

Micronutrition et douleur : Quand : « il n’y a rien, c’est dans votre tête!! »



Denis Riché
IEDM- Université de Poitiers.

Le contenu de cette formation professionnelle n'est pas destiné à faire office de prescription ou de conseils en vue de prévenir, soulager ou guérir des maladies. Le diagnostic et le traitement doivent toujours se faire sous la responsabilité d'un professionnel de la santé. Les formations sont composées avec le plus grand soin possible et s'appuient toujours sur les connaissances en biochimie et la recherche orthomoléculaire. L'unique objectif des formations est de fournir des informations. Il convient de souligner que les formations ne sont pas nécessairement préparées par des médecins agréés. Les données qui y sont contenues sont réputées correctes au moment de leur publication. Il se peut toutefois qu'elles ne satisfassent plus à l'état de la science au fil du temps. Au sujet de ces informations, aucune garantie ou déclaration, qu'elle soit expresse ou implicite, n'est donnée quant à leur précision, leur efficacité, leur applicabilité ou leur exhaustivité. Toute responsabilité par rapport aux données et aux informations est exclue.

Ensuite, Energetica Natura n'est pas responsable des allégations sur la santé, la nutrition et/ou la limitation des risques de maladie émises par rapport aux denrées alimentaires du fait que, dans cette formation ou le matériel de formation, elle ne fait aucune communication commerciale ou n'en diffuse par ce biais, le tout conformément au règlement (CE) n° 1924/2006 du 20 décembre 2006.

Le contenu de cette publication est protégé par des droits de propriété intellectuelle, notamment le droit d'auteur et le droit de reproduction, et ces droits sont réservés par et sont la propriété ou la licence d'Energetica Natura. La formation ne peut être utilisée qu'à des fins personnelles conformément à la loi belge du 30/06/1994 relative au droit d'auteur et aux droits voisins ainsi qu'à la loi néerlandaise sur le droit d'auteur et la loi néerlandaise sur les droits voisins. Aucune partie de cette édition ne peut être reproduite, sauvegardée dans une banque de données informatisée ni publiée, sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soient, électronique, mécanique, à l'aide de photocopies ou d'enregistrements d'une tout autre façon, sans la permission écrite préalable d'Energetica Natura.

© 2021 Energetica Natura B.V., Afrikaweg 14, 4561 PA Hulst (KvK 21015008)

Vous offert par:

ENERGETICA
Natura®

- Reconnu par plus de 10.000 médecins et thérapeutes au Benelux, en France et en Allemagne
- Entreprise familiale de plus de 60 collaborateurs motivés

Distributeur
exclusif

6 marques de premier plan

ENERGETICA
Natura®



ENERGETICA
Natura®

BIOCCEAN*
SCIENCE & NUTRITION

SYMBIO
PHARM

NATURAL-IMMUNOGENICS CORP.
The Leader in Colloidal Technology™

MG
laboratori



250

Produits uniques
pour différents groupes
cibles



Plus de
25 ans
d'expérience
pratique



5 pays
Benelux, France &
Allemagne

Plan

- Rappels physiologiques sur la douleur
- Hyperperméabilité intestinale et douleur
- Douleur liée aux maladies auto-immunes
- Douleur liée à l'endométriose
- Alimentation, complémentation et modulation de la douleur.

Physiologie de la DOULEUR

1. Définitions et généralités

1.1. La nociception

La nociception est le terme utilisé pour désigner le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur. La nociception correspond donc à l'ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, percevoir et de réagir à des stimulations internes et externes potentiellement nocives pour l'organisme.

1.2. La douleur

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion » (International Association for the Study of Pain; Merskey, 1979).

L'idée que la douleur puisse exister sans lésion n'est pas envisagée dans cette définition.

Définition...

1.2.1. Il est classique de distinguer dans la notion de douleur 3 niveaux distincts

La composante sensori-discriminative, liée à la capacité d'analyser la nature, la localisation, la durée, l'intensité de la stimulation douloureuse. Cet aspect met en jeu des voies sensibles relativement spécifiques.

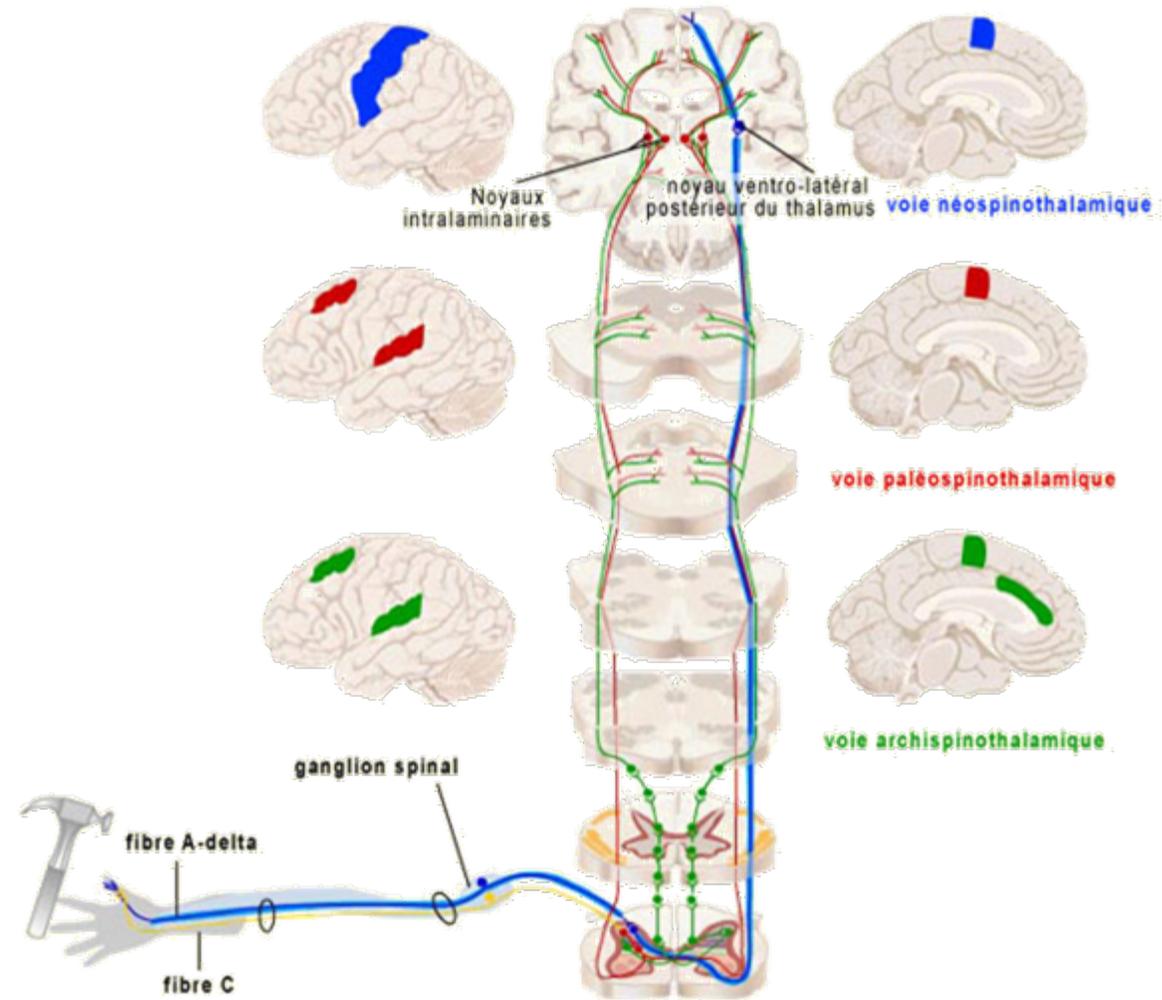
La composante affectivo-émotionnelle et comportementale, qui confère à cette sensibilité son caractère désagréable. Toute douleur s'accompagne d'un retentissement touchant l'affectivité et l'émotion (angoisse, anxiété, dépression) et provoque des modifications comportementales (réactions d'attention, d'anticipation, de fuites...). La diffusion de l'information douloureuse dans des régions corticales notamment préfrontales et limbiques en est responsable.

