

# LE RÔLE DE L'INFLAMMATION INTESTINALE DANS LES PATHOLOGIES AUTO IMMUNES



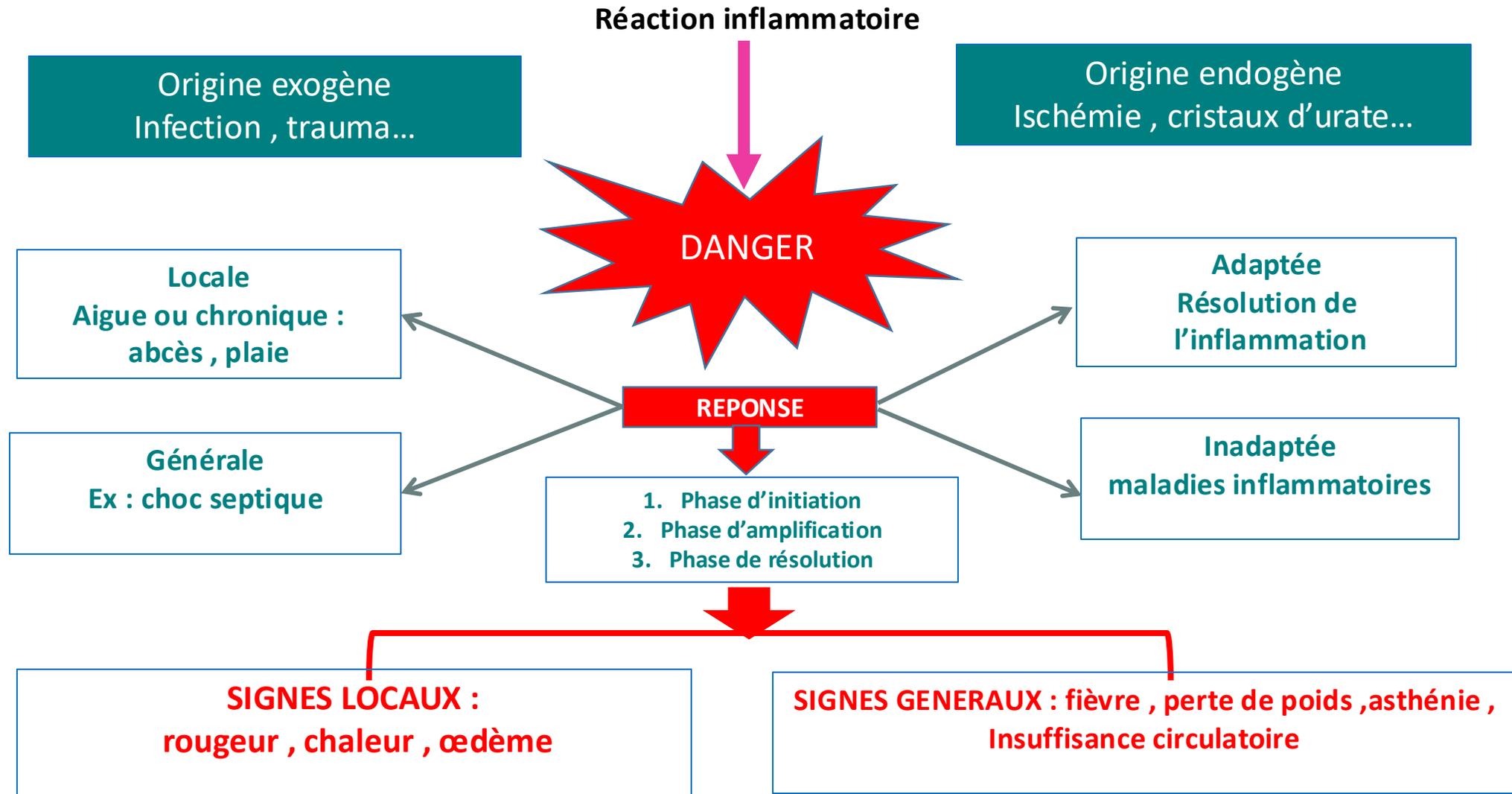
**Danielle Boussard**

## SOMMAIRE

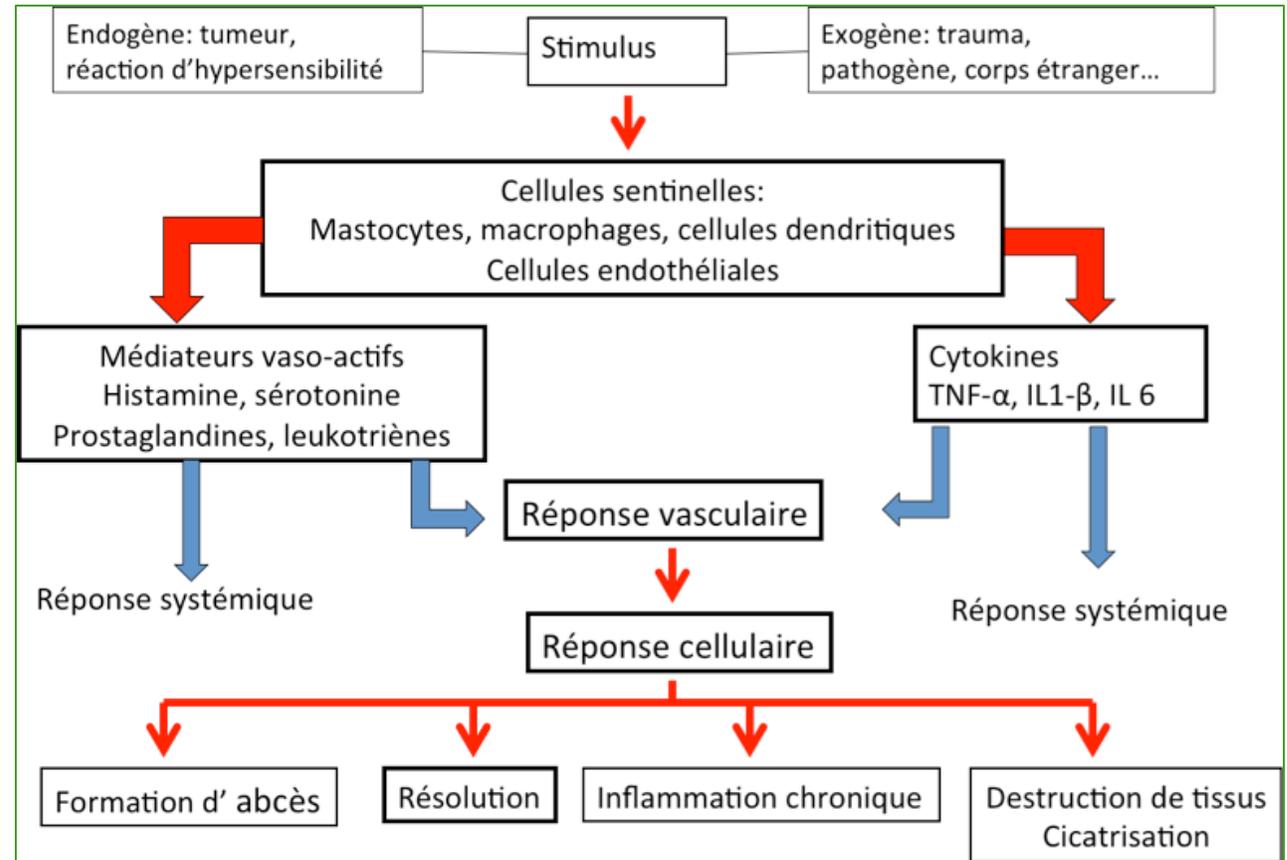
- I. La réaction inflammatoire aiguë et chronique
- II. L'épithélium intestinal
- III. Les réponses immunitaires intestinales aux bactéries commensales
- IV. Les réponses immunitaires aux lipopolysaccharides LPS
- V. La barrière intestinale
  - I. La perméabilité et la dysbiose intestinale sources d'inflammation locale et systémique
- VI. De l'inflammation intestinale aux MAI
- VII. Approche holistique pour prévenir et encadrer les MAI

# I LA RÉACTION INFLAMMATOIRE

# LA RÉACTION INFLAMMATOIRE



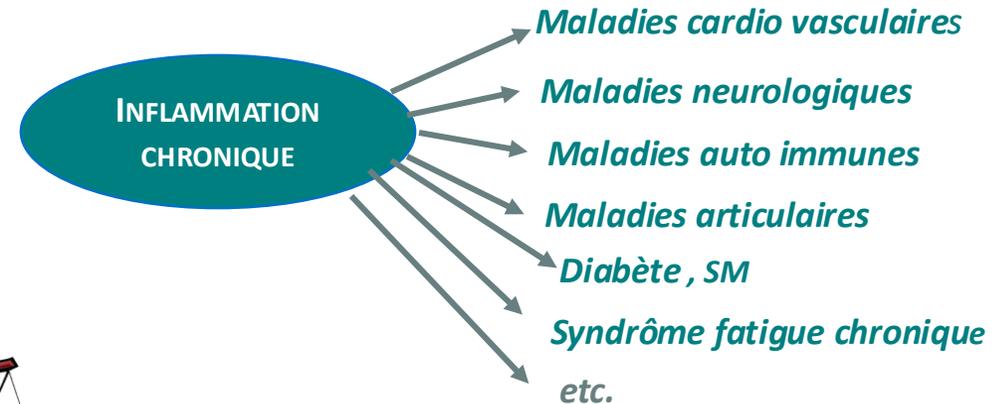
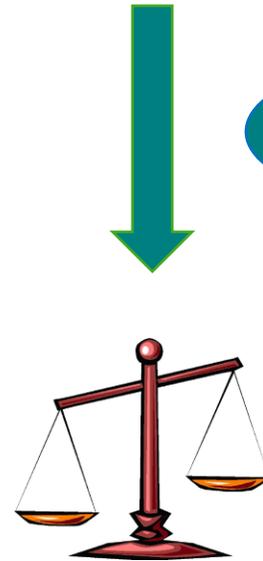
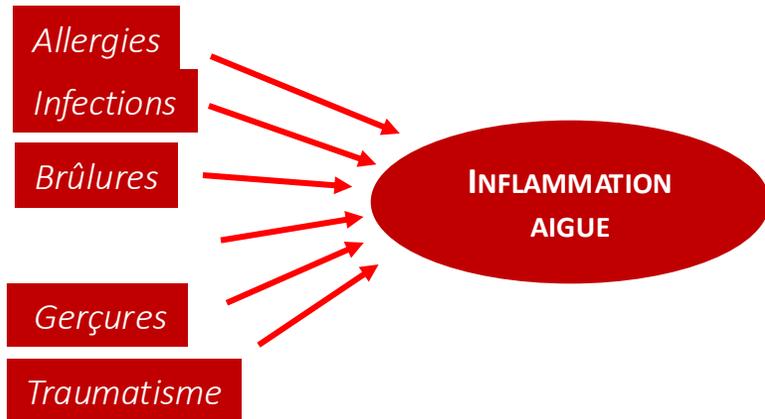
- L'inflammation fait intervenir différents acteurs
  - Les cellules immunitaires
  - Les vaisseaux et la paroi artérielle
  - Les modifications de la matrice extra cellulaire
  - De nombreux médiateurs chimiques pro inflammatoires ou antiinflammatoires
- Les tissus non vascularisés
  - ( cartilage , cornée) sont incapables d'avoir une réaction inflammatoire
- Les épithéliums n'ont pas de rôle actif mais peuvent être altérés par les cytokines inflammatoires



# INFLAMMATION AIGUE ET CHRONIQUE

Lorsque le SI est compétent ,  
l'inflammation régresse rapidement ,  
laissant place à des tissus sains

En cas de non résolution de  
l'inflammation , elle devient chronique  
et le SI est à l'origine de nombreuses  
maladies



L'inflammation chronique est un état d'alarme corporelle élevé qui passe souvent inaperçu ou qui n'est pas écouté et favorise silencieusement de nombreuses maladies .

**INFLAMMATION  
DOMMAGES TISSULAIRES  
STRESS OXYDATIF**

# LA RÉSOLUTION DE L'INFLAMMATION

- La résolution de l'inflammation aiguë est étroitement contrôlée par des médiateurs de la résolution synthétisés de manière endogène, à partir des EPA et surtout de la DHA et qui initient la réparation tissulaire.
- Il s'agit notamment des résolvines, des protectines et des marésines, appelées collectivement médiateurs lipidiques prorésolvants spécialisés (SPM).
- Ces SPM dérivés de lipides alimentaires, stimulent les mécanismes de contrôle inflammatoire endogène pour accélérer la résolution.

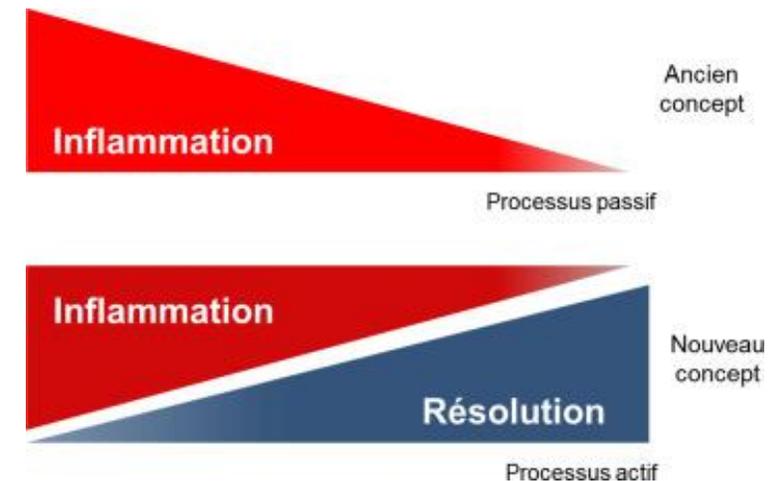
L'inflammation devient chronique

Initiation inflammation  
Résolution de l'inflammation et

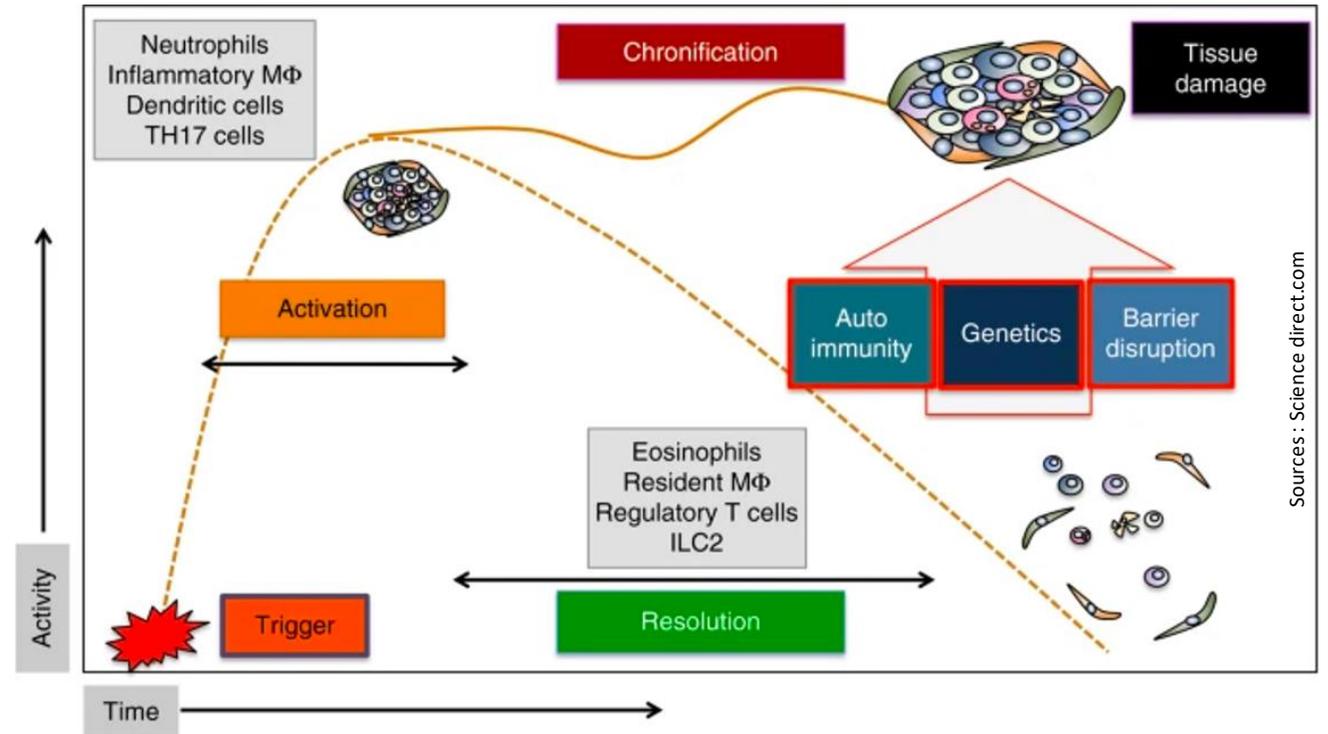
Omega 6 PGE2 et LT4

Omega 3 : EPA et DHA  
Résolvines, protectines et  
marésines

D'après les travaux du Pr Charles Serhan à  
Harvard

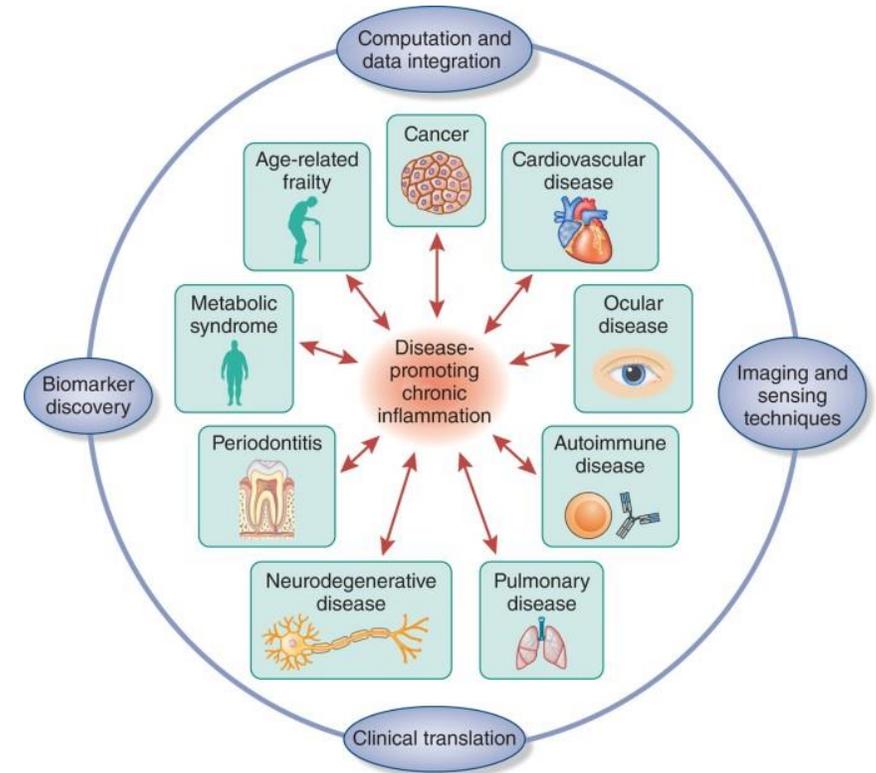


- L'échec de la résolution de l'inflammation conduit à des maladies inflammatoires chroniques.
- Les cellules clés de la phase d'activation et de résolution sont indiquées dans les carrés gris.
  - ILC : Cellules lymphoïdes innées
  - TH17 lymphocytes auxiliaires
  - MΦ macrophages MΦ



Évolution dans le temps de la réponse inflammatoire avec phase d'activation phase de pic et phase de résolution

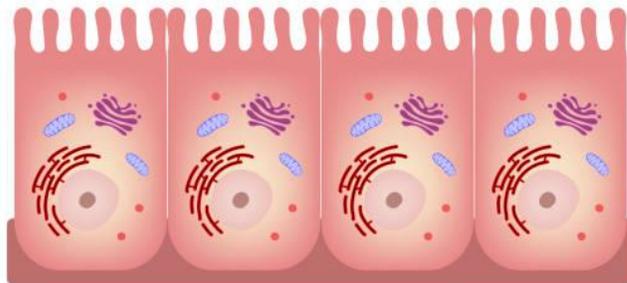
- 3 personnes sur cinq dans le monde meurent d'une maladie liée à l'inflammation :
- Cœur et vaisseaux sanguins : athérosclérose maladie cardiaque
- Système digestif : MICI
- Articulations : certaines formes d'arthrite, PCR, rhumatisme psoriasique
- Poumons : Allergies, asthme, BPCO, cancer du poumon
- Cerveau et moelle épinière : maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques, maladie de Parkinson
- Yeux : DLMA, uvéite
- Peau : acné, eczéma, psoriasis, cancer de la peau
- Reins : maladie rénale chronique, insuffisance rénale, néphrite
- Pancréas : diabète de type 1 et 2
- Thyroïde : Thyroïdites
- Foie : Hépatite chronique
- ...



