

Aspects de la protection de l'épithélium intestinal par les curcuminoïdes

La perméabilité intestinale est un terme générique dont la compréhension est souvent mal acquise suite à une non prise en compte de l'évolution récente des connaissances scientifiques la concernant.

Elle est souvent assimilée à une barrière « poreuse », plus ou moins sensible à l'inflammation et à la dysbiose, mais par quels mécanismes précis ?

Poreuse donc colmatable, mais comment ? Quelles formes ont ses pores, quelles sont leurs localisations et leurs tailles ?

Bref, cette perméabilité ressemble à un concept proche du fourre-tout. Cependant la variation de la perméabilité intestinale est une réalité physiopathologique largement documen-

tée qui sous-tend de nombreux syndromes et symptômes en pratique médicale courante.

Les curcuminoïdes¹ ont fait la démonstration de leur efficacité sur l'ensemble des pathologies intestinales de l'IBS² au Cancer Colorectal. Ces résultats cliniques sont soutenus par des essais randomisés en double aveugle sur l'humain, avec de nombreux essais de phase II et III et deux essais de phase IV en cours. Cependant leur mécanisme d'action (anti-inflammatoire et anti-néoplasique) privilégiant la sphère intestinale n'était pas complètement cerné. Nous aborderons cette question ainsi que celle de leurs actions sur l'ensemble des 4 couches de la barrière intestinale.



1 - Ce terme regroupe la Curcumine et ses dérivés la Déméthoxycurcumine et la Bisdéméthoxycurcumine.

2 - Abréviation de Irritable Bowel Syndrome ou Syndrome de l'Intestin Irritable.

1 – Qu'appelle t'on barrière intestinale ?

L'épithélium intestinal est la plus grande surface muqueuse de l'organisme humain.

Il présente un grand nombre de particularités anatomiques et fonctionnelles et coordonne les fonctions digestives, d'absorption, motrices, neuroendocrines et immunologique, ce qui témoigne de la complexité du système gastro-intestinal.

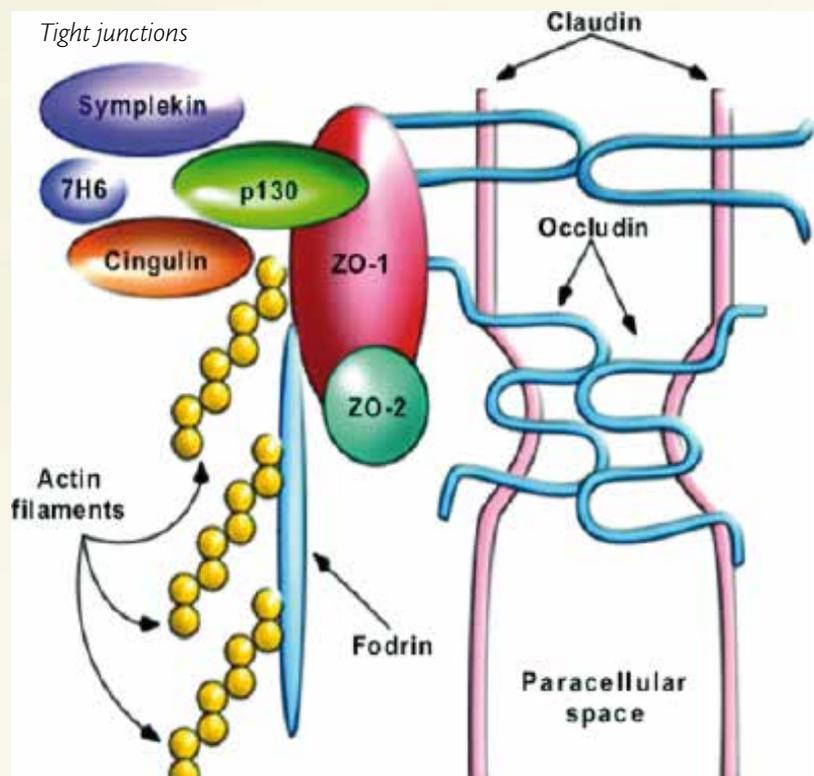
La régulation du flux moléculaire entre la lumière intestinale et la sous-muqueuse via l'espace paracellulaire (entre deux entérocytes conjoints) est essentielle.

La dimension de l'espace paracellulaire est estimée entre 10 et 15 Å. Ainsi, dans des circonstances physiologiques, les solutés de rayon moléculaire supérieur à 15 Å (3,5 kDa) seront exclus de cette voie d'absorption.

Le flux de macromolécules est principalement dicté par la perméabilité paracellulaire intestinale, dont la régulation dépend de la modulation des jonctions serrées intercellulaires (T) pour Tight junctions).