La composante cognitive qui regroupe les processus mentaux participant au traitement des nombreuses informations de l'expérience algique : signification de la douleur perçue, contexte situationnel, référence aux expériences passées...

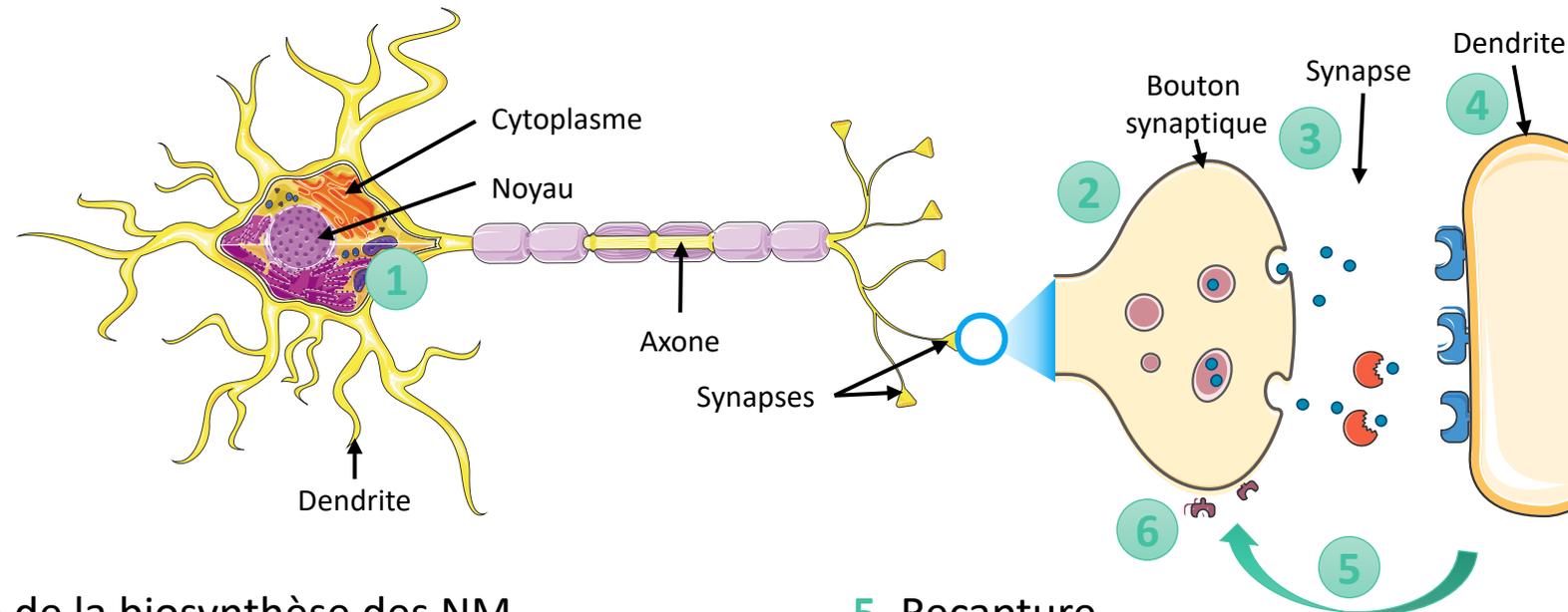
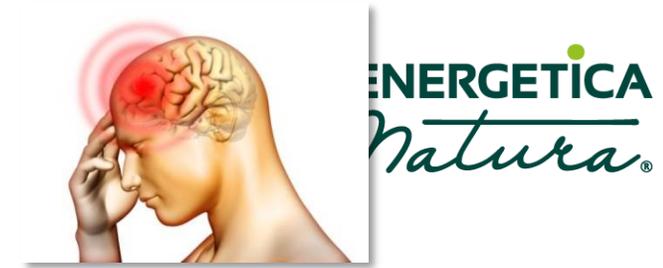
Comment ça marche?

1. Un facteur stimule un récepteur sensoriel
2. Celui-ci libère une molécule vers un neurone
3. Le second neurone envoie le message vers le cortex
4. Le cortex « intègre » l'information dans ces « centres » spécialisés.

Les voies de la douleur



Le neurone



1. Étape de la biosynthèse des NM
2. Stockage et libération
3. Activité synaptique
4. Récepteurs post-synaptiques

5. Recapture
6. Les enzymes MAO

Les messagers de la douleur...

Le **Glutamate** est un acide aminé excitateur contenu dans les fibres afférentes primaires (myélinisées ou non), les interneurones intrinsèques et les neurones se projetant au niveau supraspinal. Ses récepteurs sont de type N-méthyl D aspartate (**NMDA**) ou **non-NMDA**.

Le sous-type NMDA a un rôle essentiel dans les douleurs chroniques par amplification du stimulus au niveau médullaire et thalamique lors d'une stimulation prolongée douloureuse.