#### Potential contributors and therapeutic targets:

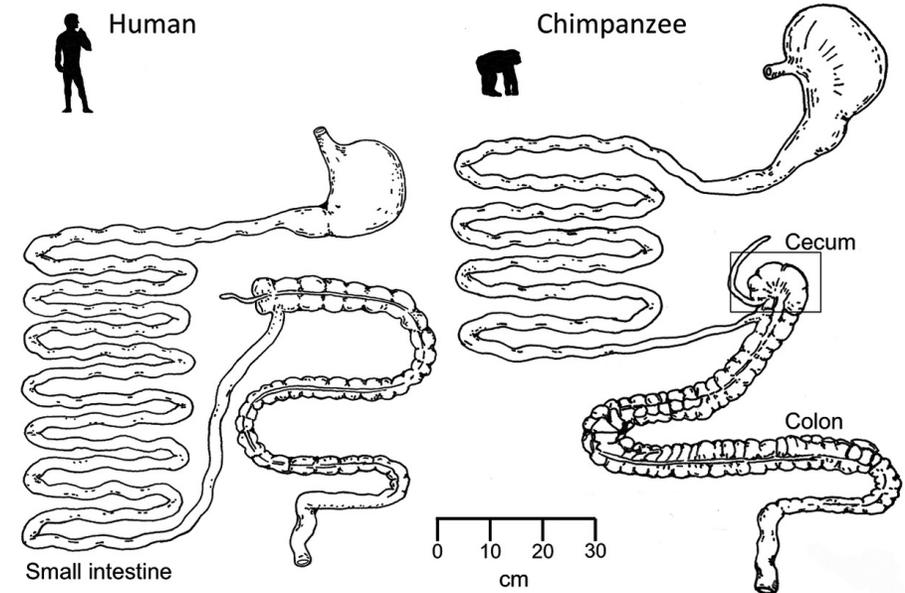
- Accumulation of senescent cells
- Unresolved infection
- Dysbiosis
- Activated microglia and macrophages
- Cytokine and chemokine dysregulation
- Imbalance between pro-inflammation mediators and pro-resolution mediators
- Gene mutations
- Epigenetic modifications
- Lifestyle risk factors

## II L'ÉPITHÉLIUM INTESTINAL



- L'épithélium unicellulaire et l'armée de cellules avec **leurs récepteurs**
- Le mucus n'autorisant pas le public des bactéries à approcher et plus ou moins épais en fonction des zones de l'intestin
- Les défensines ( AMPs)
- Les IGA sécrétoires , chargées de défendre la scène et d'être tolérantes par rapport à certains agents
- Les plaques de Peyer avec les cellules M et les ganglions mésentériques : que doit on garder , rejeter , détruire parmi tous les opportunistes
- Les cellules dendritiques de la lamina propria qui peuvent se passer des cellules M
- Les cellules immunitaires :
  - cellules dendritiques , éosinophiles , mastocytes , macrophages Natural killers ,
  - Les lymphocytes T , B , les cellules lymphoïdes innées

- L'adaptation aux pressions environnementales au cours d'une très longue évolution a façonné les systèmes digestifs
- *Schéma montrant les volumes relatifs de l'estomac, de l'intestin grêle, du cæcum et du côlon chez les humains modernes et les singes actuels.*
- Chez les singes, les plus proches de nous sur le plan anatomo-physiologique, le côlon représente environ 50 % du volume intestinal,
- Chez les humains, ce volume est inférieur à 20 % du total.
- *Reproduit avec la permission de Milton (2003).*

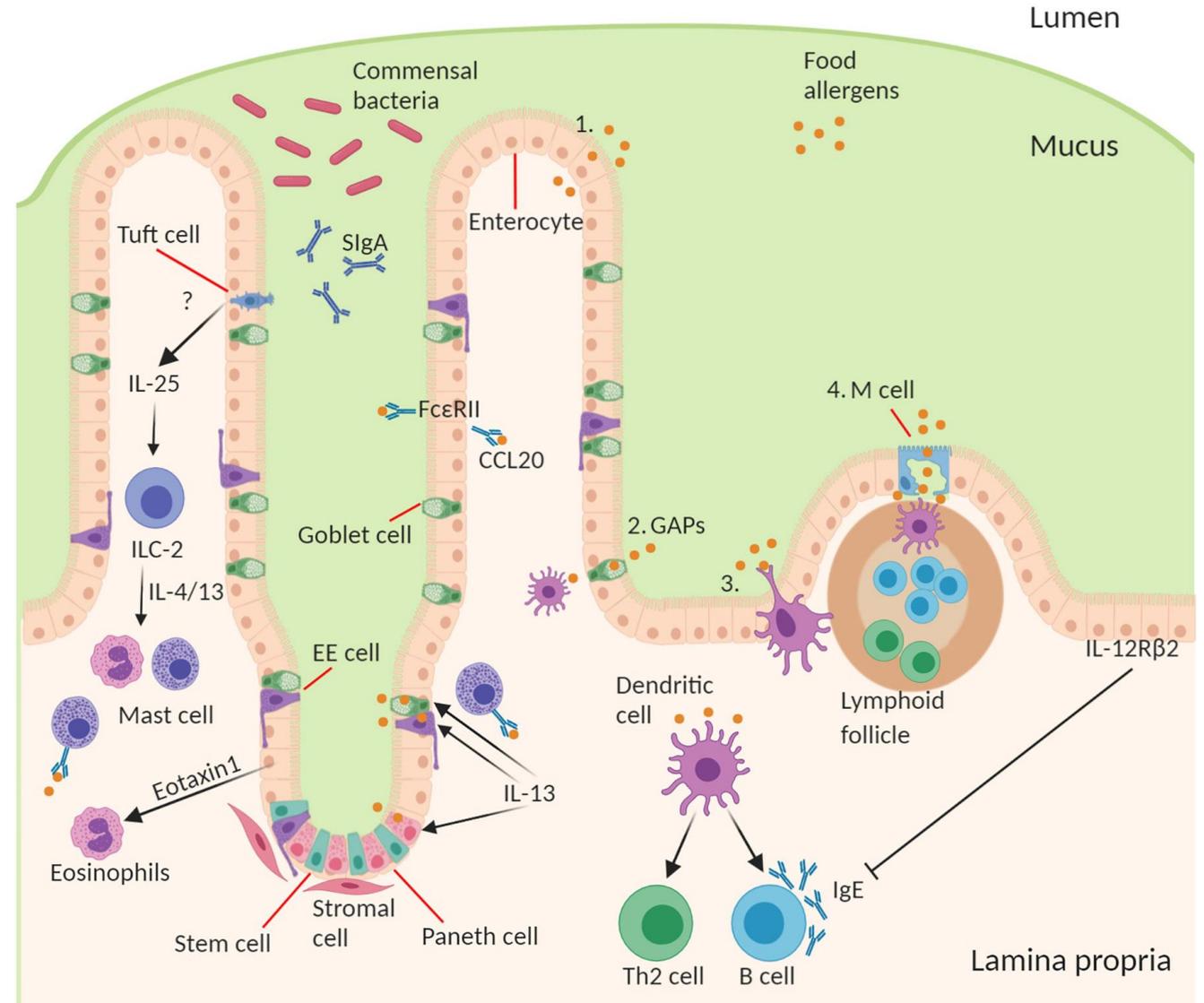


❖ Des mêmes objectifs pour le tube digestif : ingérer des aliments et les convertir en nutriments énergétiques et en composants structurels des tissus

- La peur des calories , des graisses alimentaires et surtout animales , ont conduit à une orientation alimentaire de plus en plus glucidique, fermentescible avec force céréales , légumineuses, farines , légumes racines et fruits : l'obsession calorique est née dans les années 1970
- Mais nous n'avons pas le tube digestif des grands singes au ventre bien rond . Le tube digestif d'homosapiens est adapté à peu de fermentations et à une absorption rapide qui s'effectue dans les 70 premiers centimètres de l'intestin grêle . Ce qui n'est pas absorbé rapidement est traité par fermentation bactérienne dans le colon droit , plus court chez l'humain que chez le grand primate et la production d'acides gras à courte chaîne est modérée
- Cette abondance glucidique transforme le tube digestif en usine à gaz, en excès d'acides gras à courte chaîne , en multiplication de bactéries fermentantes : le tube digestif devient un magnifique terrain de jeu où se divertissent bactéries , champignons , parasites , virus , levures pathogènes à l'origine de nombreuses pathologies : **on parle d'une société hyperfermentante**
- Cette adaptation du tube digestif permet également de comprendre l'absorption préférentielle du fer héminique par rapport au fer non héminique que les herbivores absorbent très bien

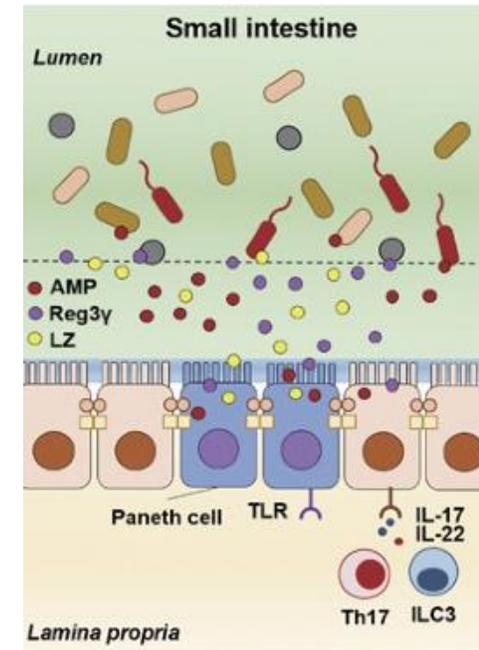
# L'ÉPITHÉLIUM INTESTINAL

- La barrière épithéliale intestinale est constituée de différents sous-types de cellules intestinales IEC avec diverses spécifications fonctionnelles entrecoupées de types de cellules non épithéliales, notamment des lymphocytes intraépithéliaux
- Les plaques de Peyer avec les cellules M sont doublées d'îlots lymphoïdes où séjournent des Lymphocytes CD4 naifs avant différenciation, en fonction de l'antigène présenté par une cellule dendritique ou un macrophage
- \**ILC2* : cellule lymphoïde de type 2
- *Tuft cell* : sentinelles de la muqueuse



# L'ÉPITHÉLIUM INTESTINAL MATURE

- Entérocytes matures = cellules épithéliales polarisées liées par des jonctions serrées et responsables du maintien de l'intégrité de la barrière . Elles expriment des récepteurs nombreux et notamment des Toll like R
  - Mais aussi
  - Cellules caliciformes : sécrétion de mucus mais il y a moins de ces cellules dans l'IG
  - Cellules de Paneth : sécrétion de peptides antimicrobiens AMPs (  $\alpha$  et  $\beta$  défensines et cathelicidines) mais aussi protéines Reg3y actives / bactéries Gram +). Dans le colon , pas de cellules de Paneth
  - Les lymphocytes Th17 ou les cellules lymphoïdes innées de type 3 (ILC3) régulent à la hausse la sécrétion d'AMP et des protéines de la famille Reg3 par les cellules épithéliales intestinales

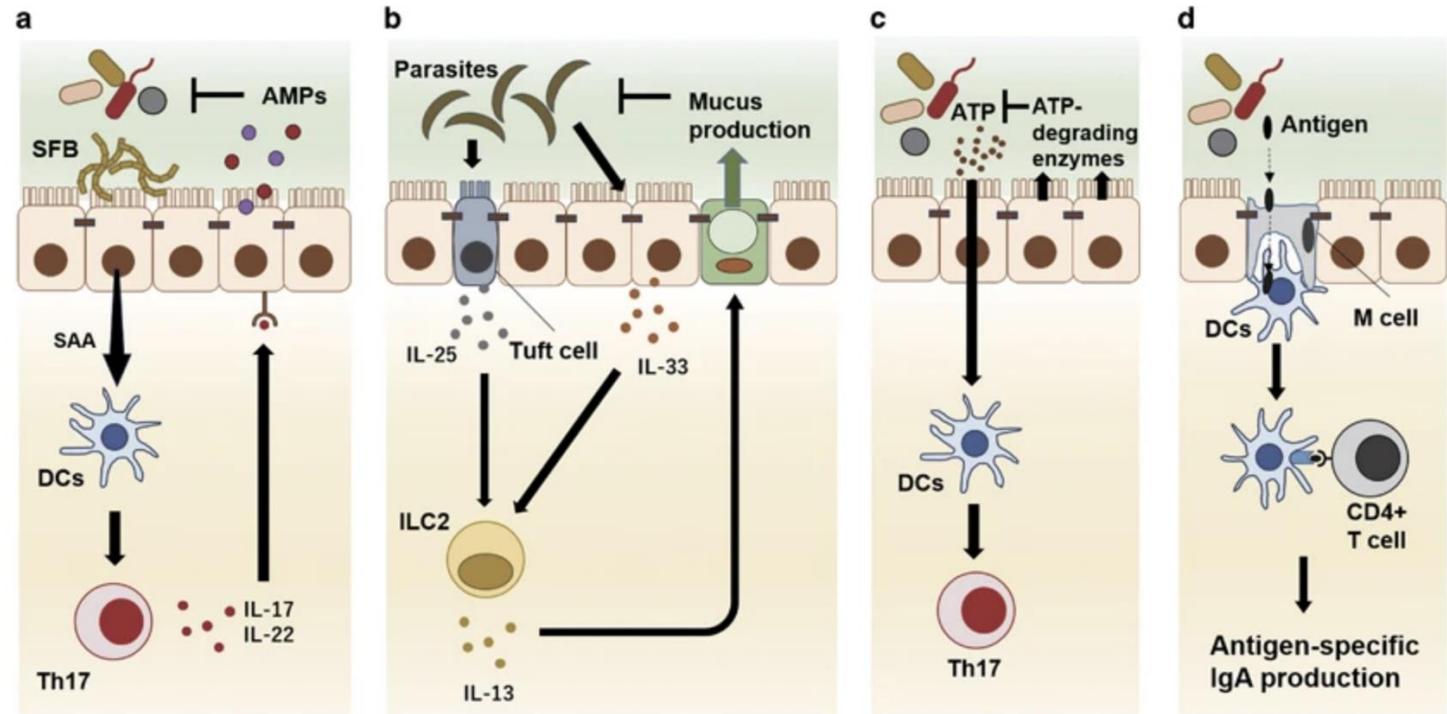


**Barrières physiques : La couche de mucus recouvrant la muqueuse intestinale, glycocalyx des microvillosités des cellules épithéliales intestinales absorbantes et jonctions cellulaires.** Ces barrières inhibent physiquement l'invasion de la muqueuse par les micro-organismes intestinaux.

- LZ = lysozyme
- ILC3, cellule lymphoïde innée de type 3.

# L'ÉPITHÉLIUM INTESTINAL MATURE

- **(a,b)** Les CEI stimulées par des facteurs environnementaux intestinaux modulent les réponses des cellules immunitaires intestinales en sécrétant des facteurs humoraux, tels que l'amyloïde sérique A (SAA) et plusieurs types de cytokines .
- **(c)** Les CEI inactivent également l'ATP dérivé des bactéries pour réguler les réponses immunitaires excessives de l'hôte .
- **(d)** Les cellules M contribuent à l'induction de réponses IgA spécifiques aux antigènes en délivrant des antigènes bactériens ou alimentaires aux cellules dendritiques (DC)



Les cellules épithéliales intestinales assurent la médiation entre les microbes intestinaux et l'immunité de l'hôte

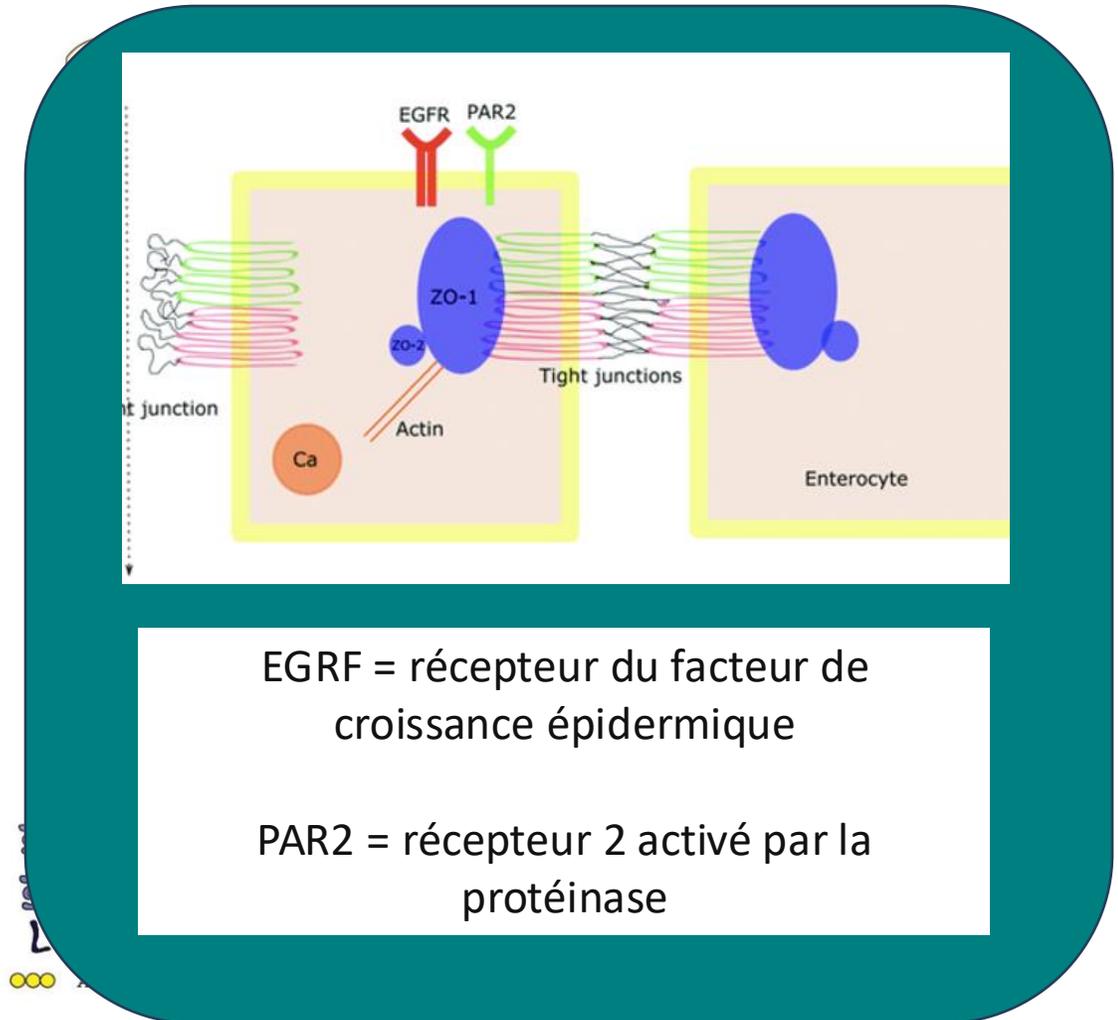
*80% des plasmocytes présents dans la lamina propria des muqueuses synthétisent des IgA dimériques ( sécrétoires) spécifiques.*

## Les IGA sécrétoires

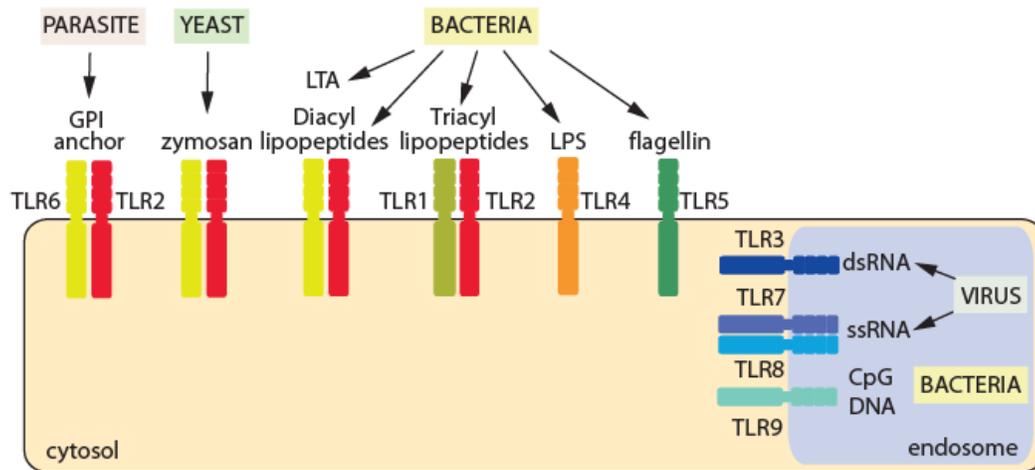
- diminuent l'adhésion des bactéries (Salmonella, vibrio, cholerae, Neisseria...) aux muqueuses, facilitant leur mélange au mucus et donc leur élimination.
- Neutralisent les virus (ex du virus de la poliomyélite), en empêchant leur fixation sur les cellules cibles.
- Éliminent des antigènes qui ont franchi la barrière muqueuse.
- Inhibent l'absorption de protéines immunogènes alimentaires, non dégradées, (protéines du lait, protéines du bœuf, du blé...), qui risquent d'induire des réactions d'hypersensibilité, de type I ou III.
- Augmentent l'action bactériostatique, en synergie avec la **lactoferrine**.
- Augmentent l'action bactériolytique du lysosome.