Il y a un siècle, les **Tight Junctions** ou **jonctions serrées intercellulaires** étaient considérées comme un ciment extracellulaire sécrété par l'épithélium et formant une barrière absolue non régulée dans l'espace paracellulaire.

Il est maintenant largement démontré que les jonctions serrées intercellulaires sont des structures **extrêmement dynamiques** impliquées dans plusieurs fonctions clés de l'épithé-



lium intestinal
In vitro, la **résistance électrique trans-épithéliale (TER)** est une mesure du flux de charge à travers la membrane et reflète le niveau de perméabilité de la voie paracellulaire et de l'étanchéité des jonctions serrées.

Les Tight junctions sont des structures complexes multiprotéiques reliées de manière anatomique et fonctionnelle aux filaments apicaux d'actomyosine intracellulaires.

Parmi les protéines des jonctions serrées intercellulaires identifiées à ce jour, figurent les protéines transmem-

branaires occludines, les claudines, les molécules d'adhésion jonctionnelles (JAM), ainsi que les protéines de plaque cytoplasmique ZO-1, ZO-2, ZO-3³, cinguline, fodrine, P130 et 7H6.

Ces protéines peuvent fermer complètement l'espace intercellulaire aux solutés.

Elles peuvent également **former des pores ioniques paracellulaires**.

Ce complexe protéique est la cible directe et l'effecteur de différentes voies de signalisation.

2 – La toxine Zot

La découverte de la **toxine de zonula occludens (Zot)**, une entérotoxine exprimée par *Vibrio cholerae*⁴ qui ouvre de manière réversible les jonctions serrées intercellulaires (4), a permis de mieux comprendre les mécanismes complexes qui régulent la voie paracellulaire épithéliale intestinale.

L'action est médiée par une cascade d'événements intracellulaires qui conduisent à la dépolymérisation dépendante de la Protéine Kinase C alpha (PKC-) de microfilaments d'actine et au désassemblage ultérieur des jonctions serrées intercellulaires. (5)

La toxine de zonula occludens (Zot)

régule les jonctions serrées intercellulaires (TJ) de manière rapide, réversible et reproductible.

Sur la base de ces observations, il a été postulé que la toxine Zot imitait un modulateur endogène immunologiquement lié à des jonctions serrées intercellulaires épithéliales.

3 - Les ZO pour Zonula occludens

4 - Le vibron cholérique, bactérie à gram négatif responsable chez l'Homme du choléra

3 – Focus sur la Zonuline

La toxine de *zonula occludens* (Zot), dérivée de *Vibrio cholerae*, et la zonuline humaine agissent toutes deux sur les jonctions serrées intercellulaires intestinales (4,6,7), présentent la même affinité aux récepteurs de Zot et leur distribution dans l'intestin, (5,8). Ces deux molécules interagissent avec le même récepteur.

Le fait que l'interaction des bactéries avec la muqueuse intestinale induise la libération de zonuline par l'épithélium indique que cette libération de zonuline est un mécanisme de défense de l'hôte indépendant du type de bactérie. Après l'ouverture des jonctions serrées intercellulaires induite par la zonuline, de l'eau est sécrétée dans la lumière intestinale selon les gradients de pression hydrostatique (9) et les bactéries sont évacuées de l'intestin.

Une muqueuse intestinale saine et mature avec ses jonctions serrées intercellulaires intactes constitue le principal obstacle au passage de macromolécules. En état de bonne santé, de petites quantités d'antigènes traversent la barrière intestinale de l'hôte.

| Ces antigènes sont absorbés

à travers la muqueuse par au moins deux voies :

► La grande majorité des protéines absorbées (jusqu'à 90%) traverse la barrière intestinale par **la voie trans-cellulaire**, suivie par la dégradation lysosomale qui convertit les protéines en peptides plus petits et non immunogènes.

► Les autres protéines (10%) sont transportées partiellement fractionnées, par **la voie paracellulaire**. Cela implique une régulation subtile et sophistiquée de la jonction serrée intercellulaire qui conduit à la tolérance à l'antigène.

Lorsque l'intégrité du système des jonctions serrées intercellulaires est compromise, une réponse immunitaire délétère aux antigènes environnementaux peut être provoquée.

Plusieurs maladies auto-immunes sont caractérisées par une perte de la fonction de barrière intestinale (10), notamment : les allergies et intolérances alimentaires, les infections du tractus gastro-intestinal, les maladies auto-immunes et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). (10)

Ceci implique qu'une fois le processus auto-immunitaire activé, il ne se répète pas automatiquement.

Au contraire, il peut être modulé, voire inversé.

De nouvelles stratégies thérapeutiques visant à rétablir la fonction de barrière intestinale offrent des options thérapeutiques jusqu'ici inexplorées pour la gestion de ces maladies chroniques dévastatrices.

