antioxydante paraoxonase.
- 4) Entre les fruits et légumes plus communs, l'avocat présente la plus haute concentration d'antioxydants lipophiles.

Ding et al. (2007) présentent une excellente révision au sujet des phytonutriments de l'avocat, en soulignant que ces phytonutriments exhibent les suivantes propriétés:

- 1) Inhibition de la croissance cellulaire néoplasique (cancer oral, du sein, du poumon, de prostate, colorectal et du foie).
- 2) Incrément de l'apoptose (destruction) de cellules malignes.
- 3) Régule le système oxydant cellulaire.

Rao & Adinew (2011) accentuent les propriétés de l'avocat comme protecteur du foie (hépatoprotecteur), comme un très puissant antioxydant et un agent anti-hyperglycémique, en indiquant que ses propriétés antioxydantes peuvent expliquer son potentiel hypoglycémique.

Selon Lu et al. (2005), l'avocat présente le plus haut contenu de lutéine parmi les fruits plus communs. L'avocat contient aussi d'autres caroténoïdes (zeaxanthin, alpha-carotène, bêta-carotène) en ensemble avec des quantités significatives de vitamine E. La lutéine correspond au 70 % des caroténoïdes mesurables à ce fruit. Alors d'une étude sur l'effet des polyphénols de l'avocat sur des cellules cancéreuses, les chercheurs ont observé que ces polyphénols inhibaient la croissance cellulaire du cancer de la prostate, aussi même du type androgène-dépendant, comme androgène-non-dépendant, en soulignant que cet effet n'a pas été observé quand la lutéine fut appliquée d'une manière isolée, ce qui implique qu'il y a un effet synergétique entre les plusieurs polyphénols, en ensemble avec quelques acides gras de l'avocat.

Paul et al. (2011) ont développé une recherche pour étudier les propriétés des phytonutriments à l'avocat. Ils ont trouvé que ces phytonutriments font incrémenter la production de lymphocytes et abaisser le nombre d'aberrations chromosomiques induites par la ciclofosamide (un agent de chimiothérapie au cancer). Les chercheurs ont conclu que les phytonutriments de l'avocat pouvaient bien être employés comme des agents chimio-protecteurs pour réduire les effets collatéraux de la chimiothérapie au traitement du cancer.

Alvizouri-Muñoz et al. (1992) ont évalué les effets de la consommation d'avocat sur la concentration de lipides au plasma, en trouvant que la consommation d'avocat réduisait les niveaux de cholestérol total et du cholestérol de basse densité. Les chercheurs ont conclu que l'avocat est une excellente source d'acides gras mono-insaturés qui aident à prévenir l'hyperlipidémie.

11.4 LES EPINARDS

Les épinards sont une formidable source d'antioxydants, car elles peuvent arriver à avoir une gramme de flavonoïdes par kilogramme. Les antioxydants des épinards correspondent à la vitamine C, la vitamine E, le bêta-carotène, le manganèse, le zinc et le sélénium. Ces flavonoïdes présentent des propriétés antioxydantes, anti-cancérigènes et anti-inflammatoires ; ils aident à prévenir le processus de vieillissement, protègent le système nerveux central et finalement, ont aussi des propriétés chimio-protectrices. Le pouvoir antioxydant des épinards est considéré supérieur à celui du thé et de la vitamine E. Du même, le pouvoir anti-cancérigène des épinards provient de sa capacité d'arrêter le processus d'angiogenèse du cancer (Matsubara et al., 2005 ; Lomnitski et al., 2003).

Les épinards sont aussi une excellente source des enzymes antioxydantes : superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxidase (Chen & Arora, 2013; Hodges & Forney, 2000).

Les épinards doivent être mangés crus. Kuti & Konuru (2004) reportent que la cuisson des épinards réduit son activité antioxydante. Il y a une perte appréciable du contenu de phénols et de flavonoïdes pendant la cuisson.

11.5 LE CORIANDRE

En 1995, Omura & Beckman travaillaient sur le problème de l'ineffectivité des antibiotiques pour traiter des infections de Chlamydia, Herpès Simplex et Cytomégalovirus. Les auteurs arrivèrent à la conclusion de que la Chlamydia se « cachait » des antibiotiques en se réfugiant à des endroits du corps qui détenaient des hauts niveaux d'acide urique et de métaux lourds. Donc, de quelque manière, la bactérie employait les métaux lourds pour se protéger de l'action des antibiotiques. Cependant, ces auteurs reporteraient aussi la découverte de que les concentrations de mercure, plomb et aluminium à l'urine d'individus « intoxiqués » s'incrémentent après l'ingestion de coriandre (cilantro). C'est-à-dire, le coriandre est un très puissant agent de désintoxication de métaux lourds. Comme une continuation de cette étude (Omura et al., 1996), les chercheurs ont considéré que le coriandre changeait les charges électriques des métaux lourds aux dépôts intracellulaires en les passant à un état électrique neutre, ce qui permettrait à la cellule de se désintoxiquer et « d'excréter » les métaux lourds via l'urine.

Sreelatha & Inbavalli (2012) reportent l'évidence sur la capacité antioxydante de la coriandre en diminuant la peroxydation des lipides et en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes : superoxyde dismutase, glutathion peroxidase et catalase. Ils conclurent que la coriandre présentait une fonction hépato-protective. La coriandre a aussi des propriétés hypoglycémiques et hypolipidémiques, et finalement, peut être employé pour le traitement du diabète mellites.

D'autres auteurs reportent les suivantes propriétés de santé de la coriandre :

- a) Anti-cancérigène ; grâce à la modulation des enzymes antioxydantes et à l'accroissement de l'apoptose (Tang et al., 2013).
- b) Antibactérien ; peut être employé pour combattre le syndrome du côlon irritable (Thompson et al., 2013)
- c) Neuro-protecteur ; grâce à sa capacité antioxydante, le coriandre peut être employé dans les cadres de maladies neuro-dégénératives comme l'Alzheimer (Cioanca et al., 2013).

- d) Anti-inflammatoire ; peut être employé en des cas d'arthrite et d'autres désordres inflammatoires (Nair et al., 2013)
- e) Protecteur cardiovasculaire. La coriandre réduit plusieurs composants du syndrome métabolique, et réduit aussi les lésions d'athérosclérose, ayant une fonction protectrice cardiovasculaire. Le coriandre peut être employé en cas de diabète (Aissaoui et al., 2011).
- f) Fonction hépato-protective ; grâce à ses fortes propriétés antioxydantes (Pandey et al., 2011)

11.6 LA PAPAYE

La papaye est un fruit assez riche en antioxydants, comme les caroténoïdes, flavonoïdes, saponine, tanins, anthraquinones, vitamine C, vitamine B, acide pantothénique et des minéraux, parmi lesquels, potassium et magnésium. Ce fruit est aussi riche en fibre diététique (Rivera-Pastrana et al. (2010).