*Les IgA sont également sécrétées dans la sueur, les larmes, la salive, le lait et le colostrum  
Les IGA sériques sont produits par la moelle osseuse  
alors que les IGAs sont produits en réponse à une stimulation antigénique au niveau des muqueuses*

- La découverte , il y a une vingtaine d'années par l'équipe du Dr Fasano , de la toxine de zonula occludens (Zot) , une entérotoxine sécrétée par l'agent infectieux du choléra : *Vibrio cholerae* qui ouvre de manière réversible les JS a été déterminante pour comprendre les mécanismes régulateurs de la voie paracellulaire intestinale . La zonuline a une action comparable à celle de Zot
- La sécrétion de zonuline active des récepteurs entérocytaires ( PAR 2 et EGFR) ce qui entraîne une cascade de voies de signalisation intra cellulaire qui modifie l'assemblage des protéines des JS
- Cette action est réversible et temporaire
- La zonuline est considérée comme une hormone et c'est un marqueur de la porosité intestinale dont le dosage peut être effectuée dans le plasma sanguin ou dans les fèces



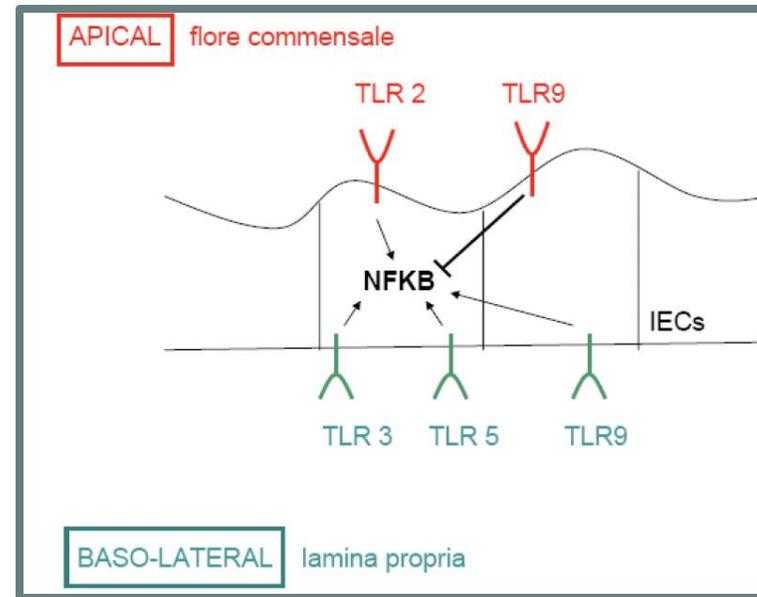
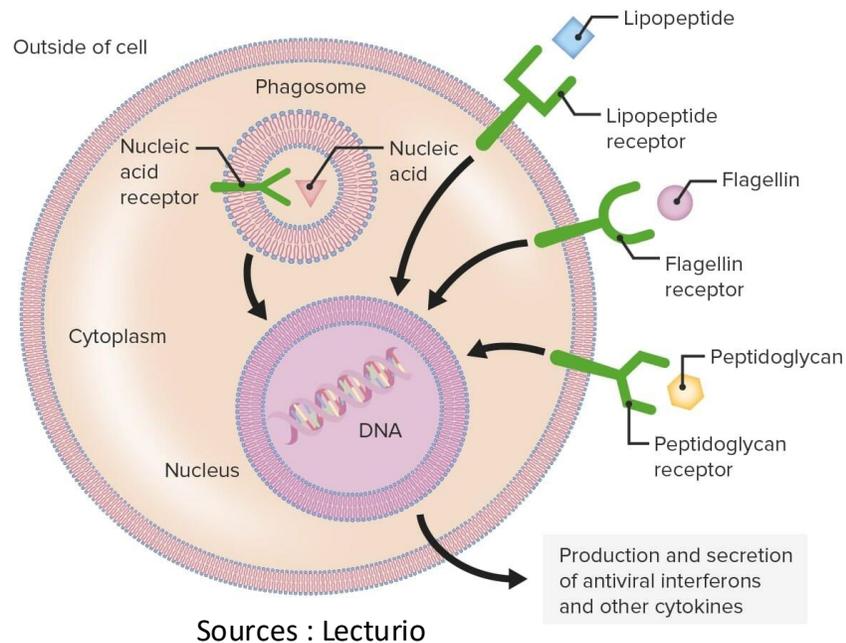
- ❖ Les microorganismes pathogènes expriment des motifs appelés **PAMPs** (*Pathogen Associated*) qui sont reconnus par des **récepteurs PRR** (Pattern recognition receptor) des cellules immunitaires innées résidant dans les tissus (mastocytes, macrophages et cellules dendritiques tissulaires).
- ❖ Les Pamps sont reconnus par
  - ❖ des récepteurs PRR membranaires parmi lesquels **les récepteurs TLR (Toll like récepteurs)**
  - ❖ des récepteurs du cytosol **NLR**



Le TLR a un rôle dans la maturation et l'éducation du système immunitaire pour la modulation de la réponse effectrice → tolérance des bactéries commensales + réaction aux bactéries pathogènes

# LES MOTIFS PATHOGENES ET LE SI INNE

- La fixation des PAMP sur les PRR déclenche l'activation de ces cellules immunitaires qui sécrètent alors des **médiateurs chimiques de l'inflammation** (*histamine, cytokines pro-inflammatoires, chimiokines*, dérivés lipidiques par exemple), dont les effets combinés vont permettre de **recruter des cellules immunitaires** du sang, d'éliminer l'agresseur et de réparer la lésion. L'épithélium intestinal possède des TLR qui reconnaissent les bactéries commensales



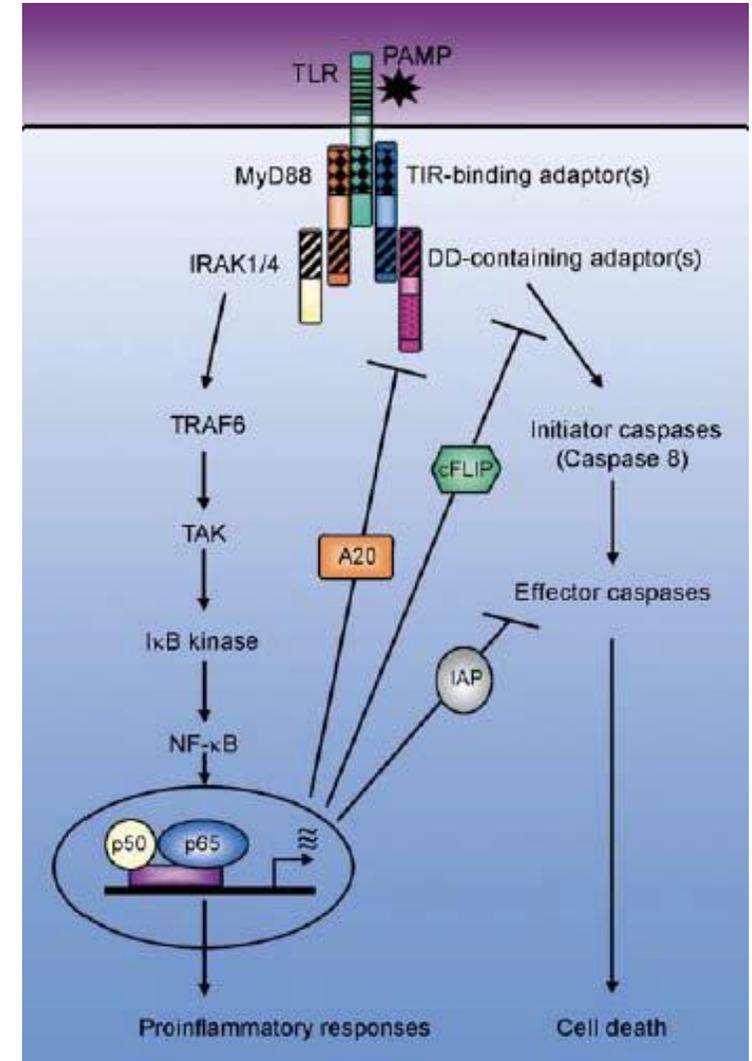
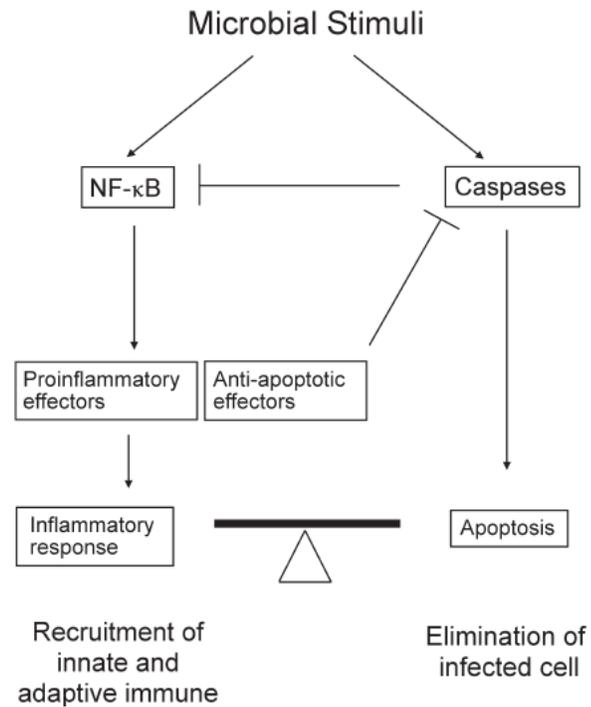
Cellules intestinales

Au niveau apical  
TLR moins réactifs

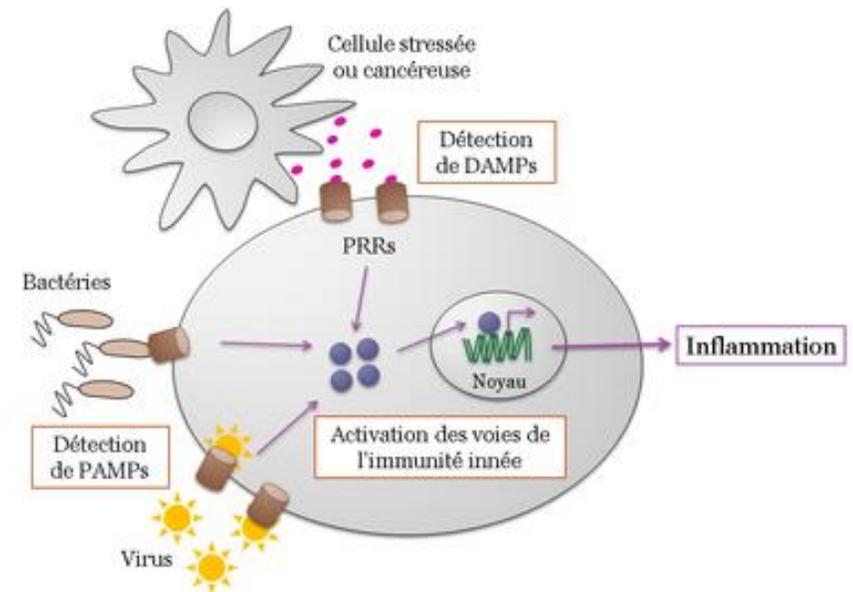
Au niveau basal  
TLR plus réactifs

# LES MOTIFS PATHOGENES ET LE SI INNÉ

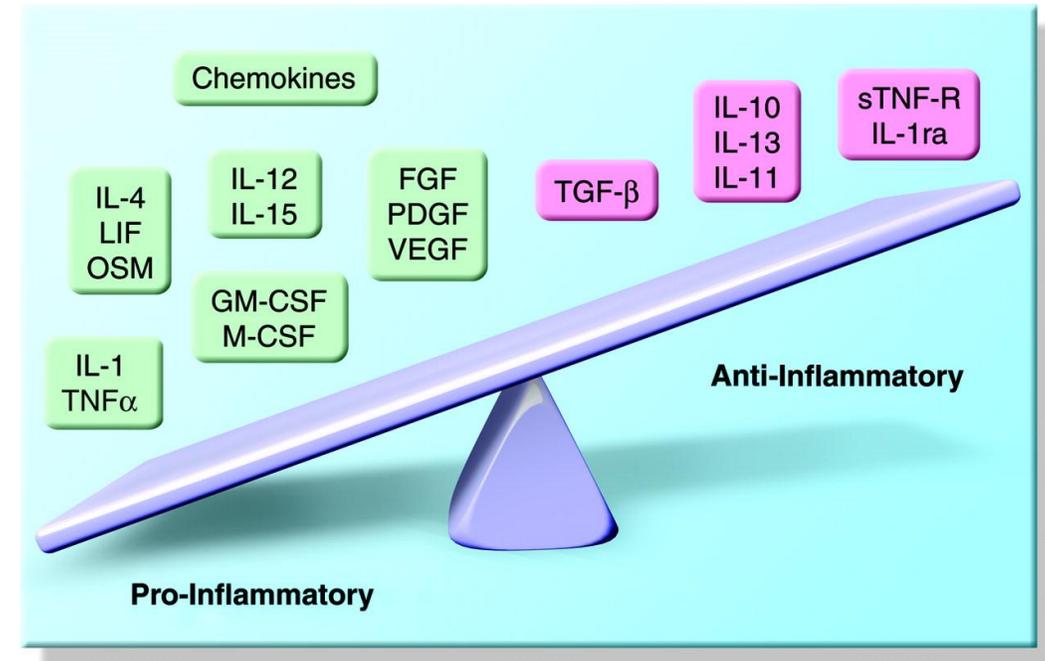
- Détection des PAMPs par les TLR et transmission du signal au noyau via la voie NFκB.
- Activation de signaux pro inflammatoires et sécrétion de cytokines
- Activation de caspases et destruction des cellules infectées



- D'autres signaux sont regroupés sous le terme de « **signaux de danger** » **DAMPs** : *Danger Associated Molecular Pattern*) dérivés de cellules hôtes
  - cel. tumorales , sénescents , mortes ou irritants chimiques ou même de perturbations physiques
  - L'épithélium intestinal regroupe aussi des DAMP
- Les DAMP sont libérés lors d'un stress cellulaire ou d'une lésion tissulaire et activent le système immunitaire inné en interagissant avec les **PRR** = récepteurs de reconnaissance de forme des cellules pour produire des cytokines pro-inflammatoires.
- L'inflammation chronique peut contribuer au développement de diverses maladies inflammatoires, qui à leur tour stimulent la sécrétion de DAMP, établissant ainsi un cercle vicieux de production de DAMP et d'inflammation.

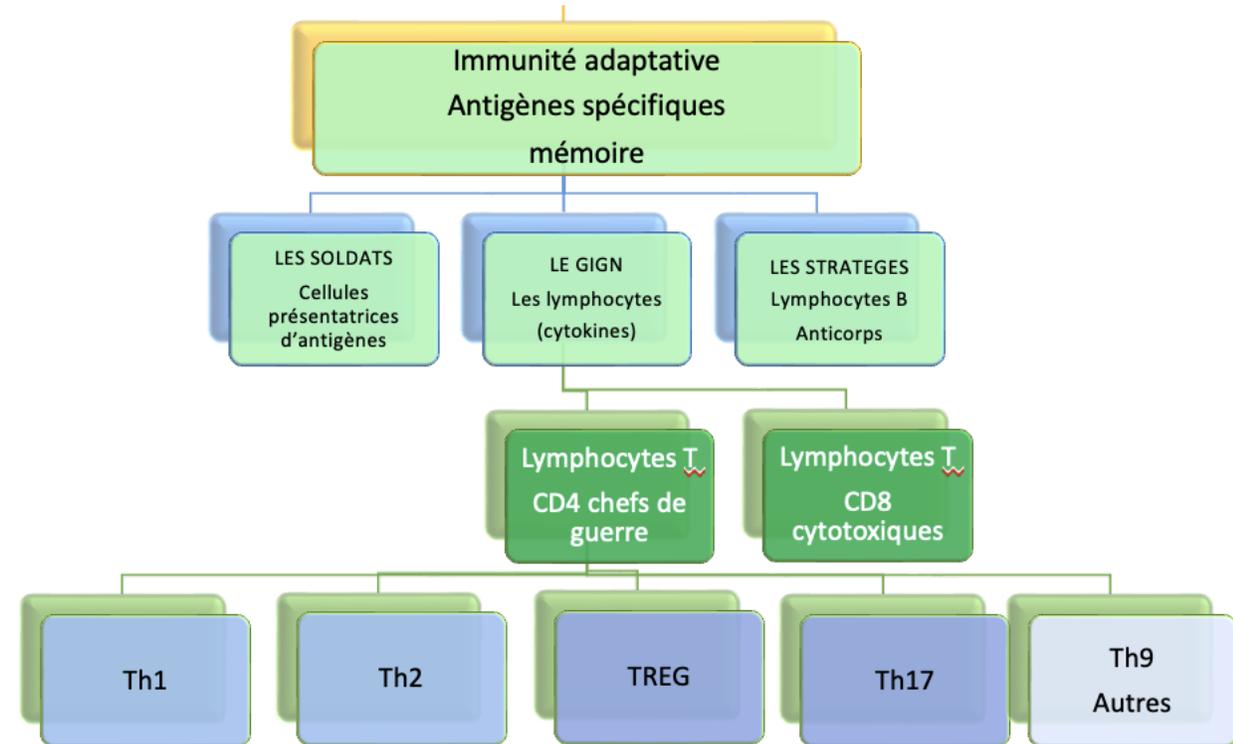


- En cas d'agression par une molécule du non soi , le SI inné met en place la réponse inflammatoire :
  - les cellules du SI inné secrètent des cytokines pro-inflammatoires , protéines hautement spécialisées qui assurent la communication entre les cellules immunitaires et ne sont produites qu'à la suite d'une activation cellulaire
  - *Les cytokines produisent leurs effets soit sur elles mêmes (effet autocrine) soit agissent à distance sur d'autres cellules ou des tissus ou des organes*



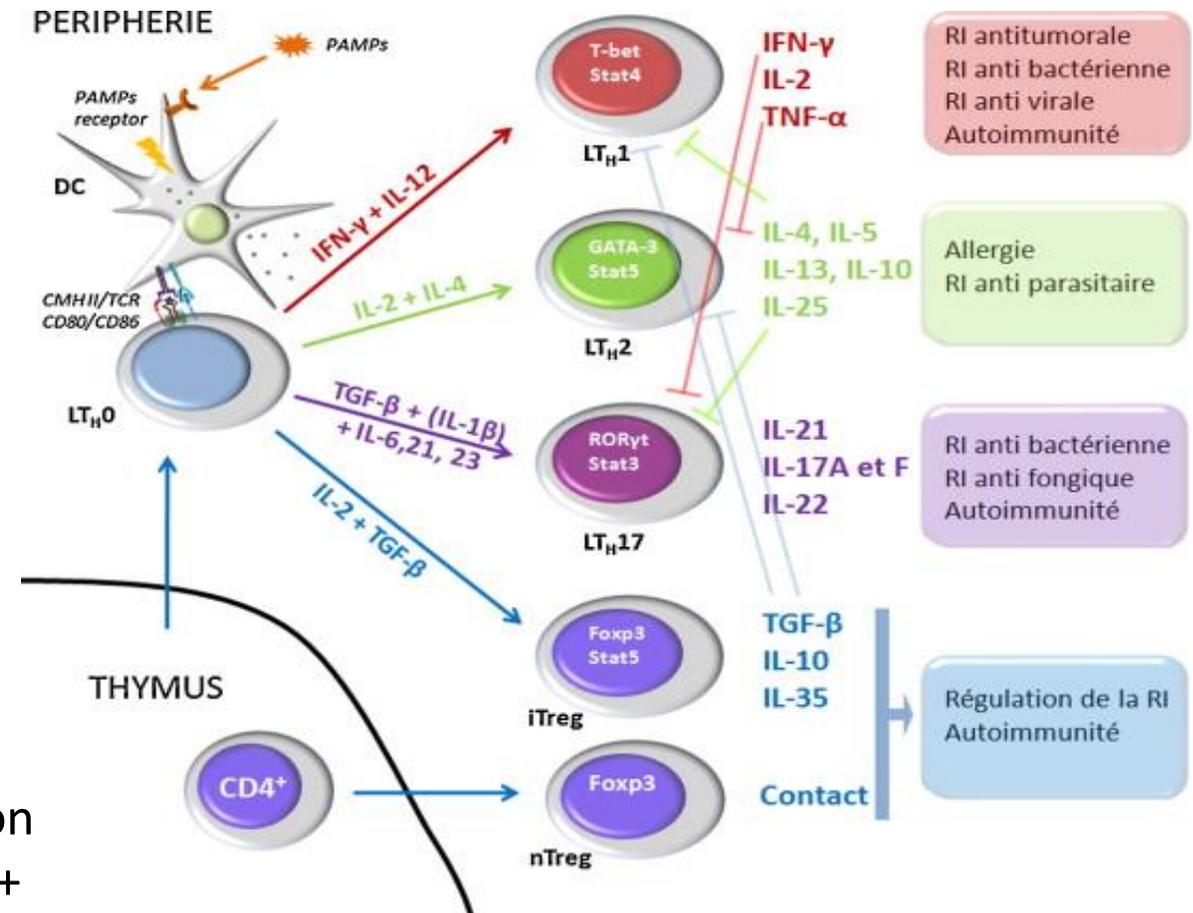
***L'immunité innée permet la mise en route de la réponse immunitaire et de l'inflammation aigue***

- Si la réaction inflammatoire innée n'est pas suffisante contre certaines infections ou agressions, le système immunitaire adaptatif se met en route
- Les macrophages et cellules dendritiques CD (cellules CPA = présentatrices d'antigènes) captent l'antigène puis migrent vers la circulation lymphatique pour présenter l'antigène à des lymphocytes naïfs Th0 résidant dans les ganglions ou les organes lymphoïdes secondaires