La voie de la zonuline a été exploitée pour faciliter l'administration de médicaments et d'antigènes à travers plusieurs barrières épithéliales et endothéliales, permettant ainsi le passage d'agents thérapeutiques dans le tractus gastro-intestinal, les voies respiratoires et la barrière hémato-encéphalique.

Cependant la barrière intestinale ne se limite pas aux jonctions serrées intercellulaires (Tight Junctions). Elle est composée de 3 autres constituants physiologiques.

Nous allons voir ci-après quelles sont les 4 lignes de défenses de l'épithélium intestinal et comment les curcuminoïdes peuvent agir sur cette barrière.

4 – Les 4 lignes de défense de la barrière intestinale

Le LPS (Lipopolysaccharide) et l'hyperperméabilité intestinale

Cette Barrière sur laquelle repose le Microbiote intestinal est fragilisée par un acteur omniprésent dans les maladies métaboliques comme l'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique : le LPS (*Lipopolysaccharide*).

L'augmentation des LPS bactériens dans le sang, appelée endotoxiné-

mie, est liée au développement de maladies métaboliques induites par le régime alimentaire occidental (ou WD pour *Western Diet*) : Diabète de type 2 et athérosclérose, syndrome métabolique, maladies inflammatoires chroniques (maladie rénale chronique, arthrite), plusieurs maladies neurologiques (Alzheimer, Parkinson) et cancers.

Les bactéries intestinales gram (-) sont porteuses du LPS et sont trans-

férées vers la circulation systémique en raison de la perturbation de la fonction de barrière intestinale. (11)

La curcumine et l'hyperperméabilité intestinale

Nous allons voir comment la curcumine module de manière bénéfique les différentes couches de la barrière intestinale et réduit de manière significative les niveaux de LPS plasmatique.

Étant donné le lien de causalité entre les niveaux systémiques de LPS, l'hyperperméabilité et le développement de multiples maladies, la restauration de la fonction de barrière intestinale dépendante de la curcumine représente un nouveau mécanisme d'action de la curcumine que ce soit à bas bruit dans la prévention ou à doses plus importantes dans le curatif.

Le fait que des concentrations significatives de curcumine persistent dans la muqueuse intestinale implique que les entérocytes sont des cellules cibles de ses actions biologiques (12). Les résultats cliniques les plus encourageants de l'administration de la curcumine concernent les personnes atteintes de cancer colorectal.

L'inflammation chronique est à la

base de la majorité des maladies où la curcumine est efficace et la dysfonction de la barrière intestinale avec libération ultérieure de bactéries et/ou de produits bactériens dans la circulation systémique est l'une des principales voies impliquées dans l'étiologie de cette affection inflammatoire.

En raison de concentrations élevées et persistantes dans l'intestin et d'une action sur les entérocytes, la curcumine peut exercer ses effets en modulant la fonction de barrière intestinale et, par conséquent, possède la capacité de lutter efficacement contre les maladies inflammatoires chroniques. (11)

Avec l'entérocyte comme site d'action privilégié, la question constamment soulevée de la faible biodis-

ponibilité de la curcumine devient presque sans objet.

Ceci ouvre une voie nouvelle dans l'exploration mécanistique centrée sur la barrière intestinale dans le développement de multiples maladies atténuées par l'administration de curcumine.