Les enzymes constitutives de la papaye : papaïne et chimopapaïne ont été employées pour traiter des cas d'arthrite et des désordres digestifs (Mohamed Sadek, 2012). La papaye contient aussi des enzymes lipases (Domínguez de María et al., 2006) et des peroxidases (Pandey et al., 2012).

Les propriétés sur la santé plus importantes de la papaye sont les suivantes :

- a) Anticancéreuse : en arrêtant la croissance des cellules cancéreuses (Nguyen et al. (2013)
- b) Antidiabétique : Sasidharan et al. (2011)
- c) Antioxydante : Guizani et al. (2011)

11.7 LA POMME

D'accord avec Gerhauser (2008), les pommes, spécialement les rouges, présentent une ample variété d'activités biologiques qui sont bénéfiques pour la santé, spécialement en cas de maladies cardiovasculaires, asthme et dysfonction pulmonaire, diabète, obésité et cancer. Des études scientifiques montrent les suivants bénéfices des pommes :

- a) Anticancéreux : par inhibition de la croissance des cellules cancéreuses et augmentation de l'apoptose. Gerhauser (2008) reporte aussi d'autres études médicales qui ont révélé les bénéfices de la pomme à la prévention du cancer de poumon, cancer colorectal et cancer des reins.
- b) Anti-mutagénique: la fibre diététique de la pomme est un séquestrant naturel de toxines mutagéniques au tracte intestinal.
- c) Améliore la performance du système Cytochrome P450 pour éliminer des xenobiotiques et des cancérigènes.
- d) Antioxydant.
- e) Anti-inflammatoire (Mueller et al., 2013).
- f) Agent contre l'obésité (Boqué et al. (2013)
- g) Anti-hypertensive (Balasuriya & Rupasinghe ; 2012)

11.8 LA BANANE

Le fruit de la banane contient les enzymes qu'on trouve normalement aux fruits pour hydrolyser le mésocarpe (Mbéguié-A-Mbéguié et al., 2009; Mao & Kinsella, 1981):

- Amylases: α -amylase et β -amylase
- Pectinases: polygalacturonase, pectate-lyase, pectine méthylestérase, pectine acétyl estérase, β -galactosidase et α -L-arabinofuranosidase.
- Hemicellulases: β -glucanase, β -xylanase et xyloglucanase.

La banane contient aussi d'autres enzymes plus particulières :

- Alcool déshydrogénase, l'enzyme qui aide à éviter les effets toxiques de l'alcool (Manrique-Trujillo et al., 2007).
- Polyphénol oxydase, une enzyme qui peut être employée par le corps comme molécule antioxydante (Gooding et al., 2001).
- Phosphorylases, pour aider au métabolisme du phosphore (Da Mota et al., 2002).
- Malate synthase, une enzyme qui aide à la conversion des lipides (mis en réserve) en glucose (Pua et al., 2003).

11.9 LE KEFIR

Le kéfir est une boisson issue de la fermentation du lait ou du jus de fruits sucrés. Les « grains de kéfir » avec lesquels on fait la fermentation correspondent à des agrégats de nombreuses espèces de micro-organismes vivant en symbiose. D'une manière générale, les grains de kéfir sont composés en 83-90% par des bactéries acido-lactiques et par 10-17% de levures (Simova, 2002, Frengova, 2002).

Il existe deux types de culture de kéfir: le kéfir de lait et le kéfir d'eau. Selon la culture populaire, ces deux cultures présentent les mêmes bénéfices, mais chacun de ces grains pousse sous différentes conditions d'alimentation, car le kéfir de lait fait sa croissance avec du lait, pendant que le kéfir d'eau utilise des jus de fruits ou des solutions sucrées pour se développer.

Le kéfir de lait est une excellente source d'acides aminés essentiels (Simova et al., 2006) et aussi d'acides gras essentiels (Safonova et al., 1979), tandis que le kéfir d'eau est une excellente source d'enzymes antioxydantes.

Parmi les bénéfices du kéfir, on trouve les suivants:

- 1) Bactéricide: Le kéfir aide à combattre les infections de bactéries pathogènes et d'espèces fongiques comme la *Candida albicans*. En relation avec la flore intestinale, le kéfir augmente significativement le nombre de bactéries « bénéfiques » acido-lactiques et réduit le nombre de bactéries dysbiotiques. En fait, le kéfir est un excellent moyen pour guérir la dysbiose intestinale et pour combattre les infections intestinales (Lopitz-Otsoa et al., 2006; Rodrigues et al., 2005; Santos et al., 2003 ; Marquina et al., 2002 ; Zubillaga et al., 2001).
- 2) Anti-cancérigène: plusieurs études en modèle murin montrent les effets immunomodulateurs du kéfir. Le kéfir réduit la croissance des masses tumorales et améliore la réponse anti-cancérigène. Son effet a été prouvé en fibrosarcome, carcinome du colon et en carcinomes mammaires. L'effet

anti-cancérigène du kéfir provient d'une augmentation de l'apoptose et d'une réduction des niveaux de molécules pro-inflammatoires (de Moreno de LeBlanc et al., 2006, 2005a, 2005b; Rachild et al., 2006 ; LeBlanc et al., 2002).

- 3) Immunomodulateur. Le kéfir fait augmenter le nombre d'anticorps a la paroi intestinale et bronchiale ; augmente l'activité phagocytaire des macrophages péritonéaux et pulmonaires ; et finalement améliore la performance des lymphocytes (Vinderola et al., 2006a, 2006b, 2005).
- 4) Antioxydant: Liu et al. (2005) et Guven et al. (2003).
- 5) Amélioration du métabolisme des lipides et du cholestérol : Le kéfir réduit les concentrations au sérum de triglycérides et de cholestérol ; prévient l'accumulation de cholestérol, triglycérides et phospholipides au foie. Le kéfir a aussi des propriétés anti-hypertensives qui viennent de la suppression de l'angiotensine, un très fort vasoconstricteur (Liu et al., 2006a; Quiros et al. , 2005 ; Maeda et al., 2004)
- 6) Anti-allergénique: En aidant à l'établissement d'une flore intestinale symbiotique, le kéfir prévient le passage de substances allergéniques à la circulation. En plus, le kéfir diminue les niveaux d'immunoglobulines E et G, chargés de générer une réponse allergénique en trouvant des antigènes diétaires (Liu et al., 2006b ; Umeda, 2005)
- 7) Probiotique: Le kéfir contient des microorganismes vivants, en outres plusieurs espèces de bactéries acido-lactiques qui contribuent à l'équilibre de la flore intestinale.