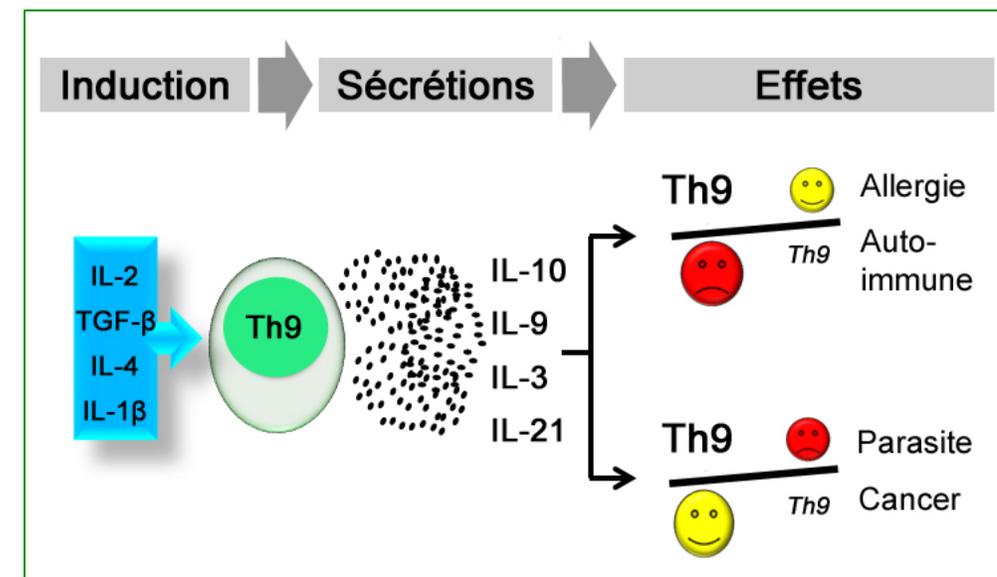
- En fonction de la nature de l'antigène présenté par les cellules dendritiques, la différenciation des lymphocytes naïfs se fait vers
  - Les TH1, TH2, TH17
  - Les Th9, Th22...
- Les TREG (CD4 et CD25) coordonnent le système et sont déjà différenciés dans le thymus

Les bactéries commensales conduisent à l'expansion des LT CD4+ ainsi que celle des LT régulateurs (CD4+ et CD8+) dans les ganglions méésentériques



Sources : sciencedirect.com

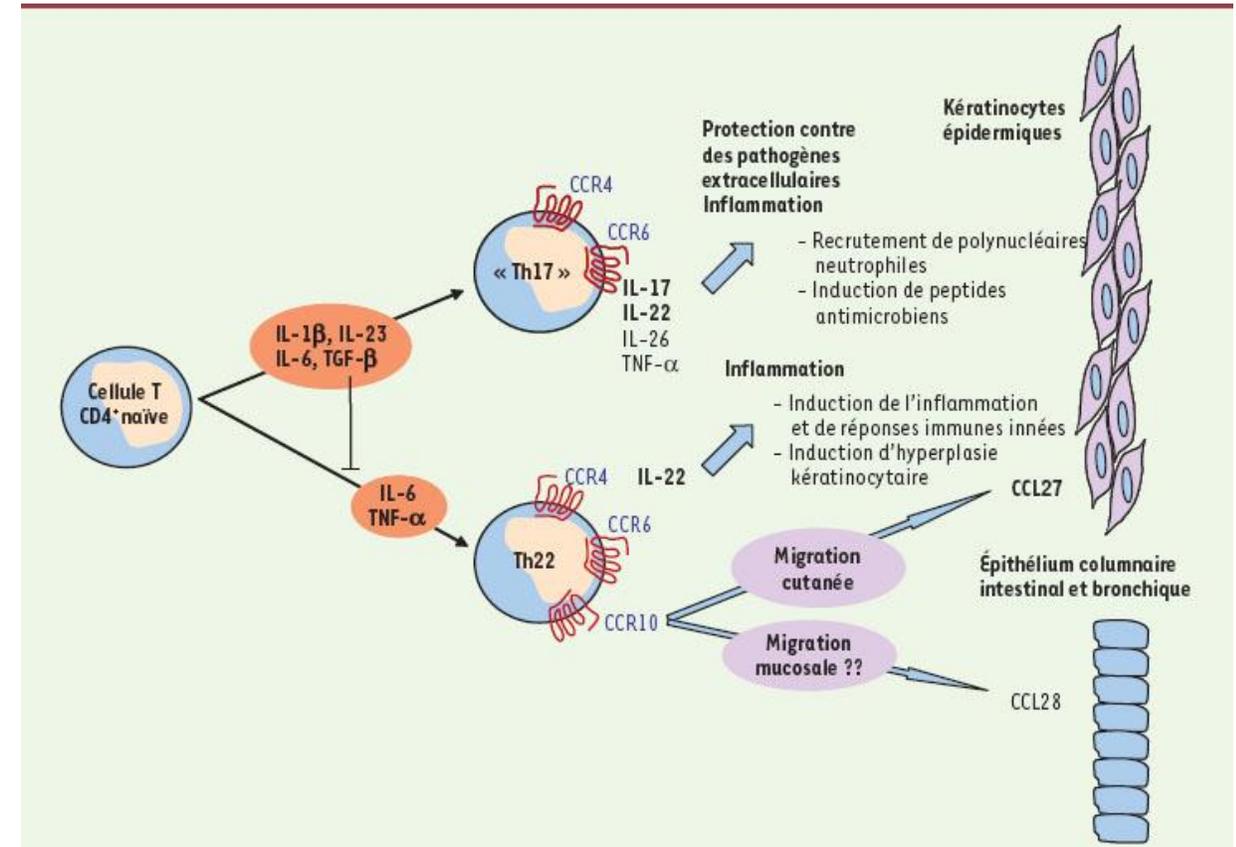
- **Activation des lymphocytes en Th9**
- Les Th9 produisent des interleukines 9
- Ils sont privilégiés comme des lymphocytes inflammatoires et interviennent
  - dans les maladies atopiques et auto-immunes dans lesquelles ils ont un rôle pathogène
  - dans la défense contre les parasites à laquelle ils contribuent.
  - Récemment, les Th9 se sont révélés des cellules particulièrement efficaces dans la lutte contre le cancer grâce aux cytokines qu'ils sécrètent.



<https://doi.org/10.1051/medsci/20163204017>

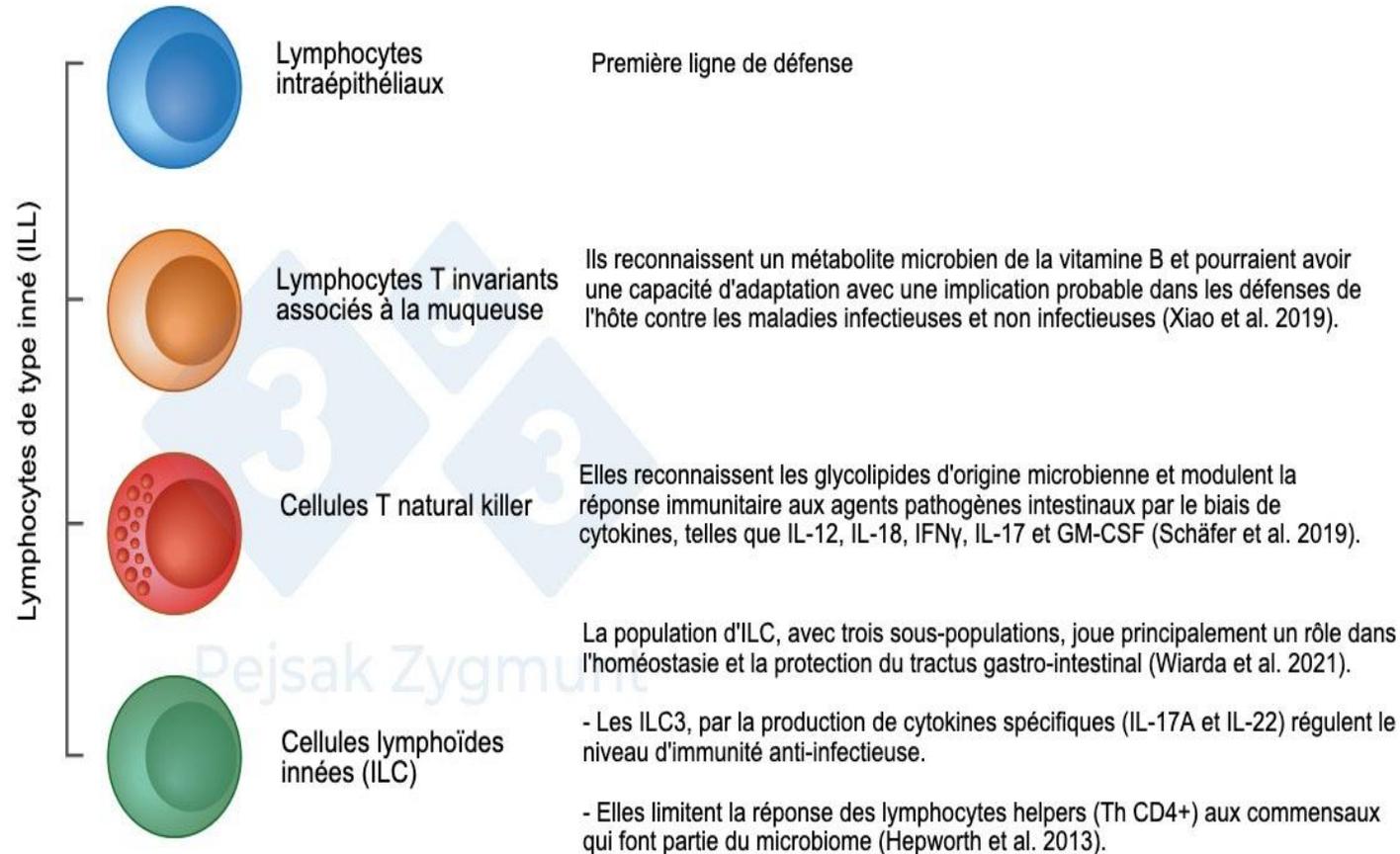
# ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE TH22

- Les lymphocytes Th22 sécrètent des IL-22 qui jouent un rôle clef dans la régulation des réponses inflammatoires.
- L'IL-22 agit sur les cellules épithéliales de l'appareil digestif ou pulmonaire ou bien les kératinocytes de l'épiderme où elle est impliquée dans l'induction d'une réponse immunitaire de type inné et dans l'homéostasie de l'épithélium
- Les Th 22 sont impliqués dans les pathologies auto-immunes, particulièrement de la peau



- Les cellules lymphoïdes innées ILC produites à partir de progéniteurs de la moelle osseuse sont contrôlées par le microbiote intestinal . Les ILC ont un rôle important dans la défense immunitaire, l'inflammation et le remodelage des tissus particulièrement **ceux du tractus gastro intestinal**
- **Les cellules lymphoïdes innées (ILC)** sont une population de lymphocytes qui ne possèdent pas de récepteurs d'antigène spécifique. Récemment identifiées, elles sont groupées en trois catégories en fonction du type de cytokines sécrétées :
  - ILC1 produisant de l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et proches des lymphocytes T auxiliaires (T helper) Th1
  - ILC2 proches des Th2 (IL5, IL-6, IL-13)
  - et ILC3 proches des Th17 (IL-17, IL-22).
- **Ces ILC3 sont la principale source intestinale d'IL-22, une cytokine centrale pour la production de protéines antimicrobiennes**

# LES CELLULES LYMPHOÏDES INNEES

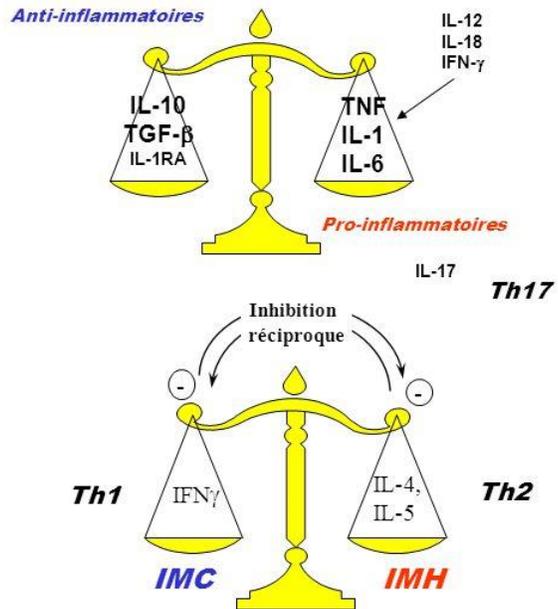


# IMMUNO COMPÉTENCE OU INCOMPÉTENCE

L'immuno compétence implique un équilibre entre les populations de cellules immunitaires

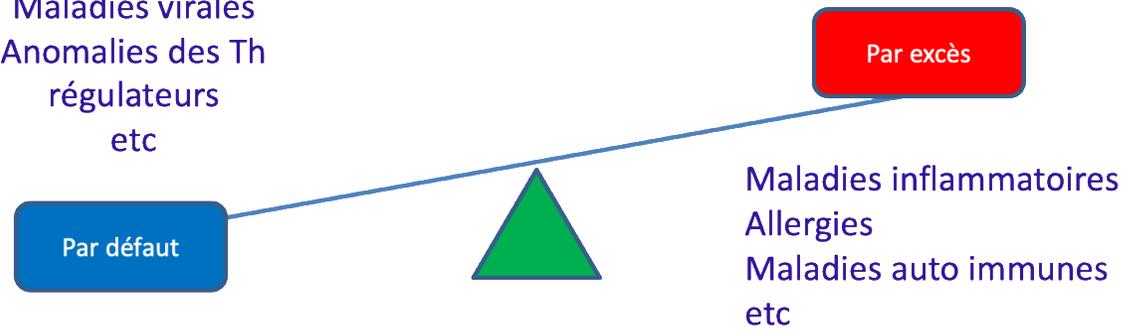


Cytokines:  
Des effets "équilibrés"

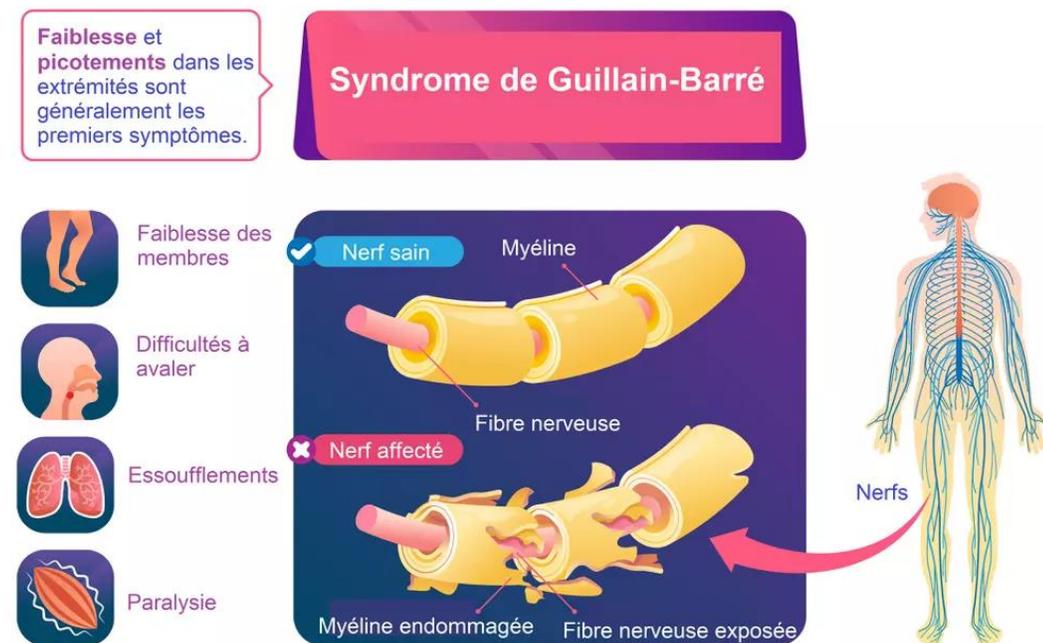


L'exacerbation immunitaire conduit à l'inflammation chronique et à l'auto-immunité

Déficit immunitaire congénital  
Immuno supresseurs  
Maladies virales  
Anomalies des Th régulateurs  
etc



- Le déséquilibre entre les cellules Th1 et Th2 est directement lié aux pathologies auto-immunes, comme par exemple
  - dans le syndrome de Guillain-Barré (SGB)
  - et la sclérose en plaques (SEP),
- indiquant un rôle central dans les mécanismes des maladies auto-immunes .
- **Les LTregs** sont essentiels pour moduler les réponses immunitaires et atténuer l'inflammation. Ils sécrètent des cytokines immunosuppressives, telles que le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ) et l'IL-10, qui aident à réparer les lésions tissulaires causées par l'activité auto-immune.



## **III LES RÉPONSES IMMUNITAIRES INDUITES PAR LES BACTÉRIES COMMENSALES**

*Toutes les bactéries induisent elles des réponses immunitaires?  
Quels éléments du microbiote induisent la réponse immunitaire ?*

- Le microbiote intestinal communique avec les cellules immunitaires des organes extra-intestinaux par le biais de multiples mécanismes.
  1. Le microbiote synthétise des métabolites , des ligands PRR (MAMP), des vésicules extracellulaires, des neurotransmetteurs et des hormones qui peuvent pénétrer dans la lymphe et la circulation vers les organes distants où ils ont un impact sur le développement et le fonctionnement des cellules immunitaires de ces organes .
  2. Le microbiote intestinal éduque localement et notamment les cellules dendritiques, les ILC, les cellules T et autres, qui migrent vers des sites systémiques pour contribuer à la défense de l'hôte.
  3. Enfin, la communication à longue distance par le microbiote intestinal est assurée par des voies de communication variées. Les composés dérivés du microbiote sont détectés par le système nerveux entérique, et la signalisation afférente via le nerf vague peut permettre des réponses systémiques coordonnées via le système nerveux central.

## 1. Education des cellules T

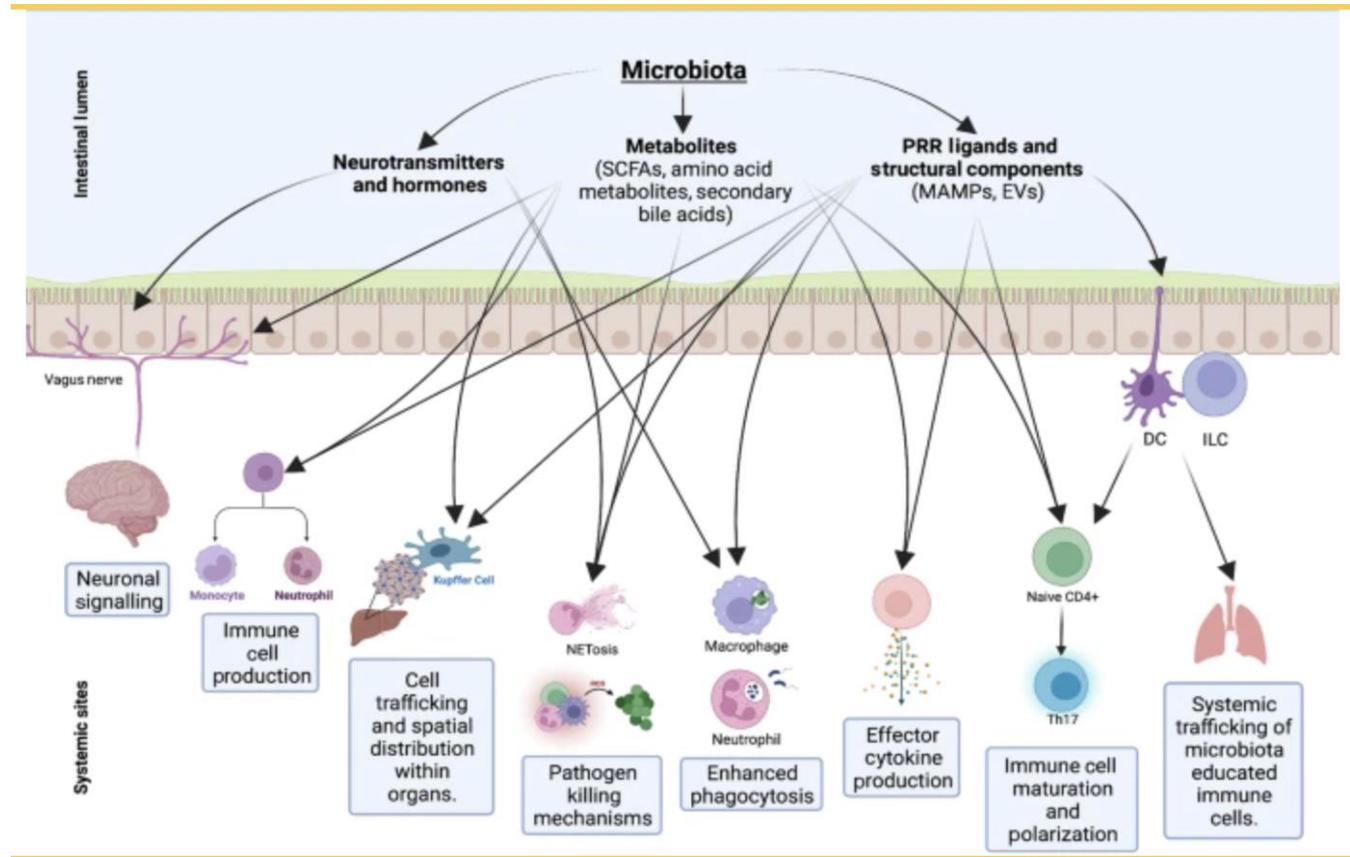
## 2. induction de facteurs proinflammatoires.