Histophysiologie des 4 couches de la barrière intestinale

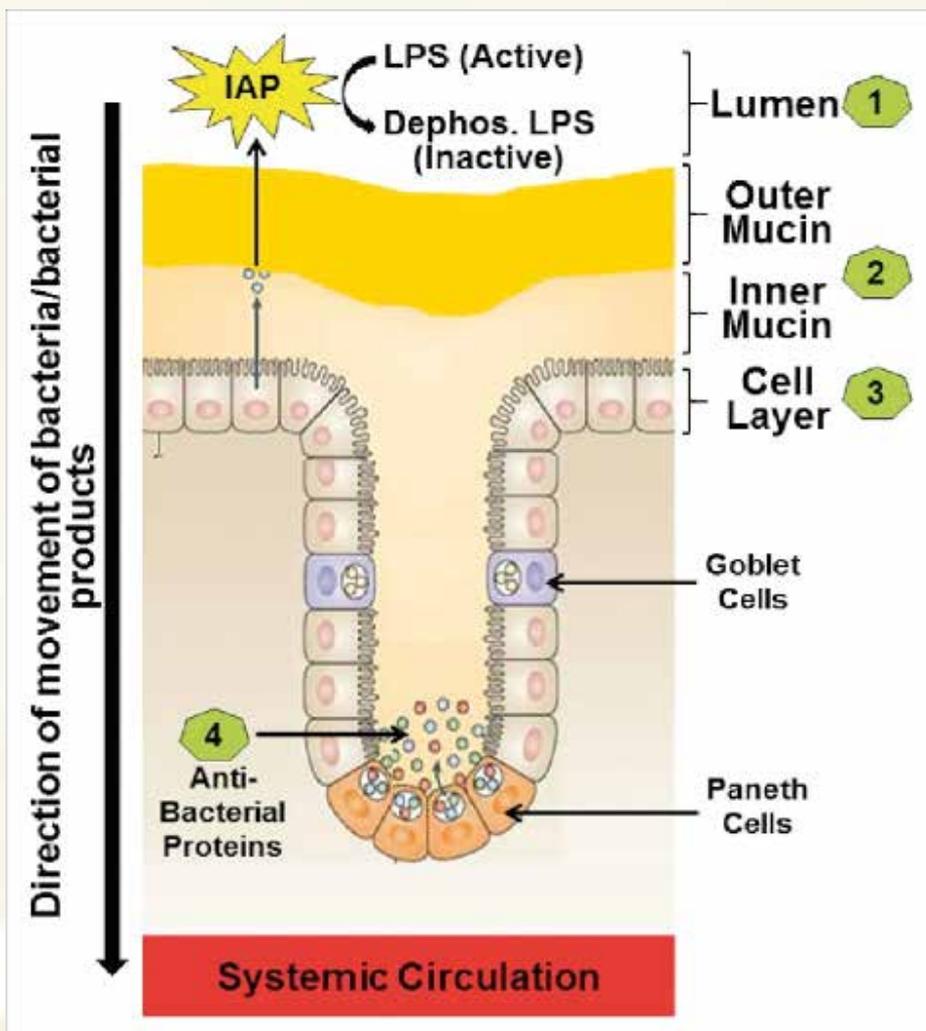
1/ La phosphatase alcaline intestinale (IAP) sécrétée par les cellules épithéliales intestinales constitue la première couche ou la couche luminaire et détoxifie le LPS

L'IAP fait partie de la première ligne de défense de la lumière (13) et catalyse l'élimination d'un des deux groupes phosphate du fragment lipide A toxique du monophosphoryl-LPS produisant du LPS qui se lie encore au TLR4 (ou Toll Like Receptor 4) mais agit principalement comme un antagoniste du TLR4. (14) Par conséquent, l'IAP joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie existant entre l'hôte et l'environnement microbien luminal.

En outre, une supplémentation orale en curcumine a permis de multiplier par deux l'activité de la IAP et d'atténuer les taux de Lipopolysaccharide en circulation, démontrant l'effet direct de la curcumine sur la modulation de cette première «couche» de la barrière intestinale (15).

2/ La couche externe de mucine attachée de manière lâche et la couche interne de mucine (MUC2) fermement attachée forment la deuxième couche de la barrière et sont impliquées dans la restriction de l'entrée de bactéries pathogènes, empêchant ainsi le contact direct de la bactérie avec les cellules épithéliales intestinales.

3/ Les cellules épithéliales intestinales à jonctions serrées régulent le transport transcellulaire ou paracellulaire de la lumière à la circulation systémique.



Ces jonctions serrées s'ouvrent et se ferment en réponse à divers stimuli, notamment en fonction des composants alimentaires et des facteurs microbiens de la lumière.

La voie de la zonuline est une voie pertinente impliquée dans le dysfonctionnement de la barrière intestinale et le processus de nombreuses maladies chroniques.

Comme pour la toxine bactérienne (Zot), une régulation positive inappropriée de la sécrétion de zonuline par les cellules épithéliales intestinales dans la lumière augmente la perméabilité paracellulaire (16,17) et les **niveaux fécaux de Zonuline** sont utilisés comme mesure clinique de la perméabilité intestinale.

Par conséquent, les interventions qui modulent l'expression et / ou l'organisation de ces protéines à jonction serrée sont susceptibles d'influencer le transport paracellulaire de bactéries

luminales ou de produits bactériens dans la circulation systémique.

Collectivement, ces données fournissent une preuve solide de la modulation bénéfique de la couche 3 de la barrière intestinale médiée par la curcumine. (18,19,20)