11.10 SUPPLEMENTS ENZYMATIQUES

L'emploi de suppléments diétaires enzymatiques pour éliminer des problèmes associés à une mauvaise digestion, avec spéciale emphase au syndrome d'hyperperméabilité intestinale et l'élimination d'antigènes diétaires a été reporté par divers auteurs (DeFelice, 2005; Loomis, 1999; Rachman, 1997; Lopez et. al. 1994). Des suppléments enzymatiques ont aussi été employés pour résoudre des cas d'inflammation, en évitant que l'inflammation se tourne chronique, puis en réduisant des dommages aux tissus dérivés de l'activation immunologique (Maurer, 2001; Stauder, 1995 ; Nouza 1995).

L'auteur de ce livre a employé des suppléments enzymatiques, un mélange d'enzymes protéases, amylases, cellulases, lipase et bromélaïne approuvées GRAS (Généralement considérées comme sans danger – « Generally Recognized As Safe ») par la FDA des Etats Unis, pour aider à traiter les suivantes maladies :

- | | |
|---|----------------------------------|
| - Dyspepsie, Reflux acide | - Obésité |
| - Syndrome de l'Intestin Irritable | - Symptômes pré-ménopausiques |
| - Chirurgie bariatrique | - Pauvre métabolisme de graisses |
| - Fibromyalgie | - Acné |
| - Syndrome des jambes sans repos | - TDAH (individus pédiatriques) |
| - Arthrites | - Maladie d'Alzheimer |
| - Désordres du sommeil | - Goutte |
| - Troubles du vieillissement (individus gériatriques) | - Migraines |

Normalement, le reflux acide est le symptôme plus facile à éliminer. Il disparaît après une semaine d'ingestion d'enzymes nutraceutiques. Les enfants avec TDAH réagissent aussi assez vite à la prise d'enzymes : son comportement s'améliore et ils montrent une rapide tendance à changer sa diète vers

des aliments plus sains. En général, les désordres qui ont une relation avec inflammation, s'améliorent après quelques trois mois de consommation d'enzymes. C'est-à-dire : syndrome de l'intestin irritable, fibromyalgie, syndrome des jambes sans repos, arthrites et goutte. Les personnes qui ont des problèmes avec le métabolisme des graisses vont voir des traces de graisse à l'urine, car les enzymes font une espèce de désintoxication.

Quelques personnes se plaignent d'avoir des troubles quand ils commencent la consommation des enzymes. Il paraît bien que la quantité et le degré de ces troubles a une relation bien marquée avec le niveau d'intoxication d'un individu quand il commence la prise d'enzymes. Ce sujet est considéré très important, donc il sera traité au chapitre suivant.

BIBLIOGRAPHIE

- Aissaoui A1, Zizi S, Israili ZH, Lyoussi B (2011) ; « Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Coriandrum sativum* L. in Meriones shawi rats » ; J Ethnopharmacol. 2011 Sep 1;137(1):652-61.
- Alvizouri-Muñoz M, Carranza-Madrigal J, Herrera-Abarca JE, Chávez-Carbajal F, Amezcua-Gastelum JL (1992); "Effects of avocado as a source of monounsaturated fatty acids on plasma lipid levels"; Arch Med Res.; 23(4):163-7.
- Chace EM (1922); "Some Notes on the Enzymes of the Avocado"; California Avocado Society 1921-22 Yearbook 8: 52-53.
- Balasuriya N, Rupasinghe HP (2012); "Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract"; Food Chem.; 135(4):2320-5.
- Castro-Mercado E, Martinez-Diaz Y, Roman-Tehandon N, Garcia-Pineda E (2009); "Biochemical analysis of reactive oxygen species production and antioxidative responses in unripe avocado (*Persea americana* Mill var Hass) fruits in response to wounding"; Protoplasma.; 235(1-4):67-76.
- Chen K, Arora R (2013); "Understanding the cellular mechanism of recovery from freeze-thaw injury in spinach: possible role of aquaporins, heat shock proteins, dehydrin and antioxidant system"; Physiol Plant. 2013 Aug 26. [Epub ahead of print].
- Cioanca O, Hritcu L, Mihasan M, Hancianu M (2013) Cognitive-enhancing and antioxidant activities of inhaled coriander volatile oil in amyloid β (1-42) rat model of Alzheimer's disease. Physiol Behav. 2013 Aug 15;120:193-202.
- Da Mota RV, Cordenunsi BR, Do Nascimento JR, Purgatto E, Rosseto MR, Lajolo FM (2002); "Activity and expression of banana starch phosphorylases during fruit development and ripening"; Planta.; 216(2):325-33.
- DeFelice K (2005), "Enzymes for Autism and other Neurological Conditions". Published by ThunderSnow Interactive, USA.
- de Moreno de LeBlanc A, et al. (2006); "Study of cytokines involved in the prevention of a murine experimental breast cancer by kefir"; Cytokine; Vol. 34(1-2):1-8.
- de Moreno de LeBlanc A, et al. (2005a); "Effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on immune cells associated to mammary glands in normal and a breast cancer model"; Immunobiology; Vol. 210(5):349-58.
- de Moreno de LeBlanc A, et al. (2005b); "Effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on a murine breast cancer model", Breast Cancer Res.; 7(4):R477-86.
- de Vrese M, et al. (1992); "Enhancement of intestinal hydrolysis of lactose by microbial beta-galactosidase (EC 3.2.1.23) of kefir"; Br J Nutr.; 67(1):67-75.
- Ding H, Chin YW, Kinghorn AD, D'Ambrosio SM (2007); "Chemopreventive characteristics of avocado fruit"; Semin Cancer Biol.; 17(5):386-94.
- Domínguez de María P, Sinisterra JV, Tsai SW, Alcántara AR (2006); "Carica papaya lipase (CPL): an emerging and versatile biocatalyst"; Biotechnol Adv.; 24(5):493-9.
- Dreher ML, Davenport AJ (2013); "Hass Avocado Composition and Potential Health Effects"; Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 53:738–750.
- Frengova GI, et al. (2002); "Exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria of kefir grains. Z Naturforsch; 57(9- 10):805-10.
- Gerhauser C (2008); "Cancer chemopreventive potential of apples, apple juice, and apple components"; Planta Med.; 74(13):1608-24.
- Gooding PS, Bird C, Robinson SP (2001); "Molecular cloning and characterization of banana fruit polyphenol oxidase"; Planta.; 213(5):748-57.