## 3. Production de IL10 et stimulation de cellules Treg

### ▪ →immunosuppression et tolérance

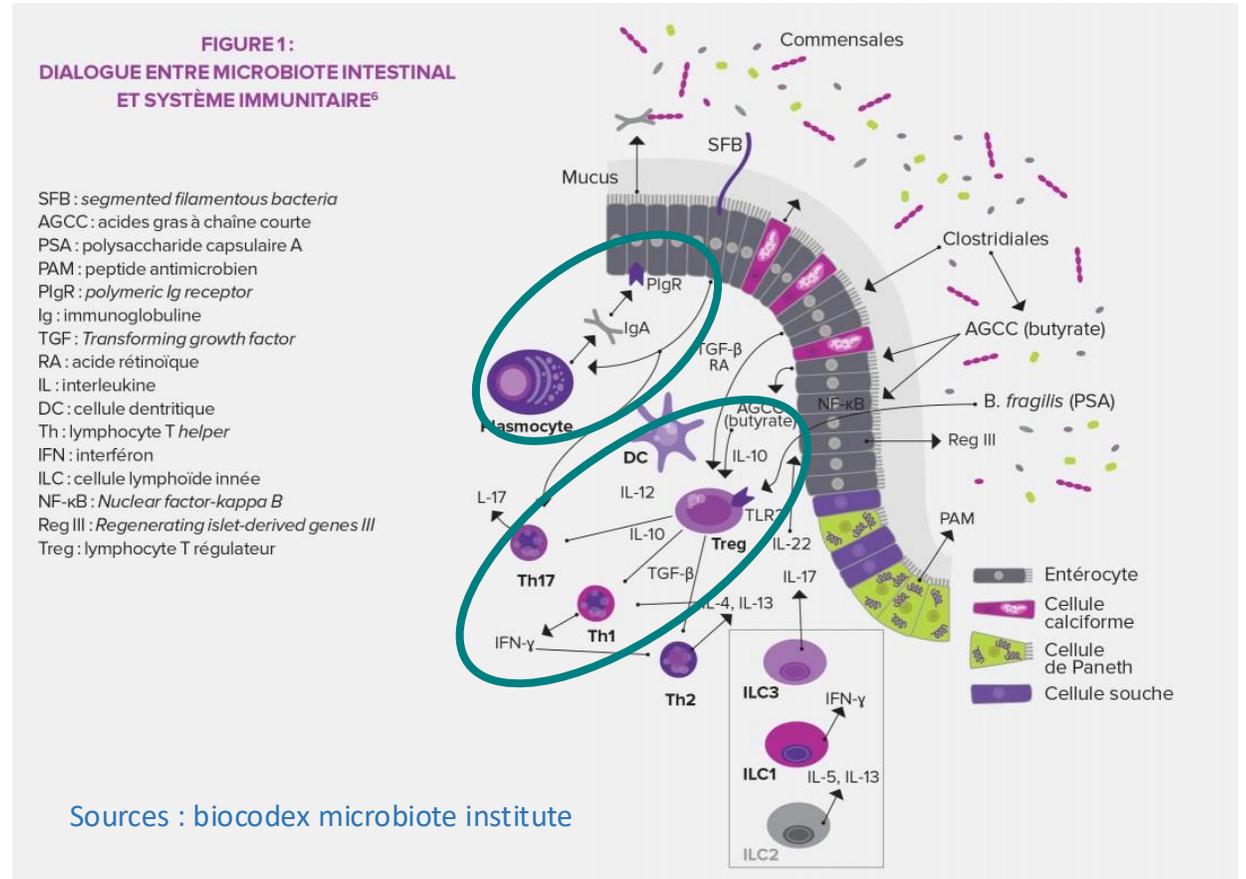
- →La bactérie commensale éduque le système immunitaire en vue d'induire une tolérance immunitaire
- Les bactéries commensales sont indispensables à la
  - mise en place de l'immunité intestinale
- Les bactéries commensales contrairement aux pathogènes induisent une **immunité tolérogène**
- Les TLR sur l'épithélium intestinal permettent la reconnaissance des bactéries
- $10^{15}$  espèces bactériennes commensales telles que
  - Bifidobactérium, Clostridium, Entérobactéries (E.coli, Proteus, Klebsielle...), Entérocoques, Staphylocoques, etc... qui participent à la mise en place d'une muqueuse mature et tolérante
  - L'absence de bactéries commensales entraîne une diminution de la synthèse des cytokines

# COMMENT LE MICROBIOTE AGIT SUR L'IMMUNITÉ



<https://www.nature.com/articles/s41385-022-00539-2/figures/1>

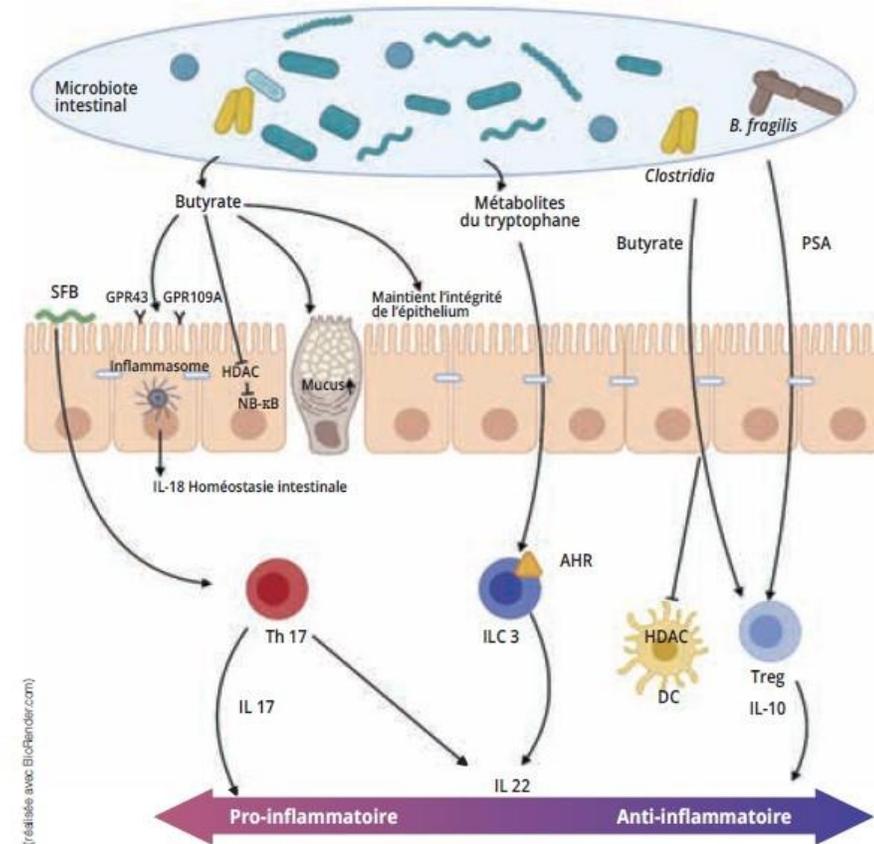
- **Les bactéries segmentées filamenteuses SFB** (famille des Clostridiae) possèdent une flagelline reconnue par les TLR5, et adhèrent aux entérocytes et enfin activent le SI
- Les SFB sont nécessaires à la maturation de la barrière immune intestinale et pulmonaire et induisent la production d'IgA et l'activation de Lymphocytes proinflammatoires et de LTREG
- La colonisation par SFB induit la production de IL17, IL10 et IFN $\gamma$  par des cellules CD4.
- **SFB est un composant de la microflore indispensable à la maturation des lymphocytes T de l'intestin**
  - *Tout étant une question d'équilibre, en trop grande quantité elles favorisent le développement de pathologies auto immunes (arthrite et encéphalite auto immunes)*



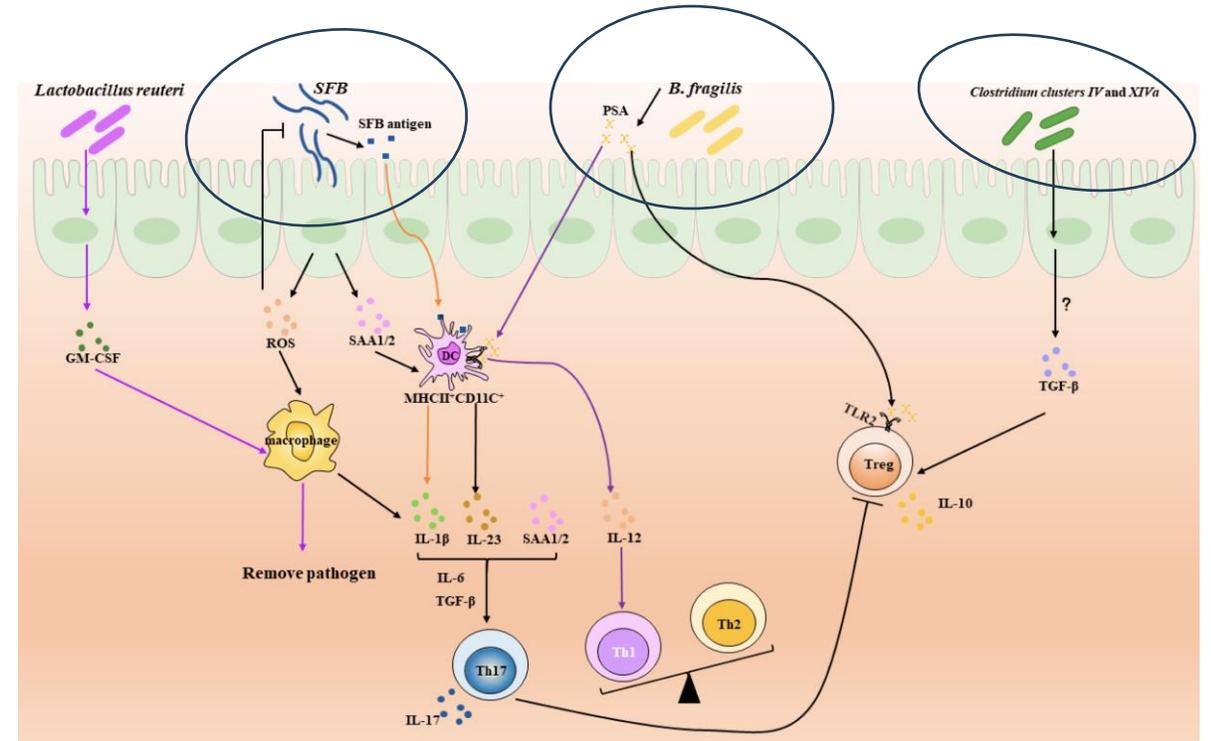
**SFB a un effet stimulateur sur l'immunité au niveau des plaques de Peyer**

- **Les bactéries SFB** ( bactéries filamenteuses) stimulent non seulement les macrophages et la différenciation des Th17 mais aussi le développement des organes lymphoïdes et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IGA
- D'autres bactéries commensales peuvent aussi activer le SI adaptatif
  - **Faecali bacterium** est identifiée pour son action anti inflammatoire
  - **Certains Bactéroïdetes** ( fragilis , thetaiotaomicron) ont aussi été décrits comme ayant une activité anti inflammatoire
  - **Bacillus fragilis** synthétise un polysaccharide ( PSA) qui inhibe la production d'IL 17 et stimule celle d'IL 10

▼ FIGURE 3  
Métabolites produits ou synthétisés par le microbiote Intestinal et leurs Impacts sur les réponses Immunitaires

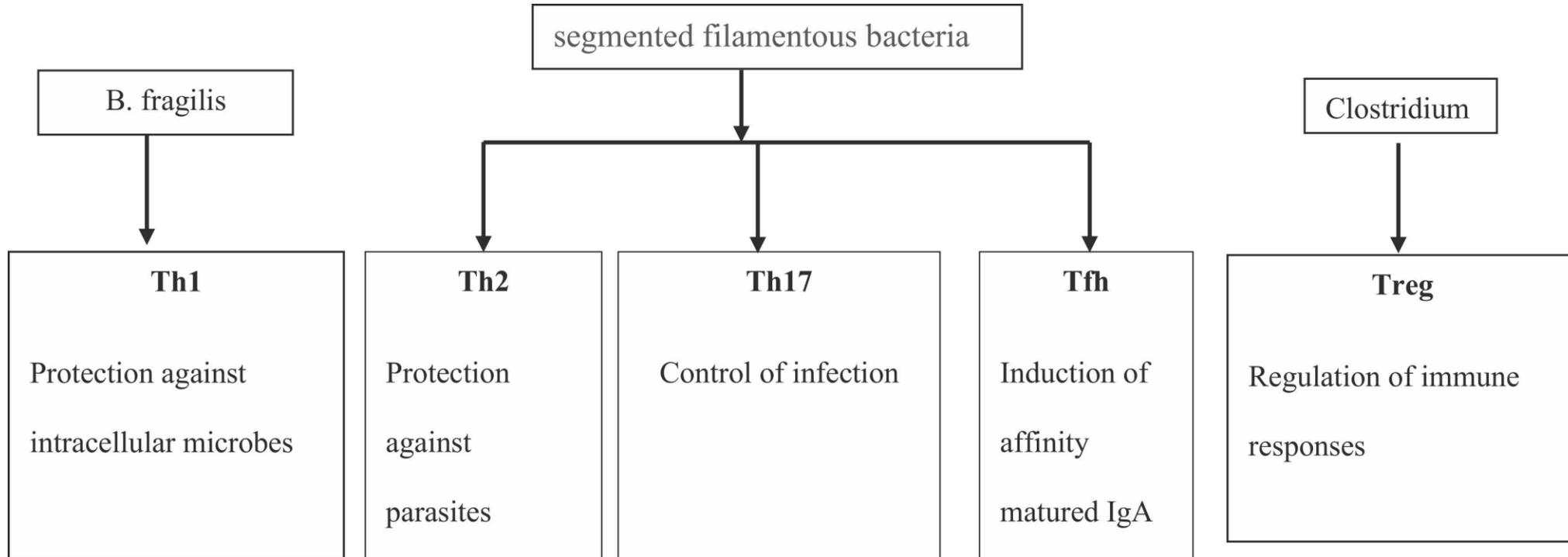


- **Les ROS et l'amyloïde sérique A (SAA)** produites par les cellules épithéliales intestinales (IEC), en réponse à l'adhésion de bactéries filamenteuses segmentées (SFB), améliorent la sécrétion d'IL-1 $\beta$  et d'IL-23 pour favoriser le développement des Th17.
- **Des Clostridia** sécrètent du TGF  $\beta$ , qui induisent la production des Treg.
- **Le polysaccharide A (PSA)** dérivé de *B. fragilis* favorise la différenciation des Treg via la signalisation TLR2. Mais PSA peut également favoriser l'↑ des Th1 pour ajuster l'équilibre de Th1/Th2



**Lactobacillus reuteri**, peut stimuler la production de GM-CSF, qui joue un rôle clé dans l'élimination des agents pathogènes par les macrophages alvéolaires.

- Les bactéries filamenteuses segmentées SFB adhérant à l'épithélium stimulent les Th1
- Les AGCG affinent la fonction des L Teff ( lymphocytes effecteurs)
- Les Th1 protègent contre l'hyperfonctionnement de bactéries comme B.fragilis
- Les Th2 luttent contre les parasites
- Les Th17 luttent contre les infections
- Un déséquilibre Th1/Th17 se produit en cas d'altération de la production des AGCC induisant alors une auto immunité
- Les CD8 sont généralement présents dans le compartiment intra épithélial de l'intestin:
  - le butyrate améliore le potentiel de mémoire des CD8 activés
  - les AGCC sont nécessaires pour des réponses optimales lors de la rencontre avec l'antigène .
  - le microbiote joue aussi un rôle dans la survie à long terme des CD8 mémoires.
- Les **lymphocytes B sécréteurs IgA demeurent** généralement dans les plaques de Peyer
  - Ils peuvent aussi fonctionner comme des cellules présentatrices d'antigènes et générer , en plus des anticorps un nombre important de cytokines . **Il existe des Breg** productrices d'IL10 et donc aptes à réduire l'inflammation auto immune

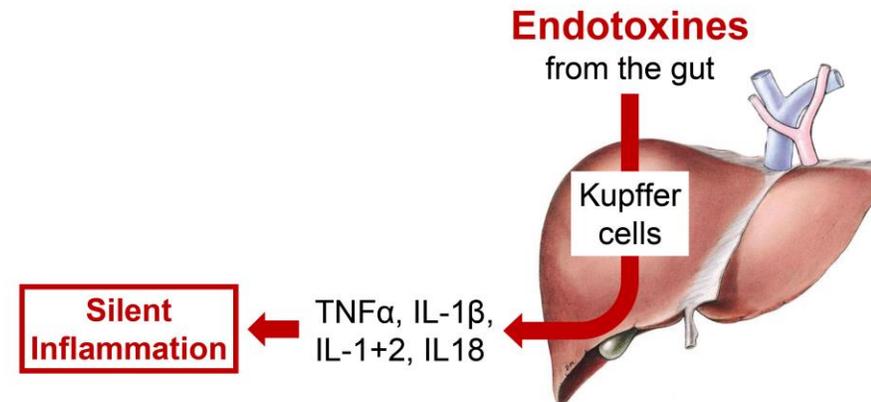
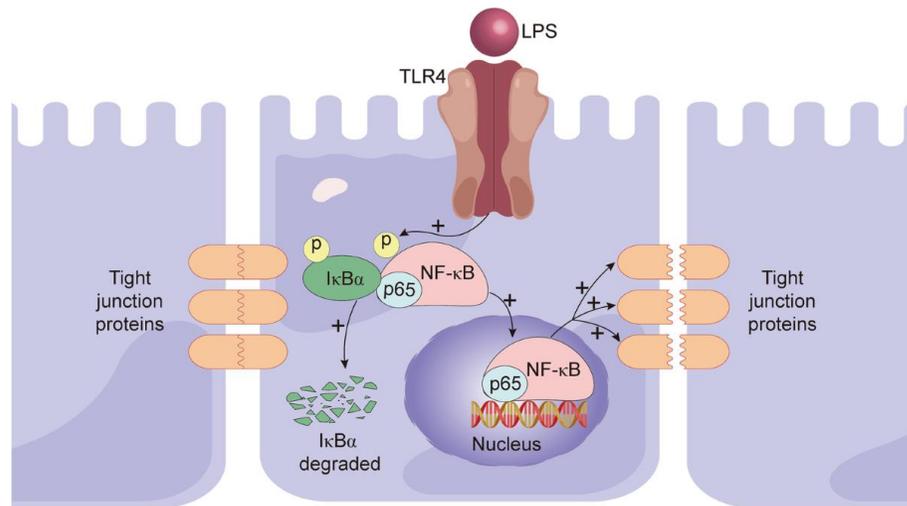


- Il existe une distribution spécifique des TLR et NLR
  - TLR5 reconnaissant la flagelline au pôle basolatéral . **Il y a peu de TLR en surface , par contre , ces TLR de surface reconnaissent les lipopolysaccharides LPS.**
- **Certaines bactéries peuvent inhiber la voie NFκB**
- D'autres mécanismes permettent de différencier les bactéries commensales des pathogènes, et permettent ainsi de réguler correctement l'homéostasie de la flore intestinale.
  - Moins de gènes de virulence et de pathogénicité (chez les bactéries commensales)
- **Synthèse d'acides gras à courte chaîne AGCC** à partir des fibres et des amidons non digestibles dans le colo droit . Parmi les AGCC , le butyrate inhibe la production de cytokines pro inflammatoires et augmente celle d'IL10 antiinflammatoire
  - *Saemann, M. D., et al. FASEB J., 2380–2382 (2000).*
- **La tolérance intestinale est un mécanisme induit à la fois grâce aux bactéries commensales, et à un équilibre du système immunitaire adaptatif et inné**

# **III LES RÉPONSES IMMUNITAIRES INDUITES PAR LES LIPOPOLYSACCHARIDES**

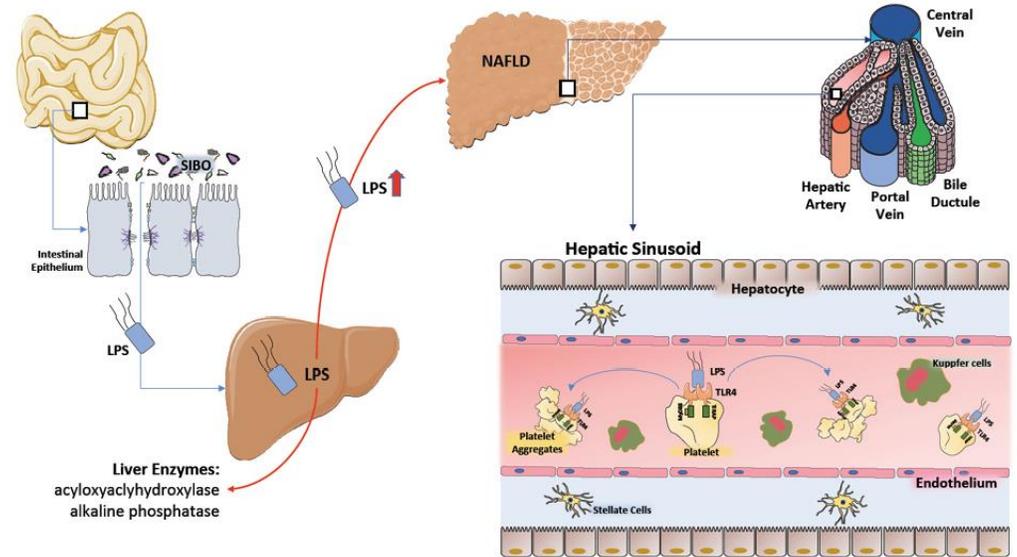
# RÉPONSES DES TLR AUX LPS

- Les LPS sont des endotoxines , composants de la paroi interne des bactéries Gram-. Les lipides de ces LPS sont en cause dans la réponse inflammatoire provoquée par certaines bactéries . Les LPS ne sont nocifs qu'en cas de trop grand nombre de bactéries Gram- . Dans ce cas ils se fixent sur les récepteurs apicaux TLR4 des cellules intestinales entrainant l'activation du facteur de transcription NFκB et la genèse de cytokines inflammatoires
- Les LPS ayant traversé la muqueuse empruntent la veine porte et sont accueillis par des récepteurs TLR4 des cellules hépatiques , entrainant une inflammation hépatique