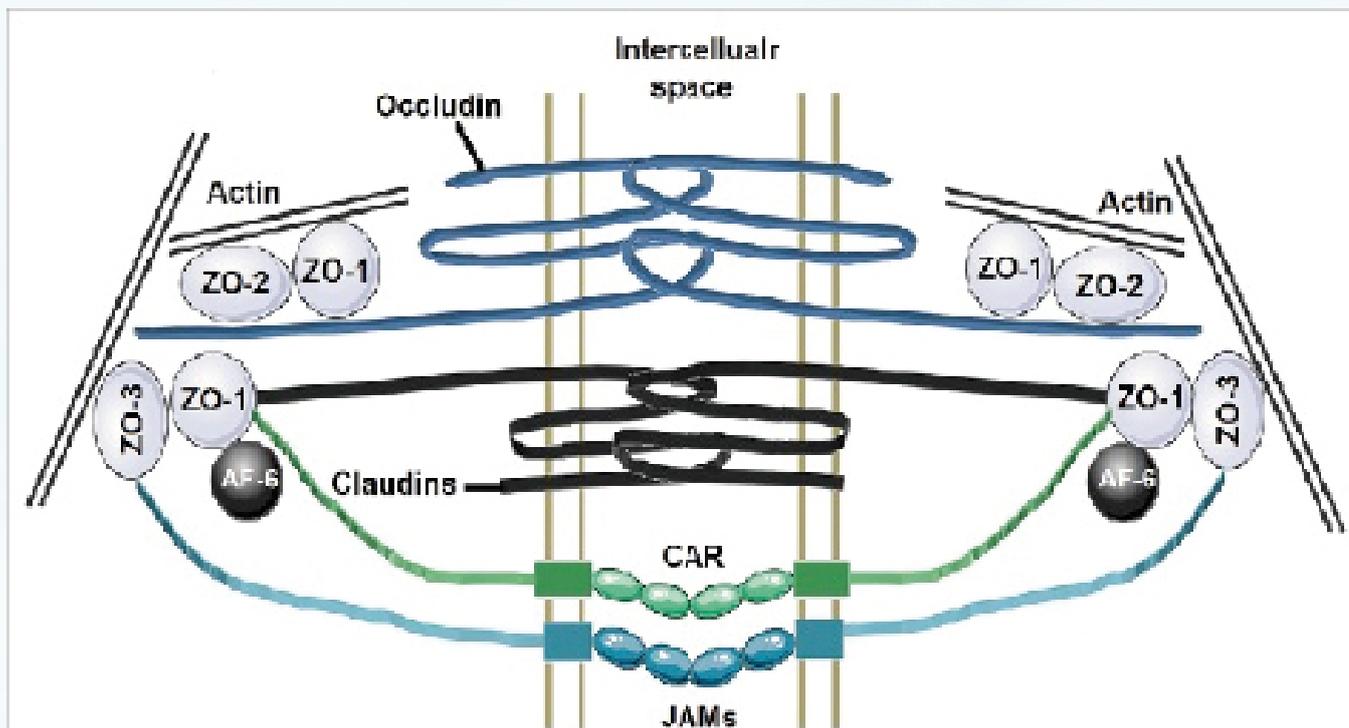
4/ Les cellules de Paneth, situées dans les cryptes, produisent des protéines antibactériennes qui bloquent les bactéries qui ont pénétré dans les couches sus-jacentes de la barrière. En plus de fournir une barrière physique de couche cellulaire unique, les cellules sécrétoires spécialisées de l'épithélium intestinal ou les cellules de Paneth (21) sécrètent des peptides antimicrobiens (22) qui jouent un rôle important dans la défense de l'hôte contre les microbes intestinaux. Ainsi, les peptides antibactériens sécrétés constituent la «quatrième» couche de la barrière intestinale. Le peptide antimicrobien le plus

abondant dans l'intestin humain est l' **α -défensine**.

De manière constante, une perturbation de la fonction des cellules de Paneth sous-tend la susceptibilité à la maladie de Crohn inflammatoire chronique, établissant un lien direct entre les perturbations de cette couche de la fonction de barrière intestinale et le développement de la maladie.

Guo et al. ont démontré que la curcumine augmentait l'expression de peptides antimicrobiens (22), ce qui prouve la modulation par la curcumine de cette quatrième «couche» de la barrière intestinale.

Dans l'ensemble, il existe de nombreuses preuves démontrant la modulation directe de la curcumine sur l'ensemble des quatre couches de la barrière intestinale.



Curcumin decreases paracellular transport by:

- Increasing expression of ZO-1 and claudins
- Decreasing activation of p38 MAPK involved in phosphorylation of tight junction proteins modulating their function
- Restoring LPS-induced disorganization of actin microfilaments

5 - Autres effets des curcuminoïdes

Toute intervention réduisant la translocation de LPS dérivé de bactéries intestinales dans la circulation en maintenant l'intégrité de la barrière intestinale est susceptible d'atténuer le développement de ces maladies (15). La supplémentation orale en curcumine est l'une de ces stratégies et qui a démontré une réduction des niveaux de LPS plasmatique ayant entraîné, entre autres, une réduction significative du développement de l'athérosclérose et de l'intolérance au glucose (15).