La **Substance P** est un peptide de la classe des tachykinines contenu dans les fibres afférentes primaires, les interneurones intrinsèques et les fibres descendantes.

La substance P agit au niveau d'un récepteur spécifique, le récepteur à la neurokine 1 (NK-1), situé en postsynaptique (i.e. au niveau du 2e neurone).

Au niveau du relais, le **GABA** et les **enképhalines** ont des effets antalgiques.

D'autres messagers « annexes » viennent tempérer et moduler l'information.

Béta-endorphines et intensité douloureuse

	Serum beta endorphin (pg/ml)	Serum beta endorphin (pg/ml)
<i>Intensité douleur</i>	fibromyalgies	polyarthrite
<i>faible</i>	75,6 ± 12,3	70,4 ± 14,5
<i>modérée</i>	77,9 ± 23,6	74,8 ± 16,7
<i>sévère</i>	88,2 ± 37,6	69 ± 21,3
<i>Tous patients</i>	80,6 ± 28,1	72,6 ± 17,5

Yunus et al J. Rheumatol 1986

Comment ça marche ? Synthèse...

- Les divers types d'information font appel à des neurones spécifiques et utilisent des messagers spécifiques.
- Quelques messagers annexes, modulateurs ou activateurs, amplifient ou freinent le message principal.
- La modulation « anormale » de la douleur vient de biais dans ces processus. Mais comment?



Plan

- Rappels physiologiques sur la douleur
- **Hyperperméabilité intestinale et douleur**
- Douleur liée aux maladies auto-immunes
- Douleur liée à l'endométriose
- Alimentation, complémentation et modulation de la douleur.

Quel lien entre dysbiose et douleur?

Bowel dysfunction and irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients.

Sivri A, Cindas A, Dincer F, Sivri B.

Clin Rheumatol 1996 May; 15(3):283-6, Clin Rheumatol. 1996 May; 15(3):233

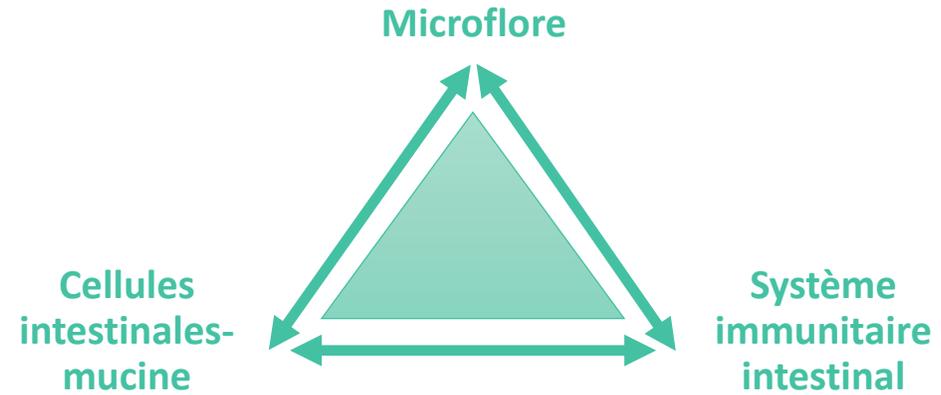
In conclusion, we found that patients with fibromyalgia have a high prevalence of gastrointestinal complaints **confirming the results indicating that fibromyalgia and irritable bowel syndrome frequently coexist.** This may suggest a common pathogenic mechanism for both conditions.

Mise en évidence de l'HPI...

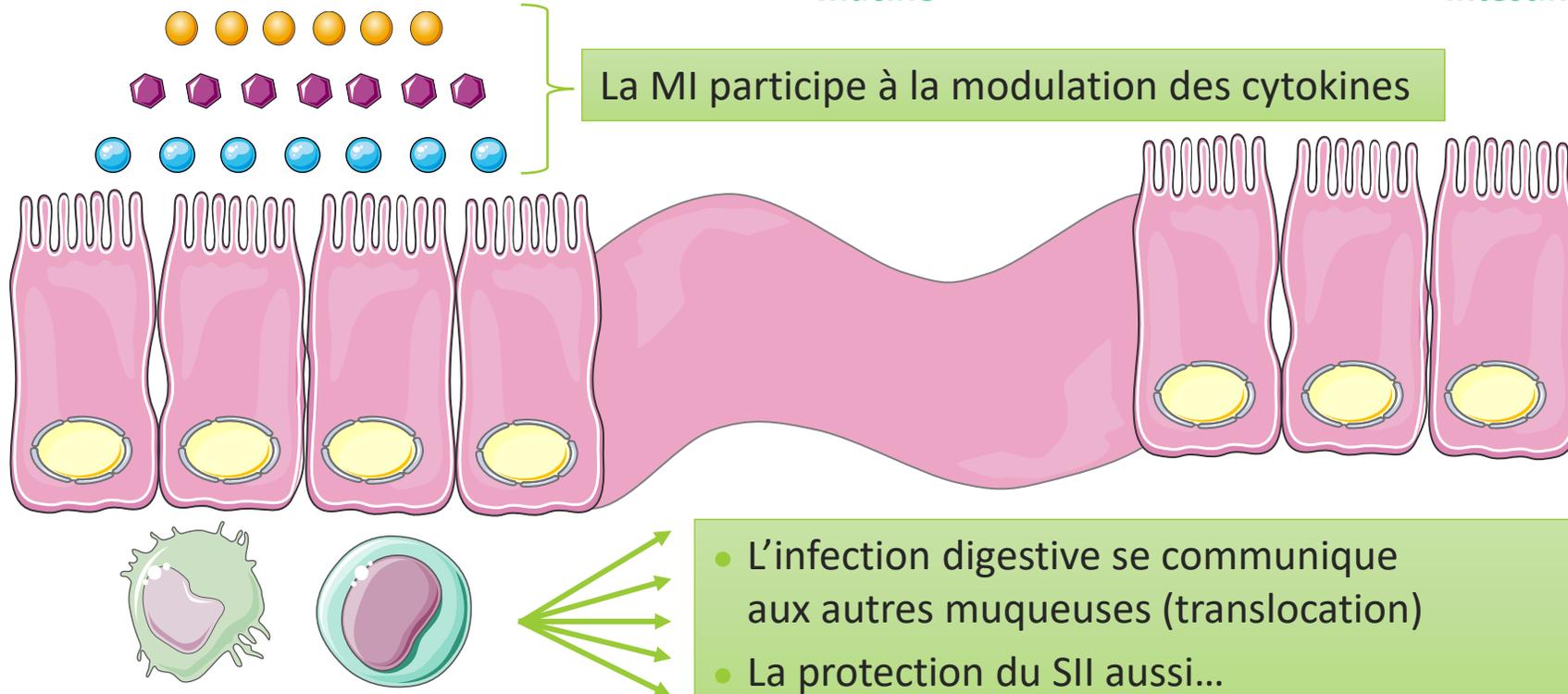
- « *Altered intestinal permeability (HP) in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome* ».
(Goebel & Coll- 2008- Rheumatology, 47 (8) ; 1223-7)
- **Résultats** : HP : 1/57 (contrôle)
13/44 (FM) et 15/17 (douleur).