# RÉPONSES DES TLR AUX LPS

- L'endotoxémie due aux LPS est impliquée dans l'inflammation et la thrombose du foie dont les cellules possèdent des récepteurs TLR4 .
- *Les cellules M intestinales induisent une maturation des lymphocytes naïfs en Th1 et Th17 qui secrètent des cytokines pro inflammatoires*
- D'autres études menées chez des patients atteints d'athérosclérose sévère ont montré que les LPS se localisent dans la plaque athéro-scléreuse en association étroite avec des macrophages activés exprimant les récepteurs TLR4, suggérant le rôle des LPS dans l'inflammation vasculaire, la progression de l'athérosclérose et la thrombose.
- Enfin, les LPS peuvent interagir avec les cellules myocardiques et induire des modifications électriques et fonctionnelles conduisant à une fibrillation auriculaire ou à une insuffisance cardiaque



L'augmentation dans le sang des LPS est appelée **endotoxémie** et elle est liée au développement de maladies métaboliques induites par la western Diet

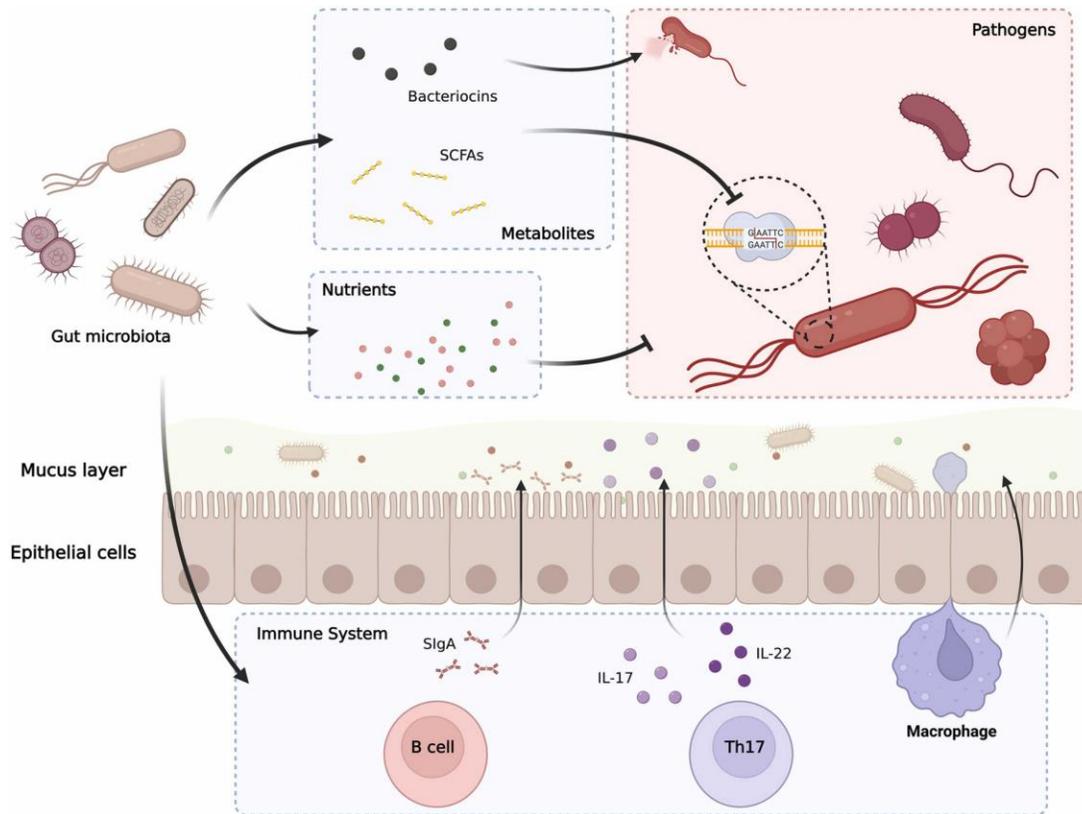
## **IV LA BARRIÈRE INTESTINALE**

Le microbiote intestinal fait office d'« organe métabolique externe » de l'hôte, lui fournissant des nutriments absorbables, de l'énergie utilisable et des métabolites ayant des fonctions distinctes

- Dans un état de fonctionnement et de régularité optimaux, le SI et le microbiote intestinal collaborent pour intégrer l'action innée et adaptative de l'immunité dans un dialogue qui détermine, modifie et met fin aux réponses de la manière la plus appropriée
- La symbiose entre les microbes symbiotiques et les animaux est le résultat d'au moins 500 millions d'années de coévolution, donnant naissance à une communauté microbienne à la fois équilibrée et complexe et diversifiée de pas moins de  $10^{14}$  bactéries composant le microbiote intestinal
- Le microbiote, lors de l'eubiose sécrète des composés antimicrobiens, tels que les bactériocines et les acides organiques, qui peuvent inhiber la croissance et la survie des micro-organismes pathogènes
- Les bactéries symbiotiques synthétisent des glucidases complexes et régulent le métabolisme des acides biliaires. La synthèse des acides gras à chaîne courte (AGCC), nécessite des bactéries symbiotiques intestinales
  - Les AGCC, peuvent inhiber les désacétylases d'histones autour desquels s'enroule l'ADN et stimuler la différenciation des Treg.
  - Ces AGCC jouent notamment un rôle important dans le maintien et la solidité de la barrière intestinale et la régénération des cellules épithéliales, ainsi que la production de mucus et de peptides antimicrobiens, prévenant ainsi les infections .
  - De plus, ils induisent l'expression des gènes pour la différenciation des lymphocytes B et fournissent des éléments de base et de l'énergie pour la production d'anticorps

Le microbiote intestinal peut libérer

- des métabolites inhibiteurs
- des bactériocines qui exercent des effets antibactériens
  - En perforant les cellules cibles
  - En inhibant la synthèse des peptidoglycanes bactériens
  - En inhibant la synthèse des protéines : interaction avec les ribosomes ou les ARN t
  - En dégradant directement l'ADN des cellules cibles
- Les AGCC produits dans l'iléon distal et dans le colon peuvent
  - Réguler le pH
  - Affecter le métabolisme bactérien
  - Inhiber l'expression des gènes de virulence des agents pathogènes
- Le microbiote entre en compétition avec les bactéries pathogènes pour les niches nutritionnelles et physiques de manière à freiner leur prolifération
- Le microbiote stimule le SI de manière à lui faire produire des peptides antimicrobiens et des cytokines anti inflammatoires ⇒ amélioration de la fonction barrière



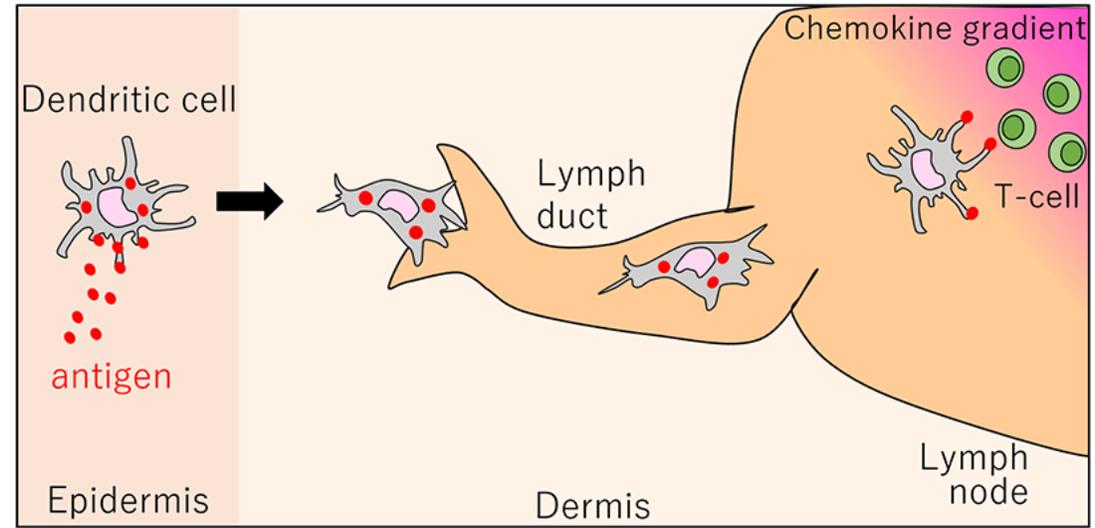
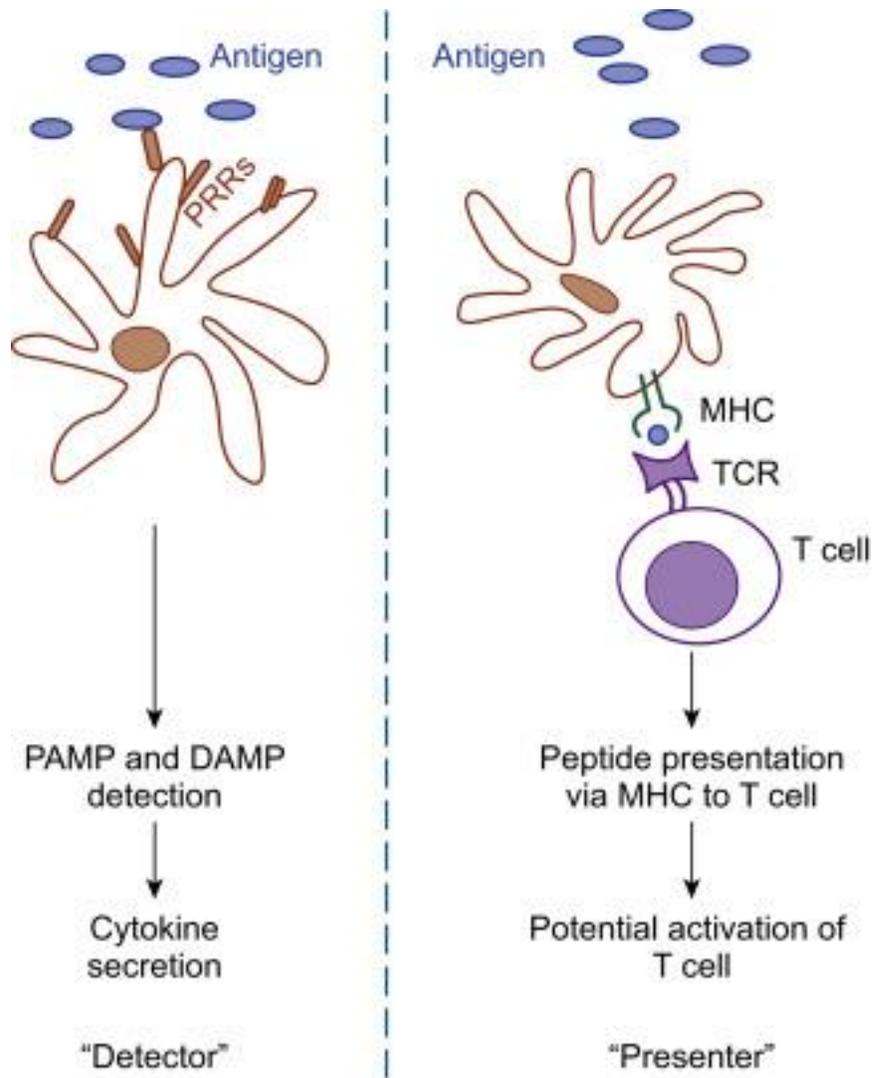
Science direct <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114985>

La symbiose entre les microbes symbiotiques et les animaux est le résultat d'au moins 500 millions d'années de coévolution, donnant naissance à une communauté microbienne à la fois équilibrée et complexe et diversifiée de pas moins de  $10^{14}$  bactéries composant le microbiote intestinal

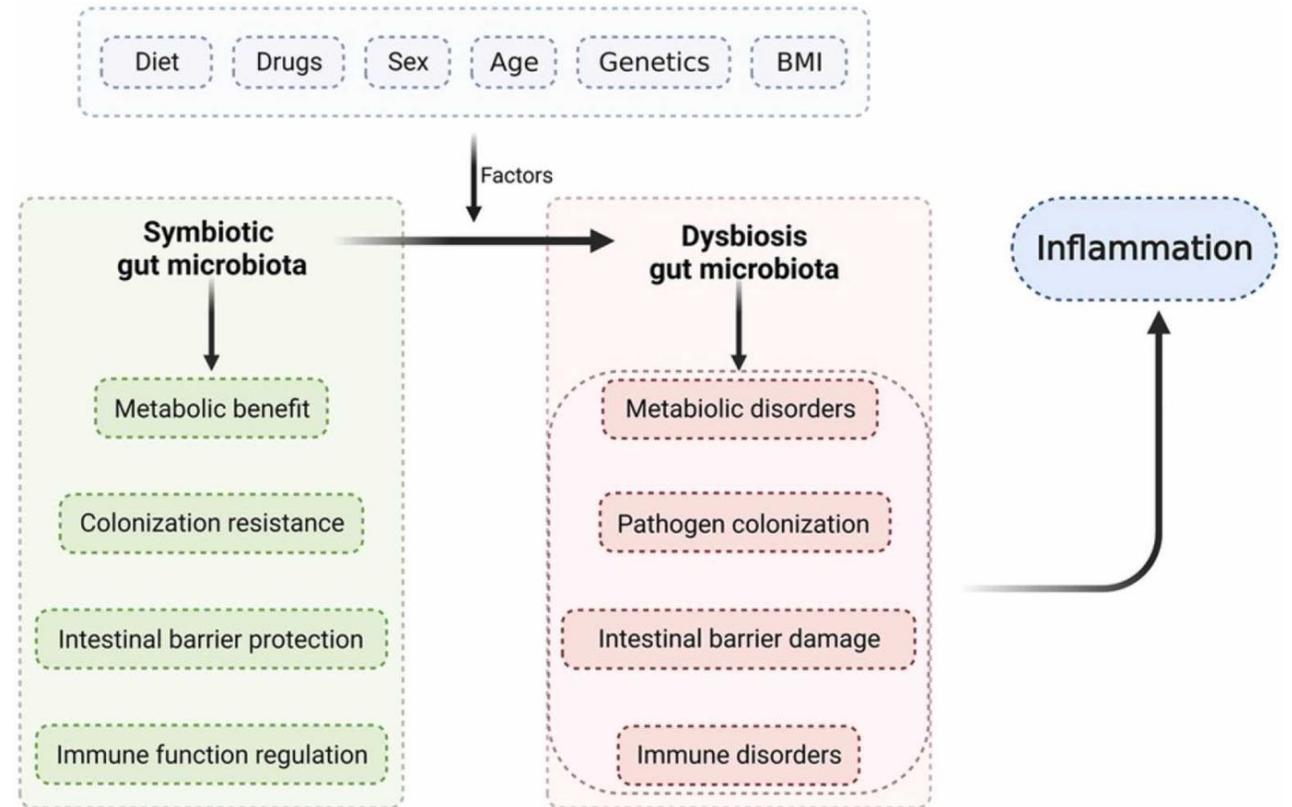
- Les AGCC peuvent inhiber les désacétylases d'histones autour desquels s'enroule l'ADN et stimuler la différenciation des Treg.
- Ils jouent notamment un rôle important dans le maintien et la solidité de la barrière intestinale et la régénération des cellules épithéliales, ainsi que la production de mucus et de peptides antimicrobiens, prévenant ainsi les infections .
- De plus, ils induisent l'expression des gènes pour la différenciation des lymphocytes B et fournissent des éléments de base et de l'énergie pour la production d'anticorps

- Dans le tube digestif , l'immunité innée est très développée . Les cellules immunitaires et épithéliales sont équipées de récepteurs pour des ligands d'origine microbienne, particulièrement la flagelline , l'acide muramique (dans la paroi bactérienne) , les peptidoglycanes , les polysaccharides capsulaires PSA , les lipopolysaccharides LPS , les motifs CpG non méthylés typiques de l'ADN bactérien
- Dans un intestin sain, l'**immuno-tolérance** est maintenue grâce à une muqueuse épaisse , un glycocalix et un mucus de qualité .. En eubiose le microbiote intestinal limite la quantité de bactéries transportées vers les ganglions mésentériques par les cellules phagocytaires mononucléaires
- Les cellules dendritiques spléniques (DC ou CPA) , stimulées de la même manière , maintiennent la tolérance immunitaire dans l'intestin en générant des réponses tolérogènes des lymphocytes T et les cellules dendritiques CD des plaques de Peyer synthétisent des quantités plus élevées d'IL10 antiinflammatoire .
- Les CD , grâce à leurs prolongements captent et phagocytent des bactéries présentes dans la lumière intestinale . Les débris de la phagocytose sont ensuite présentés aux ganglions mésentériques pour induire la synthèse des IGA par les lymphocytes B différenciés en plasmocytes

# LES CELLULES DENDRITIQUES CD



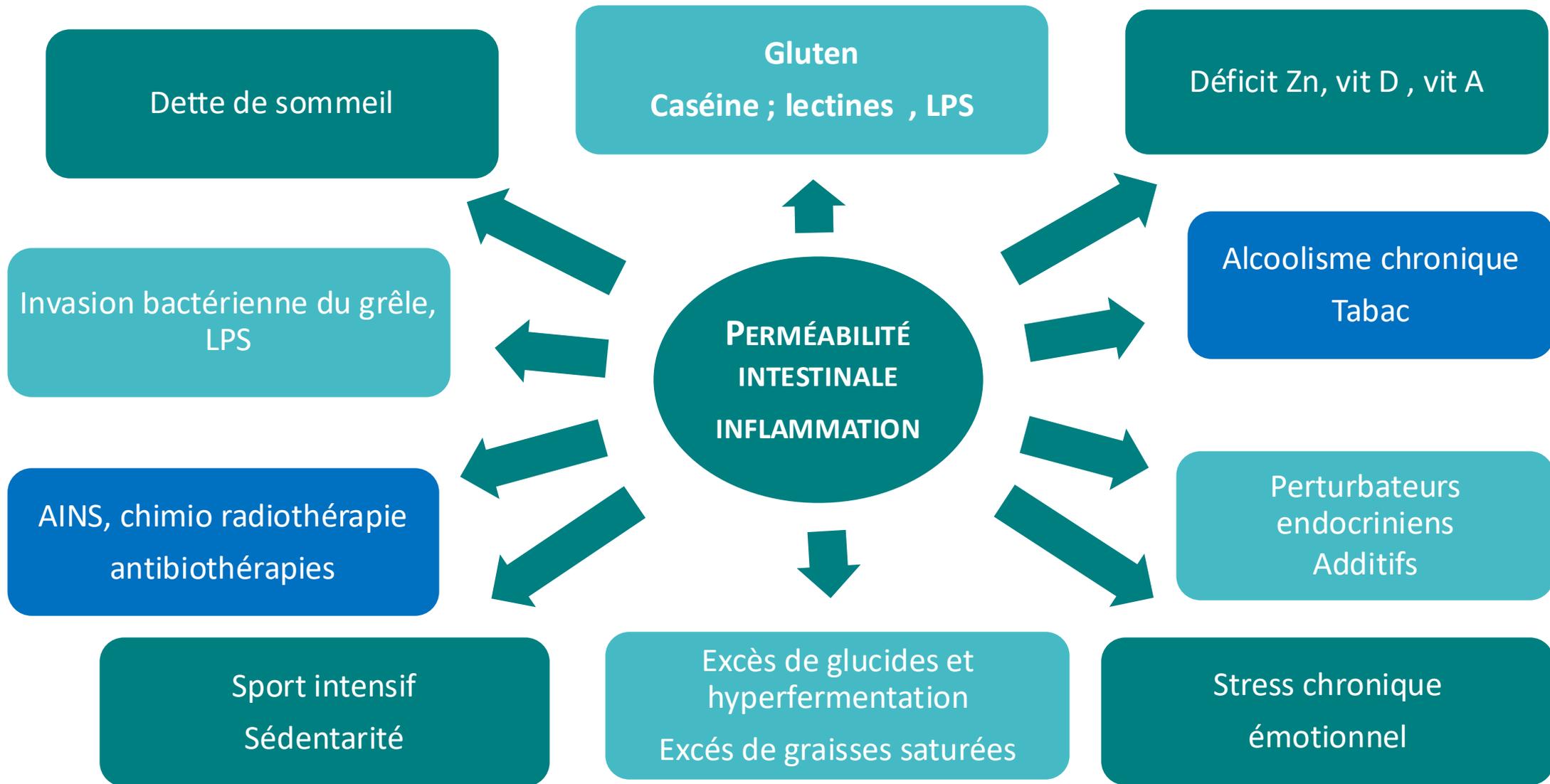
- Dans le processus de dysbiose, c'est-à-dire l'altération de la composition et la fonction du microbiote, l'augmentation des bactéries pathobiontiques (en particulier les entérobactéries) module l'expression et l'activation des TLR, conduisant à une réponse pro-inflammatoire dans l'intestin et dans les sites extra-intestinaux.
- D'autre part, les NLR, récepteurs intracellulaires, ont des effets bénéfiques ou nocifs qui dépendent des facteurs antimicrobiens et du profil des cytokines pro-inflammatoires suite à l'activation du microbiote intestinal



**La dysbiose favorise l'augmentation des espèces pro-inflammatoires et une diminution des espèces anti-inflammatoires.**

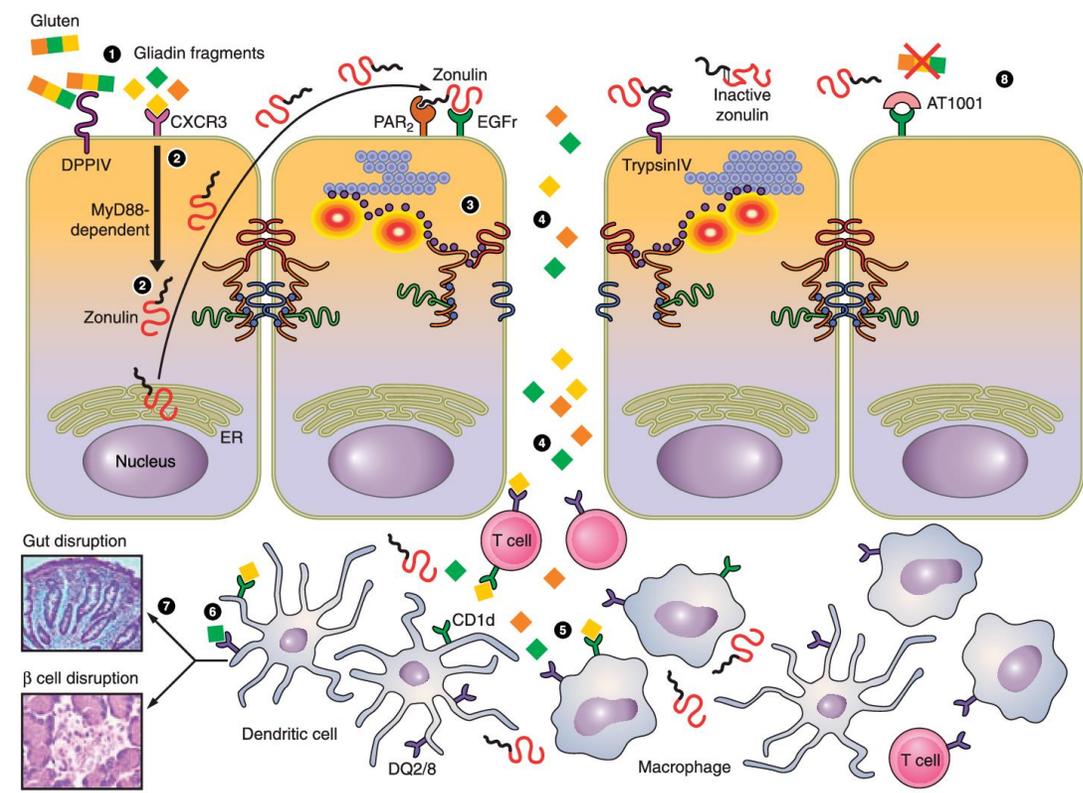
- La dysbiose chronique c'est-à-dire l'altération de la composition et la fonction du microbiote s'accompagne de
  - La perturbation de l'équilibre de la fonction immunitaire sous l'interférence de facteurs internes et externes.
  - L'altération de la muqueuse : porte ouverte à la porosité intestinale d'autant que la zonuline augmente
- Lorsque l'intégrité des JS est compromise, une réponse immunitaire délétère aux antigènes environnementaux peut avoir lieu . Plusieurs maladies sont caractérisées par une perte de la fonction barrière intestinale notamment : les allergies et intolérances alimentaires, les infections du tractus gastro-intestinal, **les maladies auto-immunes dont les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI**
- **La régulation de la zonuline comme protection de l'intestin s'effectue au niveau duodéal et jéjunal**
- 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.