- Guizani N, Waly MI, Ali A, Al-Saidi G, Singh V, Bhatt N, Rahman MS (2011); "Papaya epicarp extract protects against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human SH-SY5Y neuronal cells"; *Exp Biol Med* (Maywood).; 236(10):1205-10.
- Guven A, et al. (2003); "The effect of kefir on the activities of GSH-Px, GST, CAT, GSH and LPO levels in carbon tetrachloride-induced mice tissues"; *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.*; 50(8):412-6.
- Hertzler SR, Clancy SM(2003); "Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion"; *J Am Diet Assoc.*; 103(5):582-7.
- Hodges DM, Forney CF (2000); "The effects of ethylene, depressed oxygen and elevated carbon dioxide on antioxidant profiles of senescing spinach leaves"; *J Exp Bot.*; 51(344):645-55.
- Kanellis AK, Solomos T, Mattoo AK (1989); "Hydrolytic Enzyme Activities and Protein Pattern of Avocado Fruit Ripened in Air and in Low Oxygen, with and without Ethylene"; *Plant Physiol.*; 90, 257-266.
- Kuti JO, Konuru HB (2004); "Antioxidant capacity and phenolic content in leaf extracts of tree spinach (*Cnidioscolus* spp.)"; *J Agric Food Chem.*; 52(1):117-21.
- Li Z, Wong A, Henning SM, Zhang Y, Jones A, Zerlin A, Thames G, Bowerman S, Tseng CH, Heber D (2013); "Hass avocado modulates postprandial vascular reactivity and postprandial inflammatory responses to a hamburger meal in healthy volunteers"; *Food Funct.*; 4(3):384-91.
- Liu JR, et al. (2006a); "Hypocholesterolaemic effects of milk-kefir and soyamilk-kefir in cholesterol-fed hamsters"; *Br J Nutr.*; Vol. 95(5); pp: 939-46.
- Liu JR, et al. (2006b); "The anti-allergenic properties of milk kefir and soymilk kefir and their beneficial effects on the intestinal microflora"; *Journal of the Science of Food and Agriculture*, Vol. 86, Issue 15, pp: 2527 - 2533
- Liu JR, et al. (2005); "Antimutagenic and antioxidant properties of milk-kefir and soymilk-kefir", *J Agric Food Chem.*; 53(7):2467-74.
- Lomnitski L, Bergman M, Nyska A, Ben-Shaul V, Grossman S (2003); "Composition, efficacy, and safety of spinach extracts"; *Nutr Cancer.*; 46(2):222-31
- Loomis HF (1999), "Enzymes: The Key to Health, Volume 1, The Fundamentals". A publication of 21st Century Nutrition Publishing, USA.
- Lopez DA, et al. (1994), "Enzymes: The Fountain of Life", The Neville Press Inc., USA.
- Lopitz-Otsoa F, et al. (2006); "Kefir: A symbiotic yeast-bacteria community with alleged healthy capabilities", *Rev Iberoam Micol*; Vol. 23, pp: 67-74.
- Lu QY, Arteaga JR, Zhang Q, Huerta S, Go VL, Heber D (2005); "Inhibition of prostate cancer cell growth by an avocado extract: role of lipid-soluble bioactive substances"; *J Nutr Biochem.*; 16(1):23-30.
- Maeda H, et al. (2004); "Structural Characterization and Biological Activities of an Exopolysaccharide Kefiran produced by *Lactobacillus kefirifaciens* WT-2B"; *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 52, pp: 5533-5538.
- Manrique-Trujillo SM, Ramírez-López AC, Ibarra-Laclette E, Gómez-Lim MA (2007); "Identification of genes differentially expressed during ripening of banana"; *J Plant Physiol.*; 164(8):1037-50.
- Mao WW, Kinsella JE (1981) "Amylase Activity in Banana Fruit: Properties and Changes in Activity with Ripening"; *Journal of Food Science*, 46: 1400–1403.
- Marquina D, et al. (2002); "Dietary influence of kefir on microbial activities in the mouse bowel"; *Lett Appl Microbiol.*;35(2):136-40.
- Matsubara K, Matsumoto H, Mizushima Y, Mori M, Nakajima N, Fuchigami M, Yoshida H, Hada T (2005); "Inhibitory effect of glycolipids from spinach on in vitro and ex vivo angiogenesis"; *Oncol Rep.*; 14(1):157-60.
- Maurer HR (2001), "Bromelain: Biochemistry, Pharmacology and Medical Use"; *CMLS Cell. Mol. Life Sci.*; 58:1234-1245.
- Mbégué-A-Mbégué D, Hubert O, Baurens FC, Matsumoto T, Chillet M, et al. (2009); "Expression patterns of cell wall-modifying genes from banana during fruit ripening and in relationship with finger drop"; *J Exp Bot.*; 60(7):2021-34.
- Mohamed Sadek K (2012); "Antioxidant and immunostimulant effect of carica papaya linn. Aqueous extract in acrylamide intoxicated rats"; *Acta Inform Med.*; 20(3):180-5.
- Mueller D, Triebel S, Rudakowski O, Richling E (2013); "Influence of triterpenoids present in apple peel on inflammatory gene expression associated with inflammatory bowel disease (IBD)"; *Food Chem.*; 139(1-4):339-46.
- Nair V, Singh S, Gupta YK (2013) ; "Anti-granuloma activity of *Coriandrum sativum* in experimental models". *J Ayurveda Integr Med.* 2013 Jan;4(1):13-8.
- Nguyen TT, Shaw PN, Parat MO, Hewavitharana AK (2013); "Anticancer activity of *Carica papaya*: a review"; *Mol Nutr Food Res.*; 57(1):153-64.