L'écosystème intestinal, un acteur clé dans la régulation du système immunitaire

80% des cellules immuno-compétentes proviennent de l'intestin

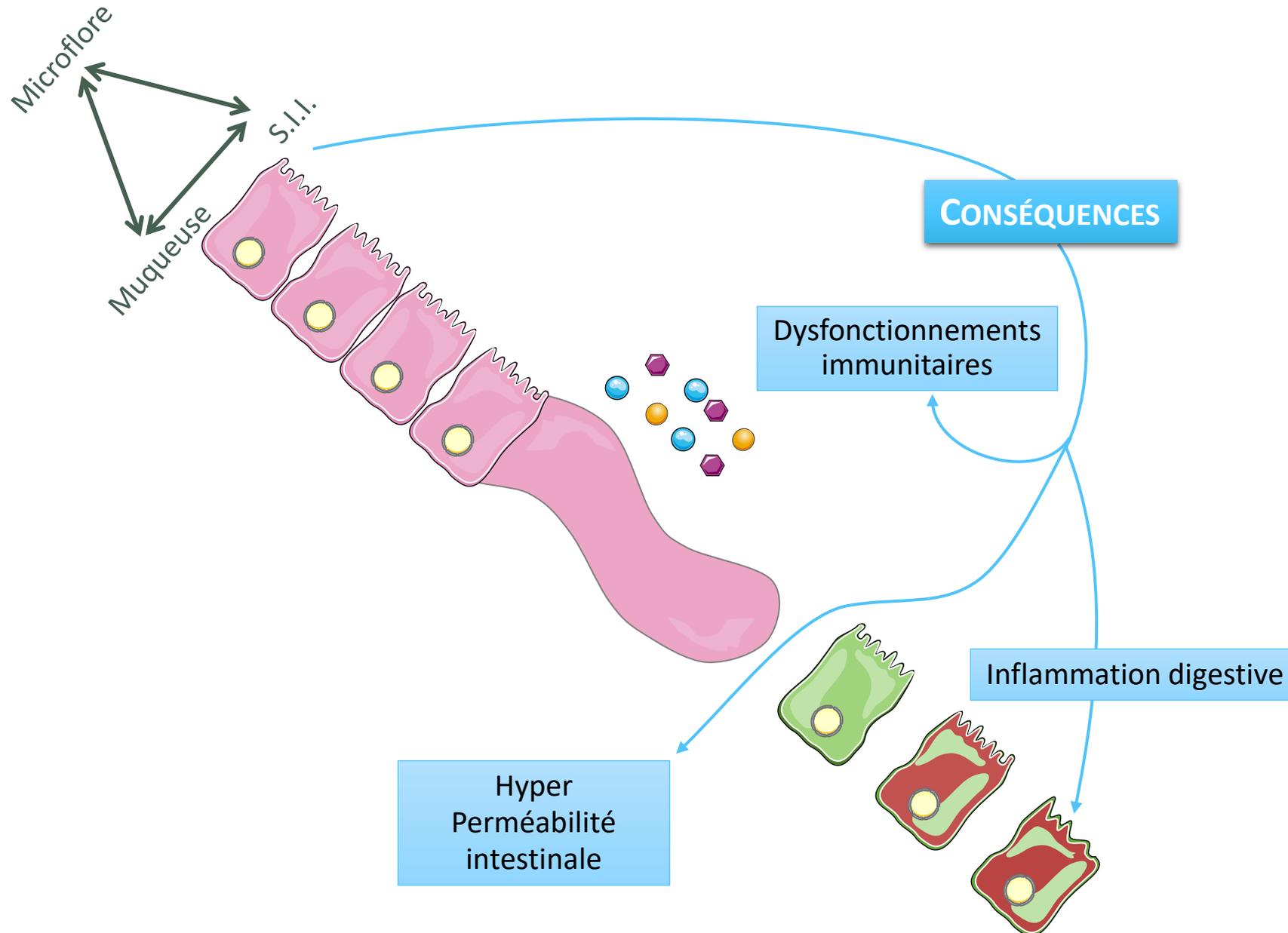


La MI participe à la modulation des cytokines

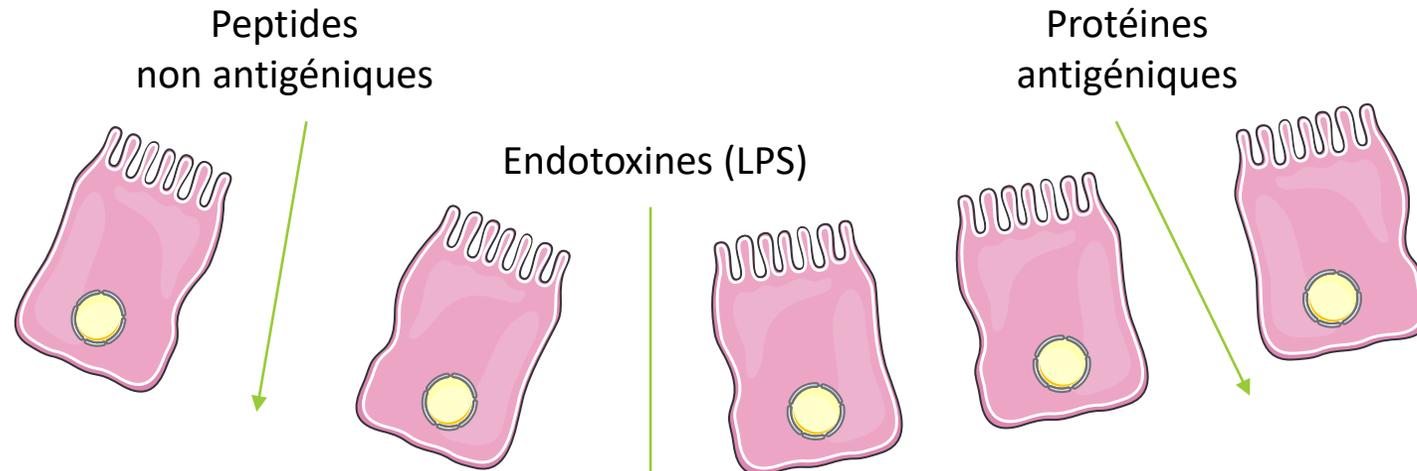


- L'infection digestive se communique aux autres muqueuses (translocation)
- La protection du SII aussi...