Les effets bénéfiques de la curcumine

sur la tumérogenèse dans le cancer colorectal ont été associés au maintien d'une écologie microbienne du côlon plus diversifiée. (23)

La curcumine facilite la récupération des muqueuses du côlon endommagées dans les maladies inflammatoires de l'intestin en activant les cellules dendritiques afin d'améliorer les fonctions suppressives. (24)

La curcumine exerce également ses effets sur le *Syndrome du Côlon Irritable (SCI)* en régulant les neurotransmetteurs, le *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* ou *Facteur*

neurotro-phi-que issu du cerveau et le **CREB** (*C-AMP Response Element-binding protein.*), à la fois dans le cerveau et le système intestinal périphérique. (25)

Il convient également de noter que l'augmentation de la translocation des *Lipopolysaccharides (LPS)* de l'intestin est également liée à l'absorption des lipides intestinaux, la curcumine réduit l'absorption du cholestérol en réduisant **NPC1L1** (pour «Niemann-Pick C1-like 1, protéine dont le gène est le NPC1L1 - situé sur le chromosome 7 humain- joue un rôle de transporteur du cholestérol). (26)

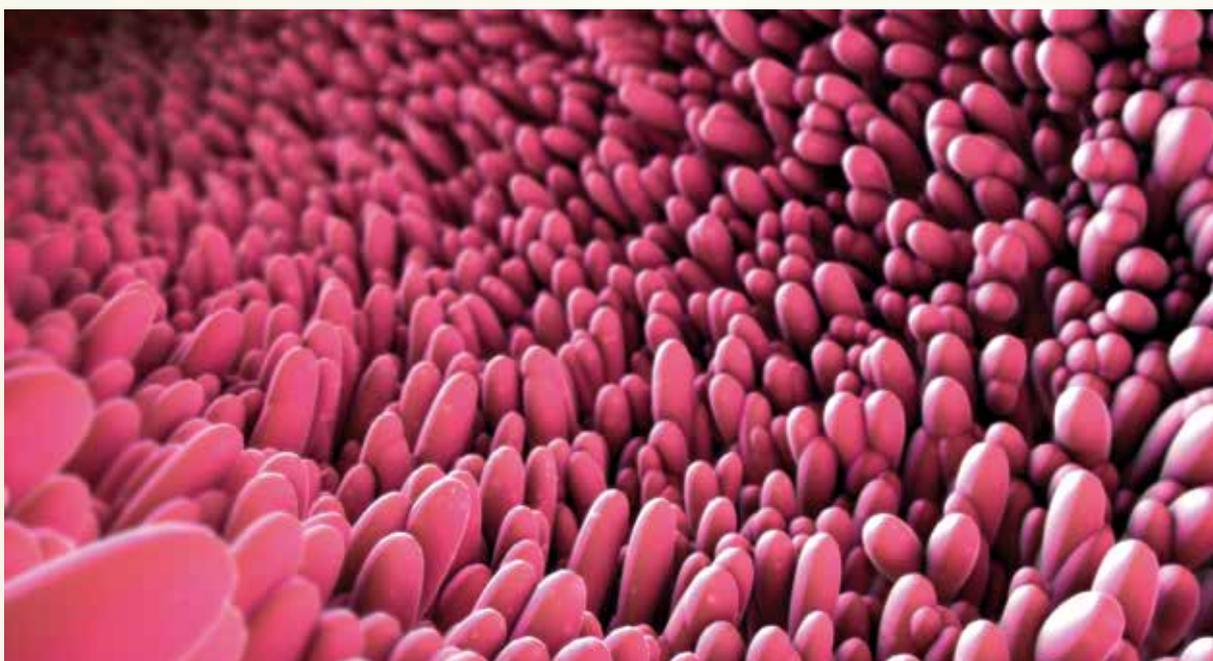
6 - Conclusion

La vision de la perméabilité intestinale a changé d'un modèle perçu comme plutôt statique vers un modèle étant totalement dynamique, réactif, variable, contrôlé et modulé par différents facteurs

L'hyperperméabilité intestinale constitue ainsi un nouveau champ d'exploration de nombreuses mala-

dies métaboliques, dégénératives, immunitaires et néoplasiques. La barrière intestinale avec les jonctions serrées sous dépendance des voies de l'inflammation module le débit de macromolécules et substances antigéniques exacerbant les tolérances physiologiques pour aller vers la physiopathologie puis la pathologie. Dans cet environnement subtil,

complexe et multifactoriel, les curcuminoïdes par leurs actions sur l'ensemble des voies de l'inflammations (NfKb⁵, Nrf2⁶, STAT, JNK..) et sur de nombreux facteurs de signalisation et d'adhésion (ICAM, VCAM, HO-1, Cox2, LOX..), sont capables de jouer un rôle significatif dans la prévention et le traitement des pathologies intestinales.