- Nouza K (1995), "Systemic enzyme therapy in diseases of the vascular system". Bratisl Lek Listy.;96(10):566-9.
- Omura Y, Shimotsuura Y, Fukuoka A, Fukuoka H, Nomoto T (1996) ; « Significant mercury deposits in internal organs following the removal of dental amalgam, & development of pre-cancer on the gingiva and the sides of the tongue and their represented organs as a result of inadvertent exposure to strong curing light (used to solidify synthetic dental filling material) & effective treatment: a clinical case report, along with organ representation areas for each tooth » ; Acupunct Electrother Res. 1996 Apr-Jun;21(2):133-60.
- Omura Y, Beckman SL (1995) ; Role of mercury (Hg) in resistant infections & effective treatment of Chlamydia trachomatis and Herpes family viral infections (and potential treatment for cancer) by removing localized Hg deposits with Chinese parsley and delivering effective antibiotics using various drug uptake enhancement methods. Acupunct Electrother Res. 1995 Aug-Dec;20(3-4):195-229.
- Pandey VP, Singh S, Singh R, Dwivedi UN (2012); "Purification and characterization of peroxidase from papaya (*Carica papaya*) fruit"; Appl Biochem Biotechnol.; 167(2):367-76.
- Pandey A, Bigoniya P, Raj V, Patel KK (2011); "Pharmacological screening of *Coriandrum sativum* Linn. for hepatoprotective activity". J Pharm Bioallied Sci.; 3(3):435-41.
- Paul R, Kulkarni P, Ganesh N (2011); "Avocado fruit (*Persea americana* Mill) exhibits chemo-protective potentiality against cyclophosphamide induced genotoxicity in human lymphocyte culture"; J Exp Ther Oncol.; 9(3):221-30.
- Pua EC, Chandramouli S, Han P, Liu P (2003); "Malate synthase gene expression during fruit ripening of Cavendish banana (*Musa acuminata* cv. Williams)"; J Exp Bot.; 54(381):309-16.
- Quiros A, et al. (2005); "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Activity of Peptides Derived from Caprine Kefir"; J. Dairy Sci.; Vol. 88, pp: 3480-3487.
- Rachman B (1997), "Unique Features and Application of Non-Animal Derived Enzymes", Clinical Nutrition Insights, Vol. 5, No. 10:1-4.
- Rao M, Adinew B (2011) ; "Remnant β -cell-stimulative and anti-oxidative effects of *Persea americana* fruit extract studied in rats introduced into streptozotocin - induced hyperglycaemic state"; Afr J Tradit Complement Altern Med.; 8(3): 210-217.
- Rivera-Pastrana DM, Yahia EM, González-Aguilar GA (2010); "Phenolic and carotenoid profiles of papaya fruit (*Carica papaya* L.) and their contents under low temperature storage"; J Sci Food Agric.; 90(14):2358-65.
- Safonova T, et al. (1979); "Effect of different types of feeding on the fatty acid makeup of the blood serum in premature infants"; Vopr Pitan.; Vol. 6; pp: 44-9.
- Sasidharan S, Sumathi V, Jegathambigai NR, Latha LY (2011); "Antihyperglycaemic effects of ethanol extracts of *Carica papaya* and *Pandanus amaryfollius* leaf in streptozotocin-induced diabetic mice. Nat Prod Res.; 25(20):1982-7.
- Simova E, et al. (2006); "Amino acid profiles of lactic acid bacteria, isolated from kefir grains and kefir starter made from them"; Int J Food Microbiol.; 107(2):112-23.
- Simova E, et al. (2002); "Lactic acid bacteria and yeasts in kefir grains and kefir made from them"; J Ind Microbiol Biotechnol.; 28(1):1-6.
- Sreelatha S, Inbavalli R (2012). « Antioxidant, antihyperglycemic, and antihyperlipidemic effects of *Coriandrum sativum* leaf and stem in alloxan-induced diabetic rats ». J Food Sci. 2012 Jul;77(7):T119-23.
- Stauder G (1995), "Pharmacological effects of oral enzyme combinations"; Enzyme Research Medical Society, Geretsried, Germany. Cas Lek Cesk.;134(19):620-4.
- Tang EL, Rajarajeswaran J, Fung SY, Kanthimathi MS (2013) ; « Antioxidant activity of *Coriandrum sativum* and protection against DNA damage and cancer cell migration ». BMC Complement Altern Med.; 13:347.
- Thompson A, Meah D, Ahmed N, Conniff-Jenkins R, Chileshe E, Phillips CO, Claypole TC, Forman DW, Row PE (2013) ; « Comparison of the antibacterial activity of essential oils and extracts of medicinal and culinary herbs to investigate potential new treatments for irritable bowel syndrome ». ; BMC Complement Altern Med. 2013 Nov 28;13:338.
- Umeda C, et al. (2005); "Oral Administration of Freeze- Dried Kefir reduces Intestinal Permeation of and Oral Sensitization to Ovalbumin in Mice"; Biosci. Biotechnol. Biochem., 69 (1), pp: 249-251.
- Vinderola CG, et al. (2006a); "Effects of Kefir fractions on innate immunity"; Immunobiology; 211(3):149-56.
- Vinderola CG, et al. (2006b); "Effects of the oral administration of the products derived from milk fermentation by kefir microflora on immune stimulation"; J Dairy Res.;73(4):472-9.
- Vinderola CG, et al. (2005); "Immunomodulating capacity of kefir", J Dairy Res., Vol. 72(2), pp:195-202.
- Zubillaga M, et al. (2001); "Effect of probiotics and functional foods and their use in different diseases", Nutrition Research, Vol. 21, 569–579.

12 REACTIONS AUX ENZYMES OU REACTIONS DETOX?

12.1 GENERALITES

Il doit être évident que les enzymes contenues aux aliments et celles qu'on peut consommer comme des nutraceutiques sont bien acceptés par l'organisme. On peut faire l'analogie avec les vitamines et les minéraux qu'on absorbe à travers de la consommation de fruits et légumes. Aussi, les aminoacides qu'on obtient de la consommation de la viande peuvent être métabolisés par notre corps sans aucun problème. Si les enzymes sont réellement des nutriments essentiels, tel qui est la thèse de ce livre, le corps fera de son mieux pour absorber les enzymes intactes et faire son transport aux endroits où l'on en a besoin.

En termes de biochimie, on peut parler de l'homologie des protéines, ou similarité des protéines, ce qui pourrait indiquer pourquoi le corps humain peut employer des lipases d'origine végétale ou microbienne pour satisfaire ses besoins d'activité lipolytique. Et du même avec n'importe quel autre enzyme nécessaire pour le métabolisme du corps.

En fait, notre corps est bien sensible à cet échange d'enzymes provenant de « l'extérieur », car immédiatement après notre naissance, nous commençons à recevoir des enzymes de notre « monde extérieur » et la première source d'enzymes diétaires est le lait maternel.

Le lait maternel est physiologiquement adapté pour promouvoir la bonne santé et la bonne nutrition du bébé. Selon Shahani et al., (1980) le lait maternel présente une très grande quantité d'activités enzymatiques qui sont « déversées » à l'estomac du bébé lors de l'allaitement. Ces auteurs présentent la liste suivante des enzymes au lait maternel:

Adenosine triphosphatase	Lactate déshydrogénase
Alanine aminotransférase	Lactose synthétase
Aldolase	Lipase
a-amylase	Lysozyme
b-amylase	Malate déshydrogénase
Arylesterase	Peroxydase
Aspartate aminotransférase	Acide phosphatase
Catalase	Alcaline phosphatase
Cholinestérase	Protéase
Glucose phosphate isomérase	Ribonucléase
B-glucuronidase	Xanthine oxydase.
Pyrophosphatase inorganique	

Donc, si notre organisme a reçu des enzymes depuis sa naissance, on ne pourrait pas argumenter que ces protéines ne seront pas assimilées postérieurement à travers d'autres sources nutritionnelles différentes du lait maternel. Cela se passe aussi avec d'autres protéines importantes, comme par exemple les immunoglobulines qui sont délivrées de la mère au bébé dans le lait maternel.

12.2 REACTIONS ALLERGIQUES AUX ALIMENTS

Le terme « allergie » est souvent utilisé comme synonyme d'une réaction d'hypersensibilité immédiate (réaction anaphylactique). Quand en fait, le terme d'allergie n'implique pas nécessairement une réaction qui suit immédiatement l'exposition à un antigène de l'environnement (allergène). En réalité, on distingue quatre types d'hypersensibilité en fonction de la vitesse de la réaction et des mécanismes immunologiques clés responsables des modifications pathologiques généralisées ou localisées. Alors, pour continuer la présentation de ce chapitre, on doit se rappeler du comportement des immunocomplexes qu'on a lu au Chapitre 4.