Les conséquences du déséquilibre de l'écosystème intestinal



Symptomatologies extra-digestives liées aux protéines, aux endotoxines et aux peptides



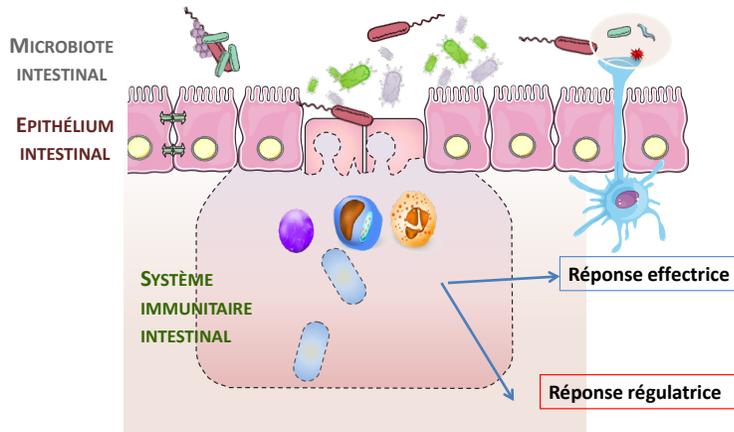
	Récepteurs cellulaires	Cellules somatiques
Organes	Tendon, muscle, neurone, ovaire, intestin	Pas de prédisposition / Prédisposition épigénétique
Symptomatologies	<p>Immunology The journal of cell, molecular, systems and integrative immunology</p> <p>IMMUNOLOGY ORIGINAL ARTICLE</p> <p>VGX-1027 modulates genes involved in lipopolysaccharide-induced Toll-like receptor 4 activation and in a murine model of systemic lupus erythematosus</p> <p>Paolo Fagone,¹ Karupiah Muthumani,² Katia Mangano,¹ Costanzo Mancro,³ Rita Luján</p> <p>Summary VGX-1027 [(S,R)-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazole acetic acid] is a small</p>	<p>des AG ssance par CD4 ; auto-immunes si ie</p>

**Pertes de connaissance, choc septique, insuffisance rénale...
Auto-immunité...**

Comment le microbiote gouverne notre cerveau

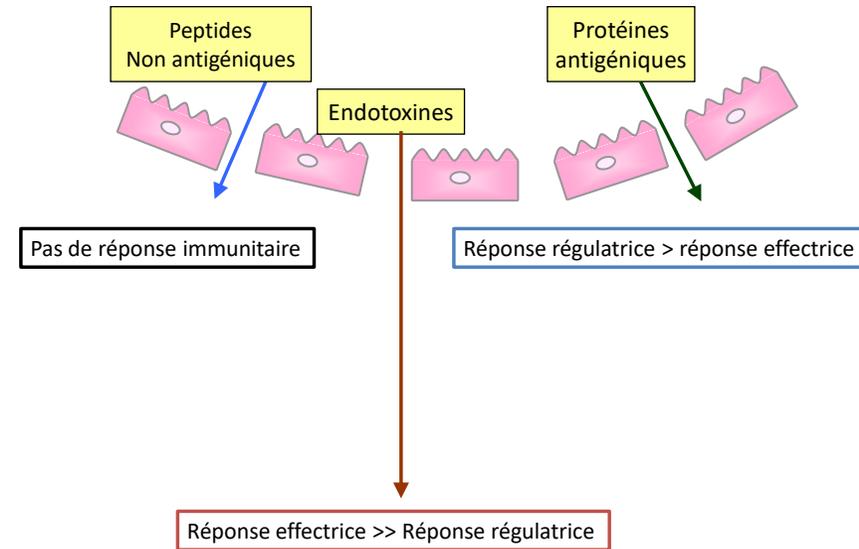


LE CERVEAU, UN DEUXIEME INTESTIN



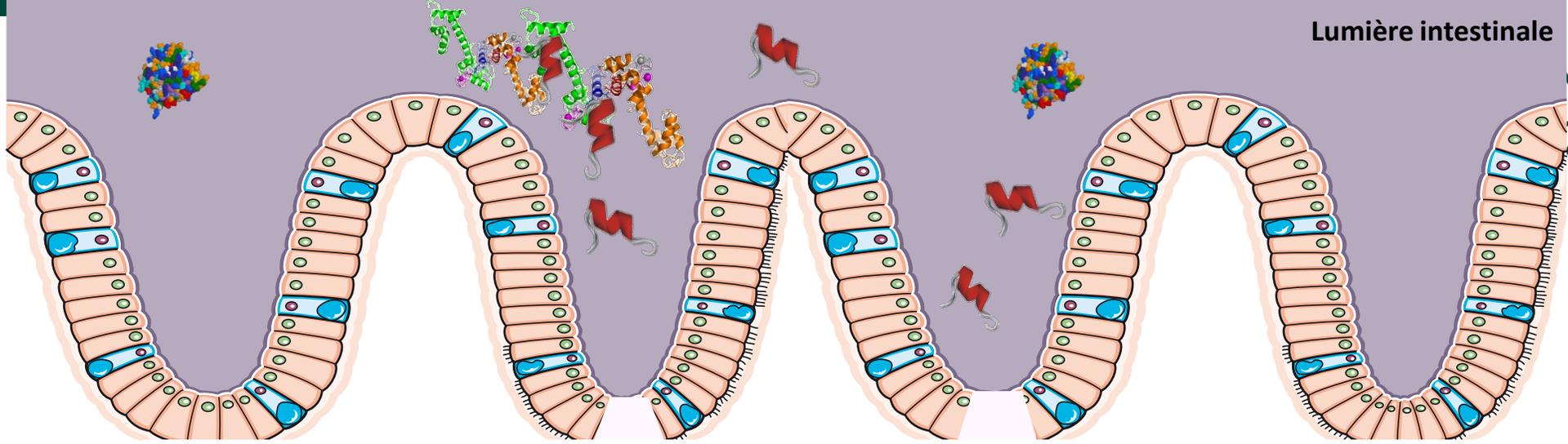
5

Réponse immunitaire avec perméabilité physiologique



Réponse immunitaire avec hyperperméabilité intestinale

L'adaptation immunitaire aux antigènes intestinaux



npj | Schizophrenia

www.nature.com/npjshz
All rights reserved 2334-265X/16

ARTICLE OPEN

Candida albicans exposures, sex specificity and cognitive deficits in schizophrenia and bipolar disorder