# FACTEURS D'AUGMENTATION DE LA ZONULINE



# DÉCLENCHEURS DE PERMÉABILITÉ : LA GLIADINE

- 1 La gliadine se fixe sur les récepteurs CXCR3
- 2 Activation de la sécrétion de zonuline
- 3 la zonuline s'exteriorise des cellules intestinales et se fixe sur les récepteurs PAR2 et EGFr
- 4 les protéines de jonction se détachent et les antigènes disposent d'un canal de pénétration paracellulaire
- 5 ces antigènes déclenchent l'alarme immunitaire d'où production d'IGA et d'IGG mais aussi augmentation des risques de maladie autoimmune et d'inflammation intestinale



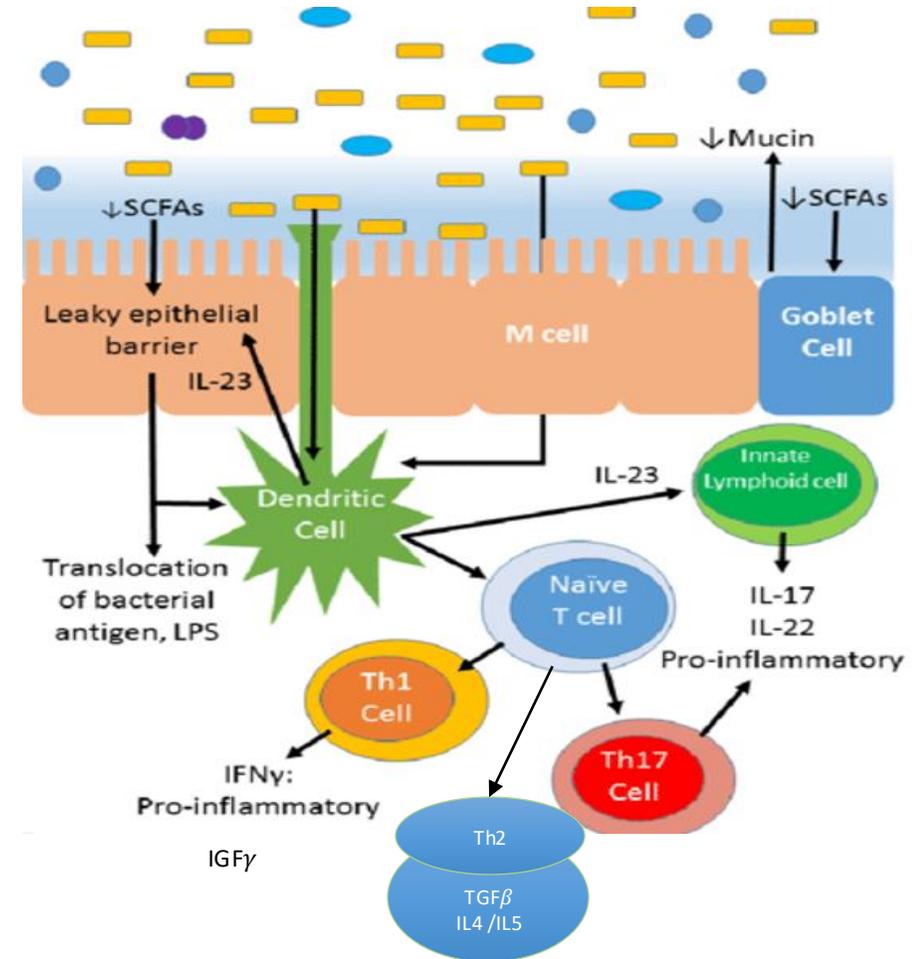
- 48 heures après la stimulation de la zonuline par des facteurs déclenchants , son taux retrouve la normalité ( près de 0%) et la muqueuse intestinale peut être réparée si l'on supprime les facteurs en cause

# DÉCLENCHEUR DE PERMÉABILITÉ : LE SPORT

- Le sport notamment le sport à fort impact au sol comme la course à pied longue distance ont une influence sur la santé intestinale
- Pendant l'effort, la vascularisation du système digestif diminue au profit de la vascularisation musculaire et cardiaque et la digestion est à l'arrêt ou très fortement ralentie
- A l'arrêt de l'effort physique, la revascularisation digestive entraîne un stress oxydatif et des altérations de la muqueuse intestinale : c'est le phénomène d'ischémie reperfusion responsable de troubles digestifs et de perméabilité intestinale

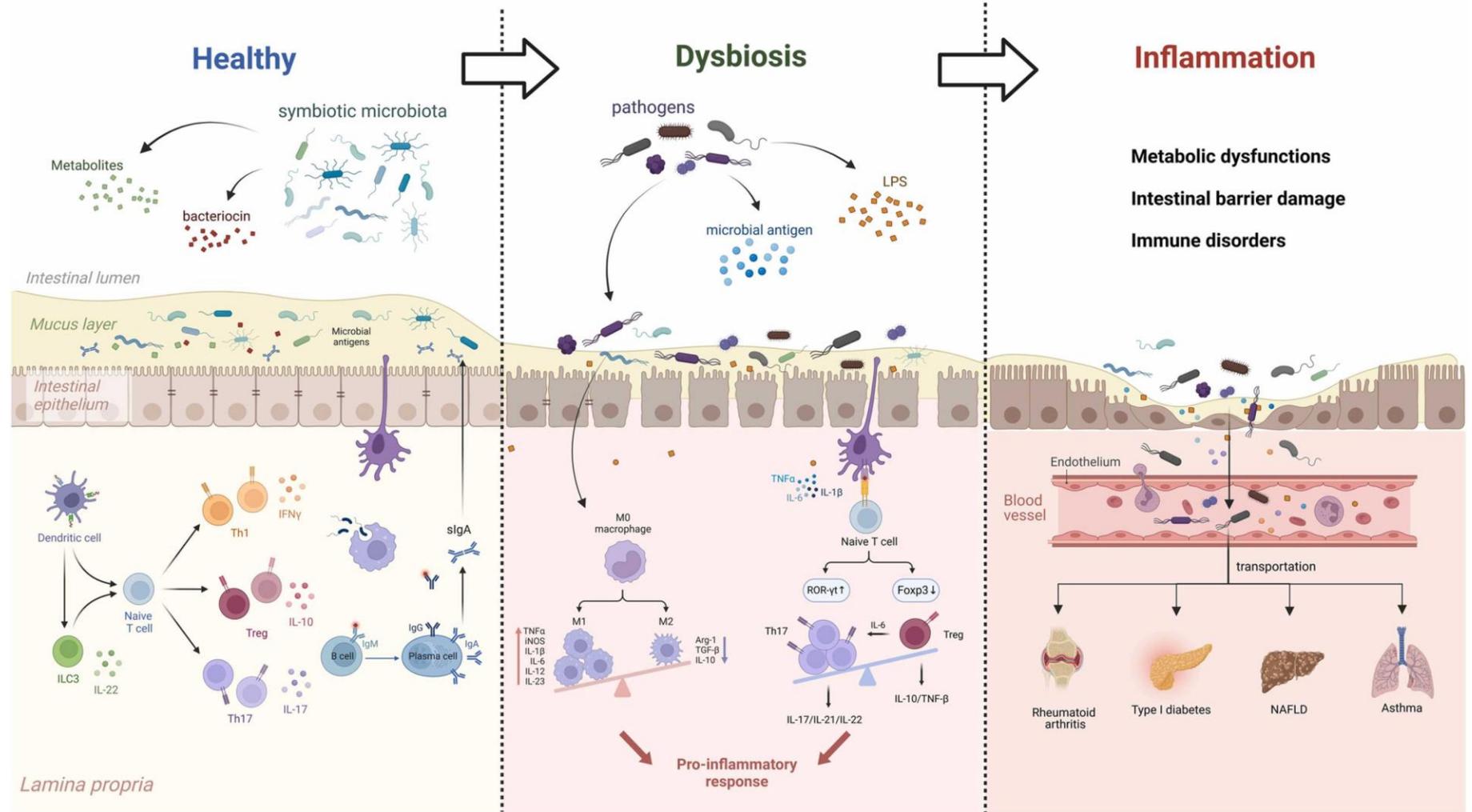


- En cas de dysbiose, les cellules immunitaires sont anormalement faussées par la dysbiose, avec une polarisation Th17.
- En effet, dans ce cas, les cellules Th17 sont les plus abondantes dans la *lamina propria* de l'intestin, où elles sécrètent les cytokines pro-inflammatoires interleukine (IL)-17A, IL-17F et IL-22 pour renforcer l'intégrité de la barrière intestinale et la défense contre les agents pathogènes.
- La perméabilité intestinale autorise des fragments bactériens à passer entre les jonctions serrées. Ces fragments bactériens gagnent la circulation systémique et les ganglions profonds, générant une réaction inflammatoire qui, petit à petit devient chronique, d'autant que la prolifération bactérienne et la dysbiose progressent et que la porosité intestinale augmente.



# DYSBIOSE ET INFLAMMATION

- **Causes dysbiose**
- Stress chronique ,sports intenses ,diminution production de mucine ,altération du glycocalix
- Facteurs génétiques , facteurs environnementaux ,Junk food , antibiotérapies répétitives



Science direct <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114985> Obtenez les droits et le contenu

# MARQUEURS DE LA PERMÉABILITÉ INTESTINALE



- Lactulose / mannitol( grêle) tests respiratoires
- **Zonuline** ( grêle)
- **Lipopolysaccharides ou LBP** (totalité de l'intestin mais surtout colon)
  - Le dosage des LBP ( Lipopolysaccharides Binding protein) permet d'évaluer la quantité de LPS présente dans le sang et d'estimer le degré d'endotoxémie . Lors que la barrière est intègre , les LPS sont en petite quantité dans le sang
- **Test d'hypersensibilités alimentaires** : IGG alimentaires ( grêle)
- **Peptides opioïdes urinaires**
  - UriPep® chez Imupro met en évidence la présence de peptides opioïdes (petites protéines courtes) provenant du gluten, des produits laitiers (protéines de lait de vache), des œufs et du soja.

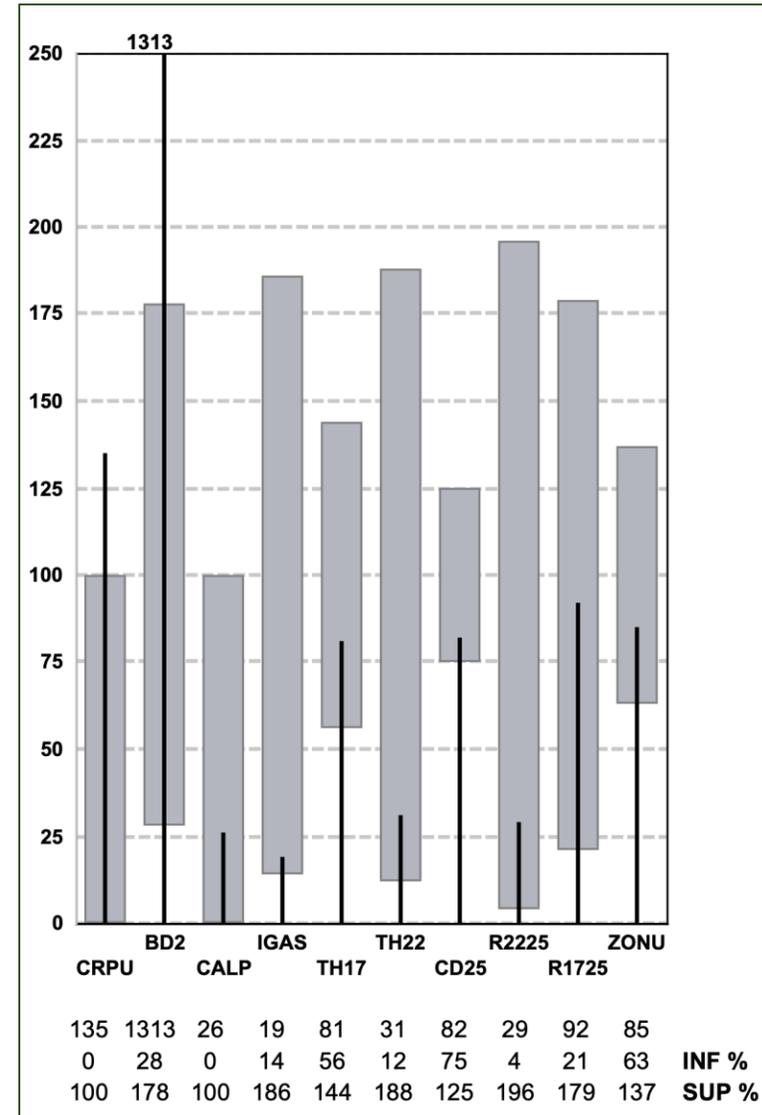
ENDOTOXINE/LPS BINDING PROTEIN (LBP) <small>(Technique ELISA)</small>	15,04 µg/ml	(5,00-15,00)
HOMA-IR Index	2,180	(0,744-2,259)
QUICKY Index	0,339	(0,338-0,403)
ZINC <small>(ICP-MS Agilent)</small>	143,0 µmol/L 9 349 µg/L	(90,0-140,0) (5 884-9 153)
SELENIUM (AC) <small>(ICP-MS Agilent)</small>	0,74 µmol/L 57,99 µg/L	(1,34-2,84) (105,02-222,57)
CUIVRE (AC) <small>(ICP-MS Agilent)</small>	687 µg/l 11 µmol/L	(800-1 300) (13-20)
COENZYME Q10 <small>(Méthode par HPLC détecteur UV)</small>	645 µg/L	(650-1 000)
SUPEROXYDE DISMUTASE à Cu-Zn <small>(Technique enzymatique colorimétrique type ELISA)</small>	0,701 U/ml	(0,900-1,100)
GLUTATHION PEROXYDASE à Se <small>(Technique colorimétrique enzymatique type ELISA)</small>	40,80 U/L	(35,00-60,00)

Personne de 48 ans souffrant de PR

- **IGA sécrétoires** ( plutôt grêle )
  - Dosage sanguin
- **Béta 2 défensines** ( colon )
  - Dosage dans les selles : peptides antimicrobiens sécrétés par les cellules de l'épithélium intestinal.
- **Calprotectine** ( colon )
  - Dosage dans les fèces , la concentration dans les selles est un bon marqueur d'inflammation chronique de l'intestin, son taux est corrélé avec le niveau d'inflammation.
- **Acides gras à chaine courte**
- **Dosage des métabolites urinaires bactériens de fermentation** ( D lactate , citramalate , tricarballylate), de putréfaction ( D arabinitol , arabinose , tartarate ) , de détoxication hépatique ( hippurate / benzoate )
- **Métagénomique** ( dysbiose)

# EXEMPLE DE BILAN DIGESTIF

- Femme de 38 ans
- Motif de consultation
  - Difficulté , digérer , ballonnements ,
  - Saignement anal
  - infections fréquentes
- Le diagnostic de RCH a été posé peu de temps après ce bilan



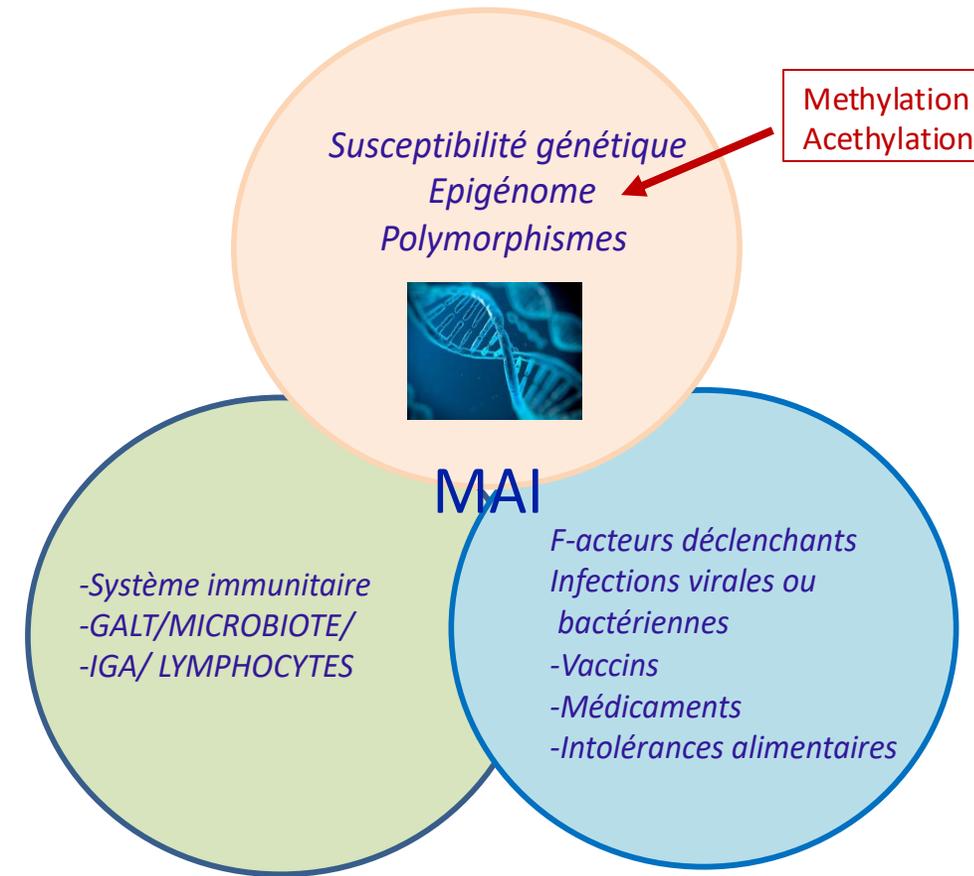
# V DE L'INFLAMMATION INTESTINALE AUX MAI

Le microbiote intestinal fait office d'« organe métabolique externe » de l'hôte, lui fournissant des nutriments absorbables, de l'énergie utilisable et des métabolites ayant des fonctions distinctes