Un des mécanismes le plus importants du système immunologique pour éliminer des substances antigènes correspond au anticorps, aussi appelés immunoglobulines. Le système immunologique emploie les anticorps pour "signaler" les substances antigènes aux leucocytes qui procéderont à sa phagocytose. C'est à dire, les leucocytes circulants vont "cibler" spécifiquement les particules qui sont liées à quelque anticorps pour les détruire.

Les anticorps sont des protéines ayant une structure tridimensionnelle en forme de Y. En tout moment, on peut trouver des millions d'anticorps circulant au sang. L'anticorps s'adhère au antigène à travers des deux petit bras de son structure en Y. Comme on a lu aux chapitres précédents, l'union d'un anticorps et un antigène est appelée immunocomplexe. La formation des immunocomplexes est un pas nécessaire pour l'élimination des substances nocives à l'organisme.

Au corps humain, il y a une production plutôt continue d'immunocomplexes en réponse à des microorganismes pathogènes envahisseurs, à de particules dietaires, et à du dommage des tissus. La plus grande partie des immunocomplexes sont d'une faible importance immunologique car ils sont rapidement éliminés par des leucocytes phagocytaires. Ce processus de formation d'immunocomplexes et sa postérieure destruction est un des outils plus important pour l'élimination d'antigènes. Néanmoins, une excessive accumulation des immunocomplexes peut produire des diverses pathologies, parmi celles-ci des réactions d'hypersensibilité du type III (Stokol, *et. al.*, 2004).

La réponse immune plus importante qui se développe chez des individus qui présentent des réactions adverses aux aliments, particulièrement si ce sont des allergies alimentaires non-immédiates, correspond aux réactions d'hypersensibilité type III. Ce type de réaction donne lieu à la formation d'immunocomplexes et la réponse immune s'accroît quand un individu présente aussi la pathologie de l'hyperperméabilité intestinale. Il faut comprendre que les réponses immunes de ce type ne sont pas immédiates puisque ses symptômes peuvent apparaître entre 4 – 6 heures après l'ingestion d'un aliment en particulier. Il est bien possible qu'une personne subissant ce type d'hypersensibilité ne pourra pas faire une relation entre un aliment en particulier avec sa réaction adverse ; pour autant cette personne verra sa santé s'affaiblir sans reconnaître une cause apparente. Bien plus, les cadres d'hypersensibilité type III, sont cliniquement associés avec l'addiction aux aliments.

Les personnes avec des allergies alimentaires généralement "ont des envies" envers les aliments qui lui sont allergiques. Par exemple, lorsqu'on entreprend une diète d'exclusion, l'individu peut se sentir assez mal pendant les premiers 3 à 10 jours, et cet individu va bien expérimenter ce que l'on appelle « syndrome d'élimination de l'allergène ». Cette réaction qui se présente quand des aliments allergéniques sont éliminés de la diète est totalement similaire à la réaction de Jarish Herxheimer (Carini, *et. al.*, 1987; Carini & Brostoff, 1987).

Quand une personne a consommé régulièrement des aliments qui lui produisent des allergies, les immunocomplexes qui se forment sont petits mais nombreux. La présence de ces petits complexes en grand nombre produit des symptômes assez vagues et difficiles de définir. Une fois que l'aliment allergénique est éliminé de la diète, on observe la formation d'un nombre réduit d'immunocomplexes mais d'une plus grande taille qui seront éliminés en quelques jours par les cellules phagocytaires du système immunologique. Néanmoins, les immunocomplexes de grande taille peuvent provoquer des symptômes plus sévères, comme par exemple des douleurs de tête, douleur musculaire et aux articulations, douleur stomacale, des changements d'humeur, une malaise générale, etc.

Une des caractéristiques des immunocomplexes, surtout de ceux qui sont associés avec un type spécial d'anticorps: l'immunoglobuline G, est sa longue permanence au corps. Typiquement, la vie moyenne d'une immunoglobuline G est de 21 jours avec un temps résiduaire auprès des mastocytes de 2 à 3 mois. Néanmoins, à cause du long période de vie de l'immunoglobuline G en la comparant avec les autres immunoglobulines, les immunocomplexes formées avec des immunoglobulines G peuvent demeurer à la circulation pour un temps assez long qui peut arriver jusqu'à un an.

12.3 ELIMINATION DES IMMUNOCOMPLEXES AVEC DES ENZYMES

En conditions normales, des immunocomplexes solubles sont détectés en circulant dans le sang. Ces immunocomplexes ne sont réellement pas un problème de santé; cependant un excès d'immunocomplexes circulants peut bien devenir un vrai problème de santé, car en grand nombre, ils peuvent se précipiter sur un tissu ou une articulation et commencer ensuite un cadre inflammatoire et de stress oxydant.

Les facteurs qui affectent la déposition des immunocomplexes sont variés. En premier lieu, sa taille, car les complexes plus petits ne se déposent pas et les plus grands sont éliminés par des phagocytes. Ceux d'une taille moyenne et plutôt petite, sont ceux qui normalement précipitent. En deuxième lieu, quelques défauts au mécanisme d'élimination des immunocomplexes permettent sa permanence à la circulation et, du même, sa conséquente déposition.

Les érythrocytes ou globules rouges du sang, sont les cellules chargées du transport des immunocomplexes circulants à l'endroit où ils vont être détruits par les macrophages. Les érythrocytes adhèrent l'immunocomplexe à sa membrane cellulaire et le transportent au foie (système réticuloendothélial) ou à la rate, pour le délivrer aux macrophages qui sont fixés à ces organes. Une fois l'immunocomplexe est délivré, l'érythrocyte reste libre pour aller chercher d'autres immunocomplexes.

Sous des circonstances normales, les érythrocytes ont un rôle fondamental au processus d'attraper et transporter les immunocomplexes. Alors, la déposition des immunocomplexes circulants peut se considérer comme une faille de ce système de transport. La formation d'immunocomplexes insolubles produit un cadre inflammatoire à l'endroit de la déposition avec une augmentation du stress oxydant.

Les enzymes hydrolytiques (surtout protéases) délient les immunocomplexes qui sont adhérents aux tissus, en les séparant au moyen d'une mobilisation et d'une dépolymérisation. Lorsque les immunocomplexes sont hydrolysés ou dépolymérisés, ses petites particules sont plus facilement éliminées par le système immunologique. L'effet hydrolytique des enzymes se donne tant sur l'anticorps comme sur l'antigène (Rachman, 1997; Gesualdo *et. al.*, 1990; Nakazawa *et. al.*, 1986).