Emily G Severance¹, Kristin L Gressitt¹, Catherine R Stallings², Emily Katsafanas², Lucy A Schweinfurth², Christina L Savage², Maria B Adamos², Kevin M Sweeney², Andrea E Origoni², Sunil Khushalani², F Markus Leweke³, Faith B Dickerson² and Robert H Yolken¹

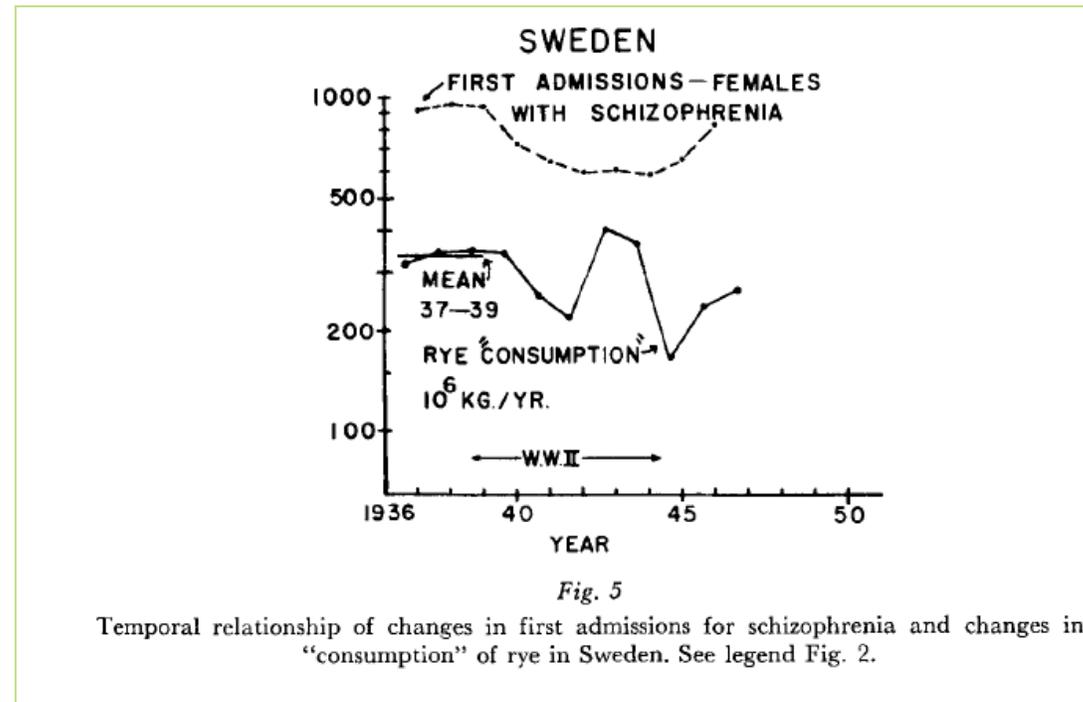
Oreille int:



Schizophrenie...
Troubles de
l'apprentissage

Dysbiose et pathologies extradiigestives...

- Depuis quand envisage-t-on un « dysfonctionnement intestinal » comme étant à l'origine d'un trouble ou d'une pathologie extradiigestifs?
- Dans le domaine de la psychiatrie et de la neurologie... Depuis 1966 !



Dysbiose, peptides et psychiatrie...

Peptides' role in autism with emphasis on exorphins

Karl L. Reichelt, MD, PhD^{1*}, Dag Tveiten, Bioengineer², Anne-Mari Knivsberg, PhD³ and Gunnar Brønstad, MD, PhD⁴

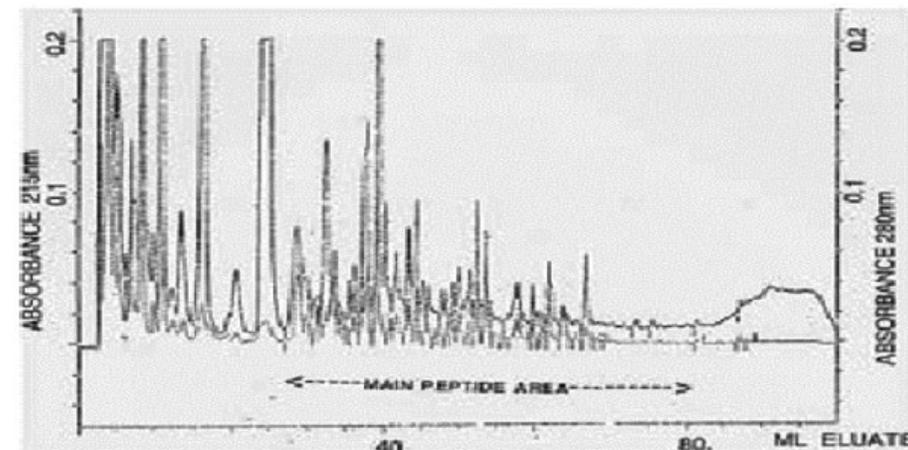


Fig. 2. The HPLC pattern of a boy with infantile autism.

De la dysbiose à la psychiatrie.....



Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity

Sophie Le
Karen Wi
and Nath

*Departmen

RESEARCH ARTICLE

Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa

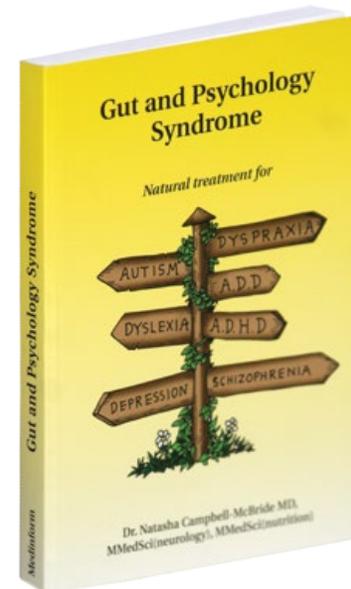
Chihiro Morita¹, Hirokazu Tsuji², Tomokazu Hata¹, Motoharu Gondo¹, Shu Takakura¹, Keisuke Kawai¹, Kazufumi Yoshihara¹, Kiyohito Ogata², Koji Nomoto², Kouji Miyazaki², Nobuyuki Sudo^{1*}

g

Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology

Susan C. Kleiman, BSFS¹, Hunna J. Watson, PhD^{2,3,4,5}, Emily C. Bulik-Sullivan⁶, Eun Young Huh, MS⁷, Lisa M. Tarantino, PhD², Cynthia M. Bulik, PhD^{1,2,8}, and Ian M. Carroll, PhD⁷

¹Department of Nutrition, the University of North Carolina at Chapel Hill, United States



Gluten sensitivity

Marios Hadjivassiliou, David S Sar

- Gluten sensitivity is a systemic abnormal immunological response to gluten-sensitive enteropathy
- neurological manifestation until 30 years later that is accepted. In this Personal

Neurological presentations	n
Ataxia (6 patients with myoclonus, 2 with palatal tremor)	184 (67)
Peripheral neuropathy	174 (46)
Sensorimotor axonal neuropathy	125
Mononeuropathy multiplex	19
Sensory neuronopathy	14
Small fibre neuropathy	8
Motor neuropathy	8

DENIS RICHE

“ Comment le microbiote gouverne notre cerveau

Le cerveau, un deuxième intestin

	62 (36)
	18 (10)
	6 (2)
	6 (2)
	3 (2)
	1 (1)
ns	1 (0)

group that had enteropathy on biopsy is shown than one type of neurological presentation.

ons of 424 patients with gluten neurological dysfunction and were neurology clinic, in Sheffield, UK, from

Dysbiose et pathologies extradiigestives...

- Dans le domaine de la diabétologie et des maladies cardio-vasculaires... Depuis 2007!

Obes (2008) 3: 141-145
© Springer 2008
DOI 10.1007/s11690-008-0136-2

DOSSIER THÉMATIQUE / THEMATIC FILE

Les 10^{es} Entretiens de nutrition, institut Pasteur de Lille
L'obésité, une maladie nutritionnelle ?

La flore intestinale : un outsider imprévu*

N.-M. Delzenne, P.-D. Cani

Dysbiose et pathologies extra-digestives...

- Dans le domaine de la rhumatologie... Hormis les travaux de Jean Seignalet, Depuis le début des années 2010... et de manière orthodoxe depuis... 2018!



Submit a Manuscript: <http://www.f6publishing.com>

World J Gastroenterol 2018 April 14; 24(14): 1521-1530

DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1521

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

MINIREVIEWS

Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm

Les « faux » messagers de la douleur



Bulletin of Experimental Biology and Medicine, № 2, 1998 BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY

131

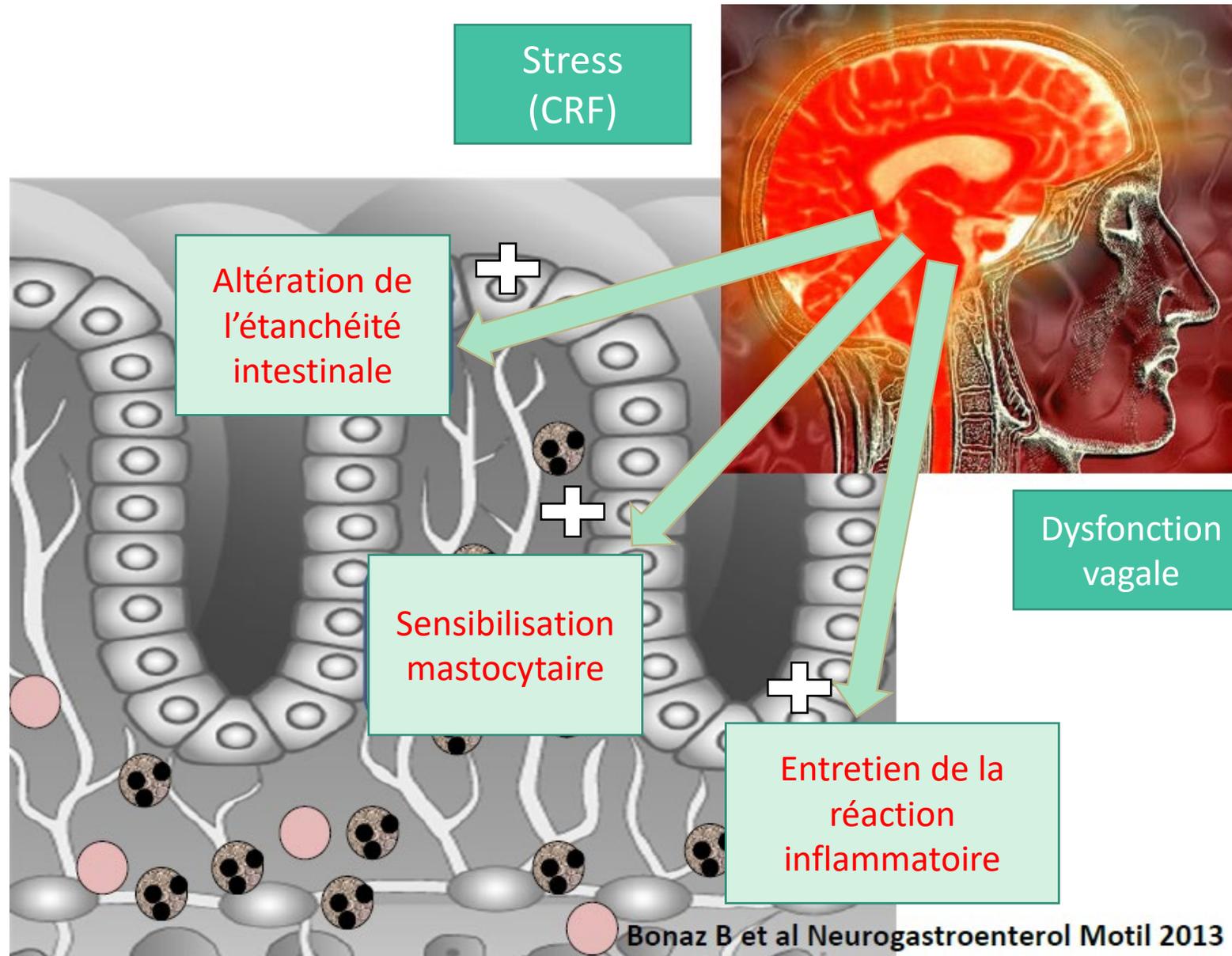
Comparative Analysis of Neurotropic Activity of Exorphines, Derivatives of Dietary Proteins