Vilosités intestinales

5 - Nuclear factor-kappa B

6 - Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2

Bibliographie

1. Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am J Physiol*. 1995;269:G467–G475. [PubMed]
2. Mitic LL, Anderson JM. Molecular architecture of tight junctions. *Annu Rev Physiol*. 1998;60:121–142. [PubMed]
3. Mitic LL, Van Itallie Cerejido M, Anderson JM, editors. Boca Raton: CRC Press, Inc.; Occludin and claudins: transmembrane proteins of the tight junction. *Tight Junctions*. 2001;pp 213–230
4. Fasano A, Baudry B, Pumplun DW, Wasserman SS, Tall BD, Ketley J, Kaper JB. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:5242–5246. [PMC free article] [PubMed]
5. Fasano A, Fiorentini C, Donelli G, Uzzau S, Kaper JB, Margaretten K, Ding X, Guandalini S, Comstock L, Goldblum SE. Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro. *J Clin Invest*. 1995;96:710–720. [PMC free article][PubMed]
6. Baudry B, Fasano A, Ketley JM, Kaper JB. Cloning of a gene (zot) encoding a new toxin produced by *Vibrio cholerae*. *Infect Immun*. 1992;60:428–434. [PMC free article] [PubMed]
7. Di Pierro M, Lu R, Uzzau S, Wang W, Margaretten K, Pazzani C, Maimone F, Fasano A. Zonula occludens toxin structure-function analysis. Identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. *J Biol Chem*. 2001;276:19160–19165. [PubMed]
8. Uzzau S, Lu R, Wang W, Fiore C, Fasano A. Purification and preliminary characterization of the zonula occludens toxin receptor from human (CaCo2) and murine (IEC6) intestinal cell lines. *FEMS Microbiol Lett*. 2001;194:1–5. [PubMed]
9. Fasano A, Uzzau S, Fiore C, Margaretten K. The enterotoxic effect of zonula occludens toxin (Zot) on rabbit small intestine involves the paracellular pathway. *Gastroenterology*. 1997;112:839–846.[PubMed]
10. Fasano A. Pathological and therapeutic implications of macromolecule passage through the tight junction. Cerejido M, Anderson JM, editors. Boca Raton: CRC Press, Inc.; *Tight Junctions*. 2001;pp 697–722.
11. Siddhartha S. Ghosh, Hongliang He, Jing Wang, Todd W. Gehr, and Shobha Ghosh. Curcumin-mediated regulation of intestinal barrier function: The mechanism underlying its beneficial effects. *Tissue Barriers*. 2018; 6(1): e1425085. doi: 10.1080/21688370.2018.1425085
12. Adiwidjaja J, McLachlan AJ, Boddy AV. Curcumin as a clinically-promising anti-cancer agent: pharmacokinetics and drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(9):953–972. doi:10.1080/17425255.2017.1360279 [PubMed] [CrossRef]
13. Lalles JP. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects. *Nutr Rev*. 2014;72:82–94. doi:10.1111/nure.12082 [PubMed] [CrossRef]
14. Bentala H, Verweij WR, Huizinga-Van der Vlag A, van Loenen-Weemaes AM, Meijer DK, et al. Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide. *Shock*. 2002;18:561–566. doi:10.1097/00024382-200212000-00013 [PubMed] [CrossRef]
15. Ghosh SS, Bie J, Wang J, Ghosh S. Oral supplementation with non-absorbable antibiotics or curcumin attenuates western diet-induced atherosclerosis and glucose intolerance in LDLR^{-/-} mice—role of intestinal permeability and macrophage activation. *PLoS One*. 2014;9(9):e108577. doi: 10.1371/journal.pone.0108577 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
16. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002;123:1607–1615. doi:10.1053/gast.2002.36578 [PubMed] [CrossRef]
17. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*. 2000;355:1518–1519. doi:10.1016/S0140-6736(00)02169-3 [PubMed] [CrossRef]
18. Wang J, Ghosh SS, Ghosh S. Curcumin improves intestinal barrier function: modulation of intracellular signaling, and organization of tight junctions. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017. April 1;312(4):C438–C445. doi:10.1152/ajpcell.00235.2016 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
19. Martinez CA, Kadri CJ, Kanno DT, Alves AJ Júnior, Coy CS, Pereira JA. Claudin-3 and occludin content in the glands of colonic mucosa devoid from fecal stream submitted to topical intervention with oil extract of *Curcuma longa*. *Acta Cir Bras*. 2017;32(1):65–73. doi:10.1590/s0102-865020170108 [PubMed] [CrossRef]
20. Tian S, Guo R, Wei S, Kong Y, Wei X, Wang W, Shi X, Jiang H. Curcumin protects against the intestinal ischemia-reperfusion injury: involvement of the tight junction protein ZO-1 and TNF- related mechanism. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016;20(2):147–152. doi:10.4196/kjpp.2016.20.2.147 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
21. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002;415:389–395. doi:10.1038/415389a [PubMed] [CrossRef]
22. Guo C, Rosoha E, Lowry MB, Borregaard N, Gombart AF. Curcumin induces human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression through a vitamin D receptor-independent pathway. *J Nutr Biochem*. 2013;24(5):754–759. doi:10.1016/j.jnutbio.2012.04.002 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
23. McFadden RM, Larmonier CB, Shehab KW, Midura-Kiela M, Ramalingam R, Harrison CA, Besselsen DG, Chase JH, Caporaso JG, Jobin C, Ghishan FK, Kiela PR. The role of curcumin in modulating colonic microbiota during colitis and colon cancer prevention. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2483–2494. doi:10.1097/MB.0000000000000522 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
24. Zhao HM, Xu R, Huang XY, Cheng SM, Huang MF, Yue HY, Wang X, Zou Y, Lu AP, Liu DY. Curcumin improves regulatory T cells in gut-associated lymphoid tissue of colitis mice. *World J Gastroenterol*. 2016;22(23):5374–5383. doi:10.3748/wjg.v22.i23.5374 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
25. Yu Y, Wu S, Li J, Wang R, Xie X, Yu X, Pan J, Xu Y, Zheng L. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling. *Metab Brain Dis*. 2015;30(1):47–55. doi:10.1007/s11011-014-9554-z [PubMed] [CrossRef]
26. Feng D, Zou J, Zhang S, Li X, Lu M. Hypocholesterolemic activity of curcumin is mediated by down-regulating the expression of niemann-pick C1-like 1 in hamsters. *J Agric Food Chem*. 2017;65(2):276–280. doi:10.1021/acs.jafc.6b04102 [PubMed] [CrossRef]