Inderst *et al.* (1987) décrivent que les complexes immunes de grande taille sont initialement désintégrés par les enzymes exogènes, en laissant des nombreux petits complexes qui sont après digérés ou phagocytés par les leucocytes. Steffen & Menzel (1987, 1985, 1983) soulignent que le processus de destruction des immunocomplexes par les enzymes dépend de la dose d'enzymes et de la périodicité de l'application. Ils pointent aussi que des mixtures de plusieurs activités enzymatiques donnent un meilleur résultat sur l'hydrolyse des immunocomplexes que les enzymes mono-activité.

12.4 REACTION DE JERISH-HERZHEIMER

On a lu que les enzymes, étant qu'un nutriment essentiel, ne présentent pas des effets nocifs sur notre organisme. Du même, les enzymes sont si nécessaires pour notre organisme que nous en recevons nos premières « recharges » à travers du lait maternel.

Néanmoins, et ceci est très important: quand soudainement un individu change sa diète, par exemple d'une diète typique occidentale riche en sucres et en graisses pour une alimentation plus saine, cet individu bien probablement devra faire face à quelques problèmes qui peuvent avoir une relation avec le "Syndrome d'élimination de l'allergène" ou la réaction de Jarish Herxheimer. Ce commentaire est de la plus haute importance en des cas d'obésité et nous allons étudier la cause!

Il faut d'abord se rappeler que les enzymes sont des protéines de travail et qu'elles sont nécessaires pour le métabolisme de tous les autres nutriments. De lors, un déficit d'enzymes entraîne des carences nutritionnelles en divers degrés. Sur ce point de vue, on peut comparer notre corps comme un grand bâtiment qui a des besoins de maintenance, réparations et, bien sûr, sécurité. Par analogie, les enzymes peuvent se considérer comme les "ouvriers" du bâtiment et les autres nutriments, "des matériaux de construction". Il est évident que pour quelque réparation ou construction, nous avons besoin des ouvriers et aussi, des matériaux de construction.

Une personne qui a suivi une diète "occidentale" a besoin d'enzymes, mais aussi de tous les nutriments qui sont devenus déficitaires, précisément à cause du déficit d'enzymes pour les métaboliser. Le cas plus commun est le déficit des acides gras en ensemble avec la perte de lipases, des estérases et des vitamines liposolubles. Alors, une thérapie enzymatique ne va pas à fonctionner complètement sans l'addition à la diète des nutriments déficitaires.

Quand une personne qui a suivi une diète "occidentale" change ses habitudes diétaires pour une alimentation saine, par analogie, cette personne commence à recevoir une espèce de « ruée » d'une forte armée de secours qui évidemment produit plusieurs changes à son corps. Ces changes au corps ne sont pas très excessifs si l'on commence à employer seulement des suppléments enzymatiques (nous allons seulement incrémenter le nombre d'ouvriers), mais si le changement inclut des aliments riches en enzymes, phytonutriments et antioxydants, les effets au corps vont être plus évidents, puisque l'armée de « secours » arrive avec des ouvriers, des « soldats » et des matériaux de construction pour commencer immédiatement le processus de guérison et attraper les envahisseurs « pathogènes » qui sont à l'intérieur du « bâtiment ».

Actuellement, on reconnaît que quand les personnes commencent une thérapie avec des suppléments enzymatiques, ils se présentent quelques troubles qui finalement doivent être reconnus comme un démarrage du processus de guérison. Souvent les troubles plus intenses se passent pendant les premières trois semaines de la thérapie. En fait, Karen De Felice, a son su livre sur des enzymes pour

traiter l'autisme (DeFelice, 2005), avait nommé ce phénomène comme un "période d'ajustement", pendant lequel les individus prenant les enzymes allaient avoir des effets « collatéraux ». On insiste que ces effets collatéraux sont bien plus évidents quand la thérapie enzymatique se fait avec des nutriments riches en enzymes et antioxydants.

Parmi les effets collatéraux de la prise de suppléments enzymatiques, on peut trouver les suivants:

- Perte d'appétit
- Flatulence sans avoir rien mangé
- Envie soudaine pour du pain ou de la viande
- Diarrhée ou constipation
- Soif
- Exacerbation des cadres d'acné
- Gripes légères (élimination d'allergènes)
- Migraines
- Doleur des muscles et des articulations
- Halitose
- Exacerbation de la goutte
- Légère augmentation de l'inflammation systémique

En résumant, une diète riche en graisse, en sucres et en aliments transformés donne lieu à une déficience d'enzymes. Alors, la déficience d'enzymes permet le passage à travers de la paroi intestinale de molécules diététiques qu'ont un rôle antigène. Ce passage continu des antigènes diététiques est plutôt reçu par l'organisme comme une infection de faible intensité qui produit des réactions d'hypersensibilité du type III avec une formation importante d'immunocomplexes de taille moyenne qui ne sont pas détruits par des macrophages. Ces immunocomplexes peuvent circuler par le système sanguin pendant plusieurs mois, mais éventuellement ils se déposeront sur un tissu ou une articulation en activant un cadre inflammatoire.

Quand on commence une "thérapie enzymatique", bien en consommant des aliments riches en enzymes ou des compléments enzymatiques, ces enzymes « de secours » commencent à enlever les toxines et les immunocomplexes déposés, aussi bien que ceux qui sont encore en circulation. Pendant ce nettoyage enzymatique, il y aura un plus grand nombre d'immunocomplexes qu'auparavant mais d'une taille plus petite. C'est à ce moment-là que l'organisme se voit affecté par une forme d'état infectieux reproduit par la quantité de matériel antigène à la circulation.

Desser & Rehberger (1990) reportent que les mixtures d'enzymes hydrolytiques stimulent la production du Facteur de Nécrose Tumorale α (FNT- α), aussi appelé cachexine ou cachectine, une importante cytokine impliquée dans l'inflammation systémique et dans la réaction de phase aiguë. Par ailleurs, les enzymes activent aussi les leucocytes pour la destruction des immunocomplexes (Maurer, 2001). Les leucocytes activés sont aussi des facteurs qui augmentent la production de cytokines pro-inflammatoires.

Les réactions de Jerish-Herzheimer ont été analysées par les médecins Jerisch et Herzheimer, lors de la prise d'antibiotiques. L'apparition d'une réaction de Jerish-Herzheimer implique l'aggravation des symptômes, mais elle est cliniquement très significative car sa présence veut dire aussi qu'un individu est entré dans un processus de guérison.

En fait, les caractéristiques de la réaction de Jerish-Herzheimer sont les suivantes: a) intensification des symptômes ; b) réaction nettement immunologique ; c) réaction d'une nature temporelle ; d) après la réaction, on observe une guérison du patient. On peut aussi ajouter que ses réactions apparaissent comme faisant partie d'un effet bénéfique de la production de cytokines pro-inflammatoires, principalement du Facteur de Nécrose Tumorale α (FNT- α).