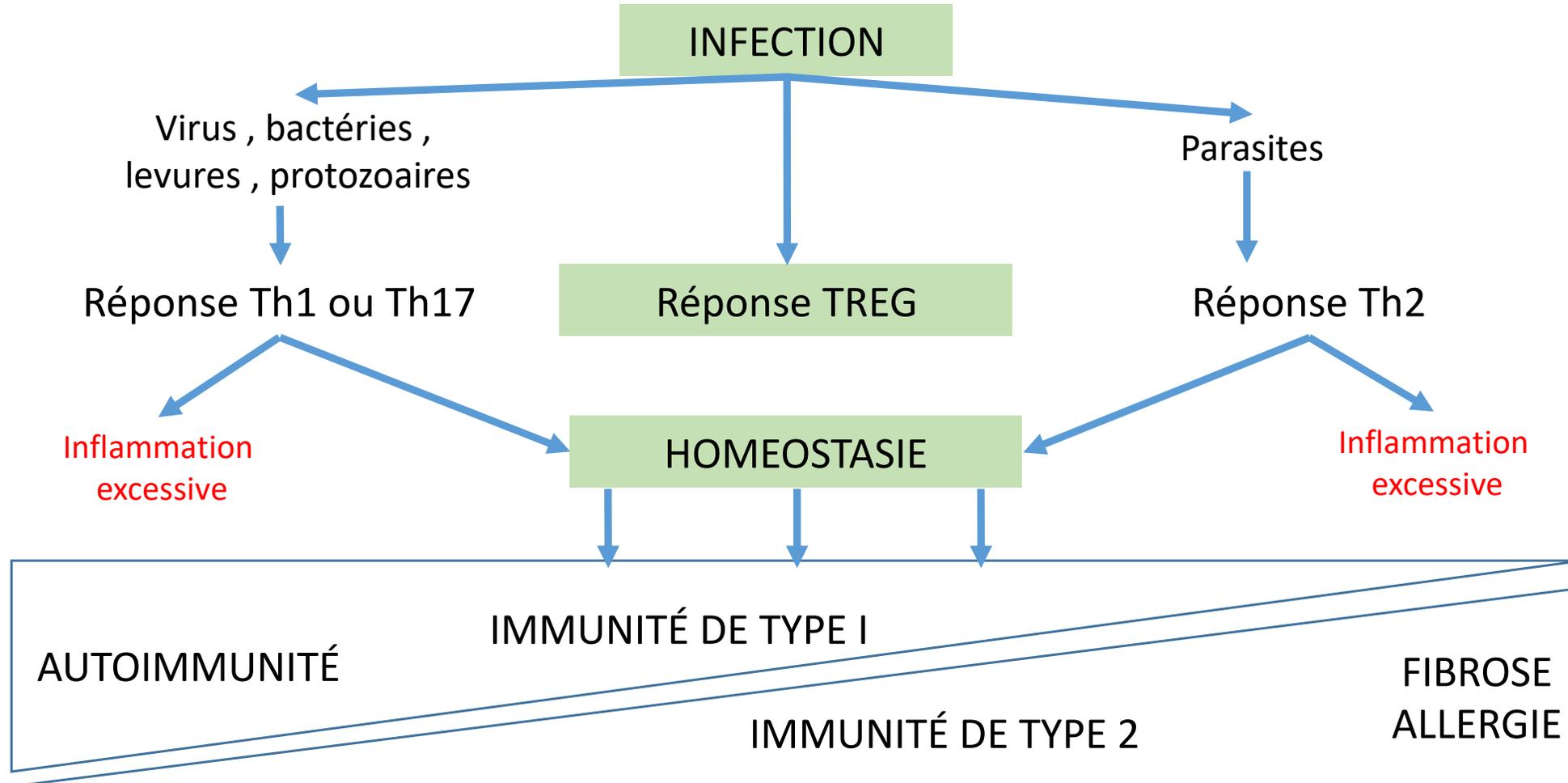
- La tolérance peut être induite avec les antigènes du non soi mais le rôle physiologique majeur de ce système concerne **la tolérance vis à vis du soi**. Dans ce cas cette tolérance empêche le système immunitaire de détruire les propres constituants de l'organisme. On parle alors **d'auto-tolérance**
- Certains récepteurs des lymphocytes **reconnaissent les antigènes du soi : on les appelle lymphocytes auto réactifs** ; ils doivent donc être éliminés pour ne pas induire d'auto-immunité et ceci par le mécanisme
- L'élimination des cellules auto-réactives (B ou T) n'est pas programmée génétiquement, **elle résulte d'une « éducation » des lymphocytes B et T au cours de leur maturation, respectivement dans la moelle osseuse et le thymus ( tolérance centrale) puis dans les organes lymphoïdes secondaires. ( tolérance secondaire) où il y a une élimination des lymphocytes auto réactifs**
- Il reste cependant en périphérie un certain nombre de cellules potentiellement auto-réactives.
- Dans la plupart des cas, les personnes ne sont pas atteintes de maladie auto-immune, et ceci grâce à différents mécanismes de **tolérance périphérique**

***La maladies auto immune est due à l'échec de la tolérance au soi ret La voie des TREG est dérégulée***

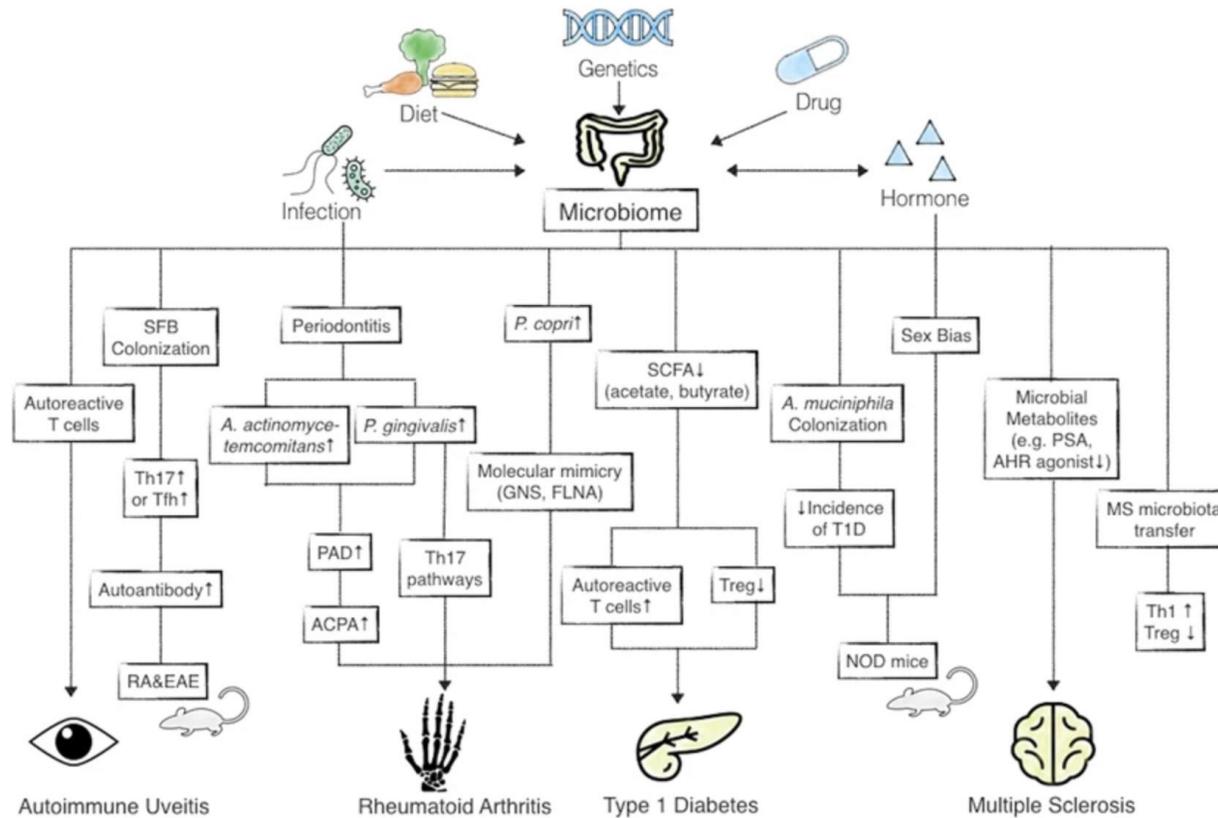
- Causes ou plutôt hypothèses de l'origine des maladies auto immunes
  - **Hypothèse microbienne**
  - **Hypothèse intestinale**
  - **Hypothèse toxique** : toxines intestinales , toxines infectieuses
  - **Hypothèse inflammatoire** : stress métabolique ( inflammation , stress oxydant et glycant ) dirigé contre un tissu ou une partie du tissu d'où altération tissulaire et le SI le considère alors comme un ennemi
  - **Hypothèse immunitaire** : prédisposition génétique ou épigénétique avec accélération de la fonction cytotoxique des LT , notamment les Th1 et Th17
  - **Hypothèse génétique et épigénétique**
  - **Hypothèse vaccinale**
    - Toutes les hypothèses doivent être considérées ensemble



# RÔLE DES MALADIES INFECTIEUSES



# LES LYMPHOCYTES AUTO RÉACTIFS

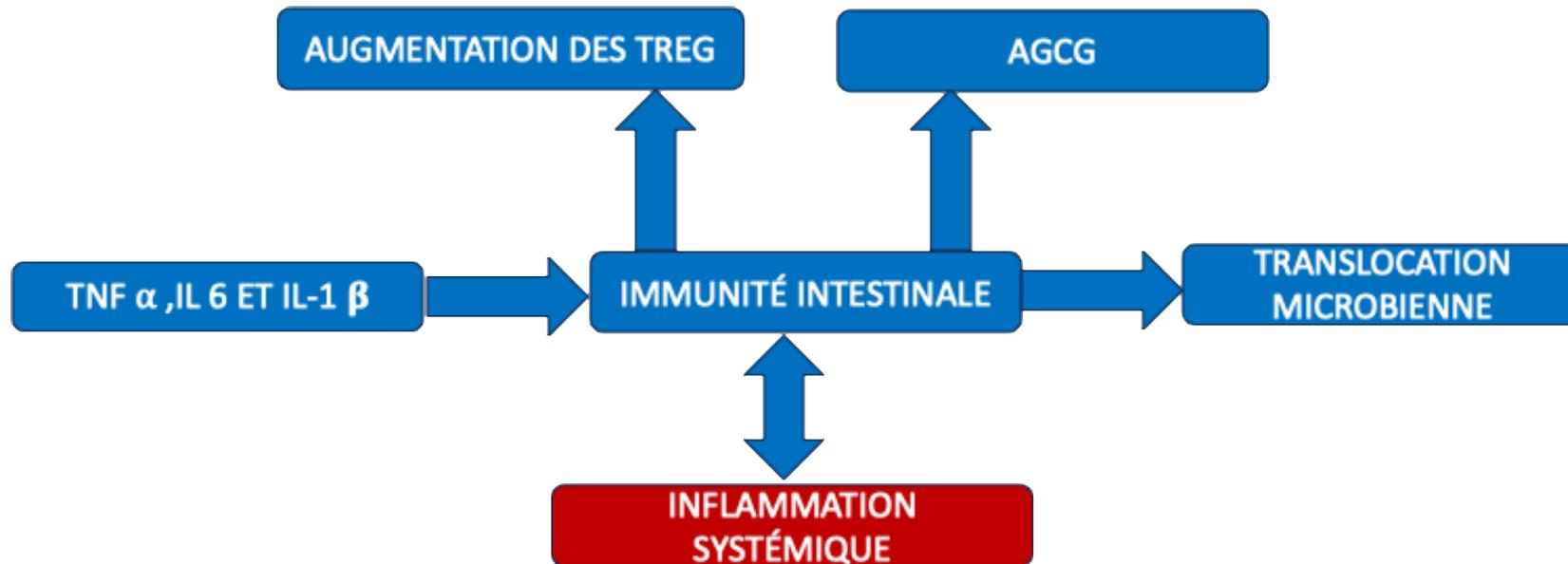


La disponibilité de techniques à haut débit a considérablement amélioré notre capacité à séquencer le microbiome et a démontré des degrés variables de dysbiose dans de nombreuses maladies auto-immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1, la sclérose en plaques et les maladies auto-immunes du foie.

- Il existerait beaucoup plus d'une centaine de maladies auto immunes d'autant plus qu'il existe maintenant des maladies auto immunes non spécifiques . Mais la physiopathologie est toujours la même : un seul processus auto-immun avec des dysfonctionnements métaboliques et des conséquences variables
- On parle d'un terrain auto immun où se développent un ensemble de MAI qui se manifestent en quelques années ou en 10 à 20 ans .
- On peut avoir une MAI sans avoir de terrain auto-immun car il peut y avoir une cause génétique ( ex du diabète de type 1 ) . La mauvaise hygiène de vie peut transformer ce genre de MAI en terrain auto immun

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (maladies auto-immunes systémiques)
<b>Glandes endocrines :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow ;</li><li>✓ maladie d'Addison ;</li><li>✓ diabète de type 1 ;</li><li>✓ Ovarite auto-immune.</li></ul>	<b>Connectivites :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Polyarthrite rhumatoïde</li><li>✓ Lupus systémique</li><li>✓ Sclérodermie systémique.</li><li>✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren.</li><li>✓ Myopathies inflammatoires (dont syndrome des antisynthétases)</li><li>✓ Connectivite mixte</li></ul>
<b>Foie et tube digestif :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ hépatites auto-immunes ;</li><li>✓ cirrhose biliaire primitive ;</li><li>✓ maladie de Biermer ;</li><li>✓ maladie coeliaque.</li></ul>	<b>Vascularites primitives :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Artérite à cellules géantes</li><li>✓ Maladie de Takayasu</li><li>✓ Maladie de Kawasaki</li><li>✓ Périartérite noueuse</li><li>✓ Granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener)</li><li>✓ Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement maladie de Churg-Strauss)</li><li>✓ Polyangéite microscopique</li><li>✓ Vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde)</li><li>✓ Vascularite à Ac anti-MBG</li><li>✓ Maladie de Behçet</li></ul>
<b>Système nerveux :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Myasthénie ;</li><li>✓ Lambert-Eaton ;</li><li>✓ Guillain-Barré ;</li><li>✓ Sclérose en plaques.</li></ul>	<b>Autre :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Polychondrite atrophiante</li><li>✓ Syndrome des antiphospholipides.</li></ul>
<b>Œil :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Ophthalmie sympathique.</li></ul>	
<b>Peau :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Pemphigus ;</li><li>✓ Pemphigoïdes ;</li><li>✓ Pelade ;</li><li>✓ Vitiligo.</li></ul>	

# VI APPROCHE NATURELLE DES MAI EN LIEN AVEC LA DYSBIOSE ET L'INFLAMMATION INTESTINALE



- **INDISPENSABLE : Rééquilibrage alimentaire** ( éviction du gluten très immunogène , de la caséine , des solanacées , sucre et aliments raffinés proinflammatoires , prudence avec le soja , excipients , additifs alimentaires etc. )
  - Régime des Dr Kousmine et Dr Seignalet indispensable.
- **Evitement des immunostimulants** : échinacée , andrographis, cyprès , sureau , thym , goji , squalène , alkyglycerols pépins de pamplemousse , cassis , eucalyptus,, vit C , ginseng , éleuthérocoque , propolis , gelée royale , Acide R alpha lipoïque classé comme immunostimulant quand on dépasse 300 mg/j et au long cours ( pas plus de 4 semaines en particulier pour le diabète de type 1 ) , gingko biloba , spiruline , klamath etc.
  - **Privilégier les immunomodulateurs**
    - vit D+++ , mycothérapie : Hericium erinaceus, Reishi , lactoferrine , colostrum , Boswellia , thé vert , phycocyanine , PEA palmitoethanolamide , bromelaïne

- **Restauration de la muqueuse du grêle** et prise en charge de l'inflammation chronique
  - Être attentif aux agresseurs de la muqueuse : gluten ,alcool , poivre noir , parfois lactose
  - Doser éventuellement le génotype FUT2
  - Prise en charge de la résistance intestinale à la vitamine D ( en favorisant la synthèse du butyrate)
  - Micronutrition : Veiller au rapport  $\omega 6/\omega 3$  , vit D (pour un terrain autoimmun , il faudrait être aux alentours de 70 ng/l)
  - La combinaison des  $\omega 3$  et de la vit D diminue de 22% le risque de MAI
  - Aide à la digestion : **PIANTOBIOTIQUE EQUILIBRE INTESTINAL**
- **Facilitation de la détoxification hépatique**
  - Apport d'antioxydants (**Pianto classique et Piantobiotiques** )
  - N acetyl cystéine , **chardon marie** , shisandra chinensis
    - **PIANTOBIOTUE FOIE**
  - Sélénium ( 4 à 5 noix par jour)
  - **Betaine ( groupements methyl) dans PIANO CLASSIQUE**
  - Produits organo soufrés ( oignons , ail , crucifères )
  - Aliments stimulants des émonctoires rein et foie : huile d'olive , artichaut , persil , pissenlit , concombre ,, radis , coriandre , romarin , poireaux etc.

- **Rééquilibrage de l'équilibre acido basique**
  - **PIANTO CLASSIQUE** , les 12 sels de Schüssler et toujours avec. Vit D3 en fonction du dosage
- Veiller à la carence en sélénium en particulier pour les MAI thyroïdiennes
- Action antioxydante et antiinflammatoire : **PIANTO CLASSIQUE , PIANTOBIOTIQUE**
- Hydratation suffisante
- Mycothérapie : reishi , Héricium erinaceus
- Sommeil suffisant et entre 23 h et 3 heures : amélioré par le magnésium organique de **PIANTO CLASSIQUE et PIANTOBIOTIQUE SOMMEIL**
- Activité physique aérobie d'intensité légère à modérée ( veiller à suffisamment de transpiration)
- Gestion du stress ( neuromédiateurs , neurofeedback etc.)
- Induire l'apoptose : resvératrol par exemple
- Travail sur les addictions : tabac , alcool qui exacerbent le SI
- Correction des carences micronutritionnelles : bilan micronutritionnel complet tous les 6 mois les 2 ou 3 premières années et bilan hormonal complet ( HT , insulinémie , HBA1c , cortisol , estrogènes , androgènes)

# MALADIE AUTOIMMUNE 1<sup>ÈRE</sup> PHASE 2 MOIS À RÉPÉTER 3 À 4 FOIS PAR AN : RESTAURATION INTESTINALE



**PIANTO CLASSIQUE ou  
PIANTO AGRUMES**  
2 c.c /jour dans 200ml d'eau



**PIANTOBIOTIQUE  
SOMMEIL**



- Vitamine D en fonction dosage
- Omega 3 : De 1 à 1,5 g/j
- Huile de NIGELLE
- En cas de maladie de Crohn :
  - associer COLOSTRUM et commencer par des gouttes de Pianto en augmentant progressivement la dose

# MALADIE AUTOIMMUNE 2<sup>ÈRE</sup> PHASE 1 MOIS À RÉPÉTER 2 FOIS PAR AN : FACILITATION DE LA DÉTOXICATION HÉPATIQUE



**PIANTO CLASSIQUE ou  
PIANTO AGRUMES**  
2 c.c /jour dans 200ml d'eau



**PIANTOBIOTIQUE  
FOIE**



- Vitamine D en fonction dosage
- Omega 3 : De 1 à 1,5 g/j
- En cas de maladie de Crohn :
  - associer COLOSTRUM et commencer par des gouttes de Pianto en augmentant progressivement la dose

- *La silymarine, un complexe flavonoïde polyphénolique actif dérivé du fruit et des graines du chardon-Marie, est à l'origine de la plupart des effets thérapeutiques de la plante.*
- La silymarine parmi les flavolignanes et les flavonoïdes contient de la silybine (flavinolignine) considérée comme la partie la plus active biologiquement de la silymarine, représentant environ 70 à 80 % de la teneur en silymarine.
- Des études in vivo et in vitro ont révélé que la silymarine est un puissant anti-inflammatoire et immunomodulateur, dont les principales actions comprennent la suppression de NF- $\kappa$ B et de ses produits, l'inhibition de TNF $\alpha$  et la régulation négative de la réponse Th1.
- Un autre mécanisme majeur par lequel fonctionne la silymarine est la régulation négative et l'inhibition de mTOR, une molécule de signalisation nécessaire à la régulation de l'activation des cellules immunitaires adaptatives.
- Les propriétés anti-inflammatoires du chardon-Marie se produisent grâce au constituant actif silibinine, qui agit comme un agoniste du récepteur intracellulaire des œstrogènes bêta (ER $\beta$ ), qui est exprimé dans les cellules immunitaires ; une faible expression d'ER $\beta$  s'est avérée corrélée à une activité accrue de la maladie dans les maladies auto-immunes telles que le LES et les MII.
- Une étude récente de Dupuis et al a révélé que la silibinine régula à la hausse l'expression d'ER $\beta$ , entraînant une réduction des niveaux d'IL-17 et de TNF $\alpha$  chez les patients atteints de PR, peut-être par l'apoptose induite des cellules

# ENSUITE EN FONCTION DES MAI , CHOISIR LE PIANTOBIOTIQUE : EX DES MICI



**PIANTO CLASSIQUE ou  
PIANTO AGRUMES**  
2 c.c /jour dans 200ml d'eau



**PIANTOBIOTIQUE  
EQUILIBRE INTESTINAL**



- Vitamine D en fonction dosage
- Omega 3 : De 1 à 1,5 g/j
- COLOSTRUM, LACTOFERRINE

# ENSUITE EN FONCTION DES MAI , CHOISIR LE PIANTOBIOTIQUE : EX DE LA PR



**PIANTO CLASSIQUE ou  
PIANTO AGRUMES  
2 c.c /jour dans 200ml d'eau**



**PIANTOBIOTIQUE  
ARTICULATIONS  
bambou, boswellia, cassis**



- Vitamine D en fonction dosage
- Omega 3 : De 1 à 1,5 g/j
- BOSWELLIA en gélules
- Bromelaïne

# ENSUITE EN FONCTION DES MAI , CHOISIR LE PIANTOBIOTIQUE : EX DU LED , DU PSORIASIS

## Lupus erythémateux disséminé : LED



**PIANTO CLASSIQUE** ou  
**PIANTO AGRUMES**  
2 c.c /jour dans 200ml d'eau



**PIANTOBIOTIQUE**  
**PEAU**



- Vitamine D en fonction dosage
- Omega 3 : De 1 à 1,5 g/j



**Merci pour votre écoute !**

**Vous avez des questions suite à ce webinaire ?**

N'hésitez pas à contacter Sandrine BRAZ

 06 33 39 46 63

 [sandrine.braz@pianto.com](mailto:sandrine.braz@pianto.com)