Quelles thérapeutiques et traitements associés ?

En consultation, l'historique du patient étant fait (permettant de mieux évaluer le tableau clinique et les différents facteurs de risque), l'alimentation se positionne au cœur de la thérapeutique.

Elle devra être modifiée et évoluer pour un retour aux conditions physiologiques du fonctionnement intestinal.

Il sera utile de déterminer s'il y a des aliments générant des intolérances plus ou moins marquées, évaluer le niveau d'inflammation intestinal et général par la mesure des paramètres biologiques impliqués (Fibrinogène, CRP, ferritine) et quel est le niveau de sévérité de la dysbiose.

S'il y a intolérances mises en évidence par la clinique ou par des tests, les thérapeutiques seront mises en œuvre afin de restreindre l'agression de l'épithélium et permettre une efficacité accrue du traitement.

Comme nous l'avons décrit, **agir efficacement contre l'hyperperméabilité consiste à agir simultanément sur les quatre couches de la barrière intestinale.**

Ceci pour mémoire en augmentant :

▶ L'activité de la phosphatase alcaline intestinale,

▶ La qualité de protection de la bi-couche du mucus,

▶ L'étanchéité des jonctions serrées,

▶ La sécrétion des peptides antibactériens par les cellules de Paneth.

Pour favoriser la conservation de ce résultat, il faudra également agir sur des cofacteurs physiologiques comme la fixation sur les récepteurs nucléaires de la vitamine D3 et permettre de faire évoluer le microbiote intestinal de la dysbiose vers la symbiose.

Ainsi l'action conjuguée de la curcuma, de la vitamine D3 et des probiotiques permettront de restaurer la fonction barrière des 4 couches de l'épithélium intestinal.

Vous trouverez ci-après des éléments d'aide à la prescription ayant pour but de lutter contre l'hyperperméabilité intestinale contribuant ainsi à la prévention et au traitement des troubles intestinaux et au bon rétablissement de l'homéostasie intestinale :

En prévention :

– D'abord l'alimentation

– **Probioforce 10** : 1 gélule à jeun 15 jours par mois

– **Équilibre Vit D2/D3** : 1 gélule le matin

– **Équilibre Restore** : 2 gélules le midi ou le soir à la fin du repas

Dans les pathologies intestinales chroniques :

– Re d'abord l'alimentation

– **Probioforce 10** : 2 gélules à jeun et au coucher (pause de 1 semaine par mois à partir du 3^e mois)

– **Équilibre Vit D2/D3** : 3 gélules le matin

– **Équilibre Restore** : 3 gélules le midi ou le soir à la fin du repas + (**Curcuma LC** en fonction des signes cliniques)

Dans les pathologies intestinales aiguës :

– Re d'abord l'alimentation

– **Probioforce 10** : 3 gélules à jeun et au coucher (pause de 1 semaine par mois à partir du 3^e mois)

– **Équilibre Vit D2/D3** : 3 gélules le matin

– **Équilibre Restore** : 3 gélules le midi ou le soir à la fin du repas

– **Curcuma LC** : 2 gélules 2 à 3 fois par jour en fonction des signes cliniques.



Protocole pour restaurer la muqueuse intestinale

Apaise et reconstitue la flore intestinale



Aide à reconstituer la muqueuse intestinale



Action anti-inflammatoire, apaisante
20 fois plus concentré que la racine de curcuma