Si bien cette réaction a été étudiée sous des traitements avec des antibiotiques, on peut faire une analogie avec la prise d'enzymes. Au plus les enzymes arrivent pour éliminer des antigènes, au plus les toxines contenues dans ces antigènes se retrouvent dans le sang et causent des symptômes de type grippal. Plus les antigènes sont nombreux, plus les réactions de Jerish-Herzheimer vont être fortes.

Les niveaux d'antigènes ou de toxiques au corps pourraient expliquer pourquoi des individus présentent des réactions plus fortes que d'autres. On pourrait dire en pleine logique qu'une petite charge d'antigènes ou de toxiques entraîne des réactions minimales de Jerish-Herzheimer.

12.5 REACTION DE JERISH-HERZHEIMER A L'OBESITE

Avec l'aide des précédents commentaires, on peut commencer à arranger les idées au sujet de ce qui se passe à l'obésité lors d'un changement d'une diète « mauvaise » vers une diète saine.

Au Chapitre 7, on a lu que l'obésité était une maladie qui coexiste avec un état pro-inflammatoire chronique de faible intensité. Alors, on peut bien dire que quand on est obèse on est déjà enflammé.

D'après ce qui est présenté à ce chapitre, un obèse (qui est déjà enflammé) qui commence une diète avec des aliments « sains », donc remplis d'enzymes, d'antioxydants et de phytonutriments ; cet individu par conséquent va avoir une sorte de réaction qui implique un changement d'un état pro-inflammatoire de faible intensité à un état nettement inflammatoire d'une intensité plus haute.

Ce phénomène est bien courant entre les obèses, mais plutôt assez mal compris. Fondamentalement, tous les bons aliments « gonflent » les obèses, pour au moins au début du traitement. L'auteur a pu observer ce phénomène en soi-même, en consommant des compléments enzymatiques et en buvant kéfir d'eau. D'autres obèses ont fait référence au kéfir de lait et à l'avocat comme des aliments qui les fassent « grossir » encore plus.

Mais si l'on définit l'inflammation comme un processus de défense de l'organisme dont le but est de neutraliser, de combattre ou d'éliminer l'agent antigène en cause et de préparer la réparation des tissus ; alors bien, il faut comprendre que ce nouveau stage de l'inflammation est nécessaire et même très convenant pour la guérison. L'état d'inflammation « secondaire » d'une personne obèse qui vient de commencer un régime basé sur une diète saine peut être défini comme un état œdémateux généralisé.

Par exemple, l'auteur de ce livre commençait à consommer deux ou trois fois par semaine, une espèce de sauce « chimichurri » à base d'épinards, des oignons rouges, de l'ail, de l'huile d'olive (pressée en froid) et quelques fois avec des feuilles de coriandre. C'était bien une mixture très chargée en enzymes, antioxydants, phytonutriments et minéraux. Après une ou deux semaines de l'ingestion de cette sauce, son corps passa d'une légère inflammation à un état d'inflammation générale, pourrait-on dire, plus aigu. Cette forte réaction inclut un cadre de goutte assez fort pendant trois ou quatre jours, mais les pieds allaient rester enflammés pendant peut-être trois mois. L'état d'inflammation (œdémateux) plutôt fort et généralisé au corps s'est maintenu pendant quelques quatre mois, mais pas d'autres symptômes furent observés. On doit souligner que l'auteur avait pris des suppléments enzymatiques pendant plus de cinq ans avant de consommer la sauce « chimichurri ». Après ce cadre d'inflammation, l'auteur a pu perdre quelques 22 kilogrammes de poids en passant de 95 kilogrammes à 73 kilogrammes de poids.

BIBLIOGRAPHIE

- Carini C, Brostoff J (1987); "Evidence for circulating IgE complexes in food allergy"; *Ric Clin Lab.*;17(4):309-22.
- Carini C, Brostoff J, Wraith DG (1987); "IgE complexes in food allergy"; *Ann Allergy.*; 59(2):110-7.
- DeFelice, K., (2005), "Enzymes for Autism and other Neurological Conditions", ThunderSnow Interactive, Minnesota, USA.
- Desser L, Rehberger A (1990); "Induction of tumor necrosis factor in human peripheral-blood mononuclear cells by proteolytic enzymes"; *Oncology*; 47(6):475-7.
- Gesualdo L, Ricanati S, Hassan MO, Emancipator SN, Lamm ME. (1990), " Enzymolysis of Glomerular Immune Deposits in Vivo with Dextranase/Protease ameliorates Proteinuria, Hematuria, and Mesangial Proliferation in Murine Experimental IgA Nephropathy"; *J. Clin. Invest.* Vol 86, 715-722.
- Inderst R, Streichhan P, van Schaik W et al. (1987): "Immunkomplexerkrankungen: Pathogenese und Therapie"; *Der Kassenarzt*, Vol. 27, FET 32, pp:28-41.
- Maurer, H.R. (2001), "Bromelain: Biochemistry, Pharmacology and Medical Use"; *CMLS Cell. Mol. Life Sci.*; 58:1234-1245.
- Nakazawa M, Emancipator SN, Lamm ME (1986), "Proteolytic Enzyme Treatment Reduces Glomerular Immune Deposits and Proteinuria in Passive Heymann Nephritis"; *J. Exp. Med.*, Vol. 164, 1973-1987.
- Rachman, B. (1997), "Unique Features and Application of Non-Animal Derived Enzymes"; *Clinical Nutrition Insights*, Vol. 5, No. 10:1-4.
- Shahani KM, Kwan AJ, Friend BA (1980); "Role and significance of enzymes in human milk"; *Am. J Clin. Nutr.* 33: 1861-1868, 1980.
- Steffen C. & J. Menzel (1987), "In Vivo Breakdown of Immune Complexes in the Kidney by Oral Administration of Enzymes"; *Wiener klinische Wochenschrift* , Jahrg. 99, Heft 15, pp. 525 - 531
- Steffen C. & J. Menzel (1985), "Basic Investigation of Enzymatic Treatment of Immune Complex Diseases"; *Wiener klinische Wochenschrift* 97. Jahrgang, Heft 8, pp. 3-11.
- Steffen C. & J. Menzel (1983), "Enzyme disintegration of immune complexes"; *Zeitschrift für Rheumatologie*, Vol. 42, pp. 249-255.
- Stokol T, O'Donnell P, Xiao L, Knight S, Stavrakis G, Botto M, von Andrian UH, Mayadas TN (2004), "C1q Governs Deposition of Circulating Immune Complexes and Leukocyte Fcγ Receptors Mediate Subsequent Neutrophil Recruitment"; *J. Exp. Med.*, Vol 200, No. 7, 835-846.