**V. A. Dubynin, L. S. Asmakova, N. Yu. Sokhanenkova,
Zh. D. Bepalova, V. N. Nezavibat'ko, A. A. Kamenskii**

Translated from *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*, Vol. 125, No. 2, pp. 153-157, February, 1998
Original article submitted December 26, 1996

The effects of wheat gluten fragments, hemoglobin, and milk β -caseins (exorphine C, hemorphine-6, and β -casomorphine-7) on nociceptive sensitivity and behavior were studied in albino rats. Hemorphine-6 and exorphine C induced hyperalgesia and increased anxiety; β -casomorphine-7 decreased anxiety and nociceptive sensitivity. All peptides partially decreased motor activity and the orientative-exploring reaction. In contrast to β -casomorphine-7, exorphine C and hemorphine-6 did not exhibit neurotropic activity intrinsic to opioids and can be characterized as functional antagonists of endogenous opioid peptides.

Le rôle aggravant du stress sur l'HPI...

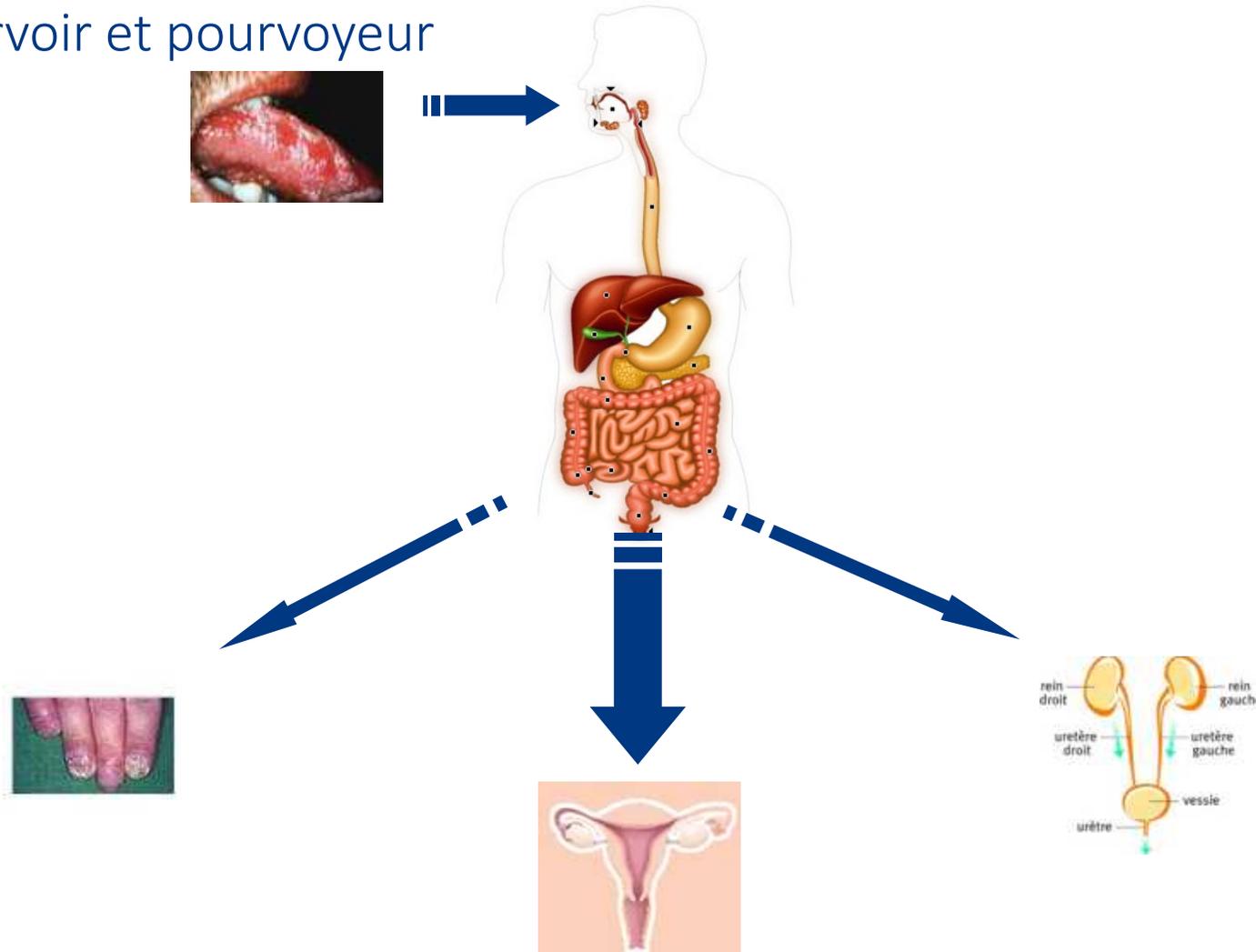


Le modèle de la « fibromyalgie »

- Hypothèse de départ :
 - Un problème d'hyperperméabilité pourrait intervenir
 - Des protéines et des peptides occasionneraient des troubles à distance
 - Amplification par émission de toxines et/ou de cytokines...
 - Dans un contexte de dysfonctionnement immunitaire associé à un « *super antigène* ».

Le candida : sa localisation...

Réservoir et pourvoyeur



Chronic Intestinal Candidiasis as a Possible Etiological Factor in the Chronic Fatigue Syndrome

R. E. CATER II

- Implication dans le syndrome de fatigue chronique
 - 43% des cas de Crohn
 - Plus de 50% des cas de maladies auto-immunes et de fibromyalgie

**FORTE RESPONSABILITE DANS LES PROBLEMES
D'HYPERPERMEABILITE DU GRELE...**

Les pistes de l'HPI...

- La candidose chronique
 - L'épidémiologie confirme cette prépondérance du Candida Albicans au sein des populations de sujets FM
 - EVENGÅRD B, GRÄNS H (2007) : Scand. J. Gastroenterol., 42 (12): 1514-5.
 - HOBDAY RA, THOMAS S (2008) : J Hum Nutr Diet.
 - BRUNET GL, COZON G & Coll (1997) : Allerg.Immunol., 29 (6) : 160-4).

Et ce Candida contribue à expliquer une partie du tableau clinique complexe...

Candidose et immunité

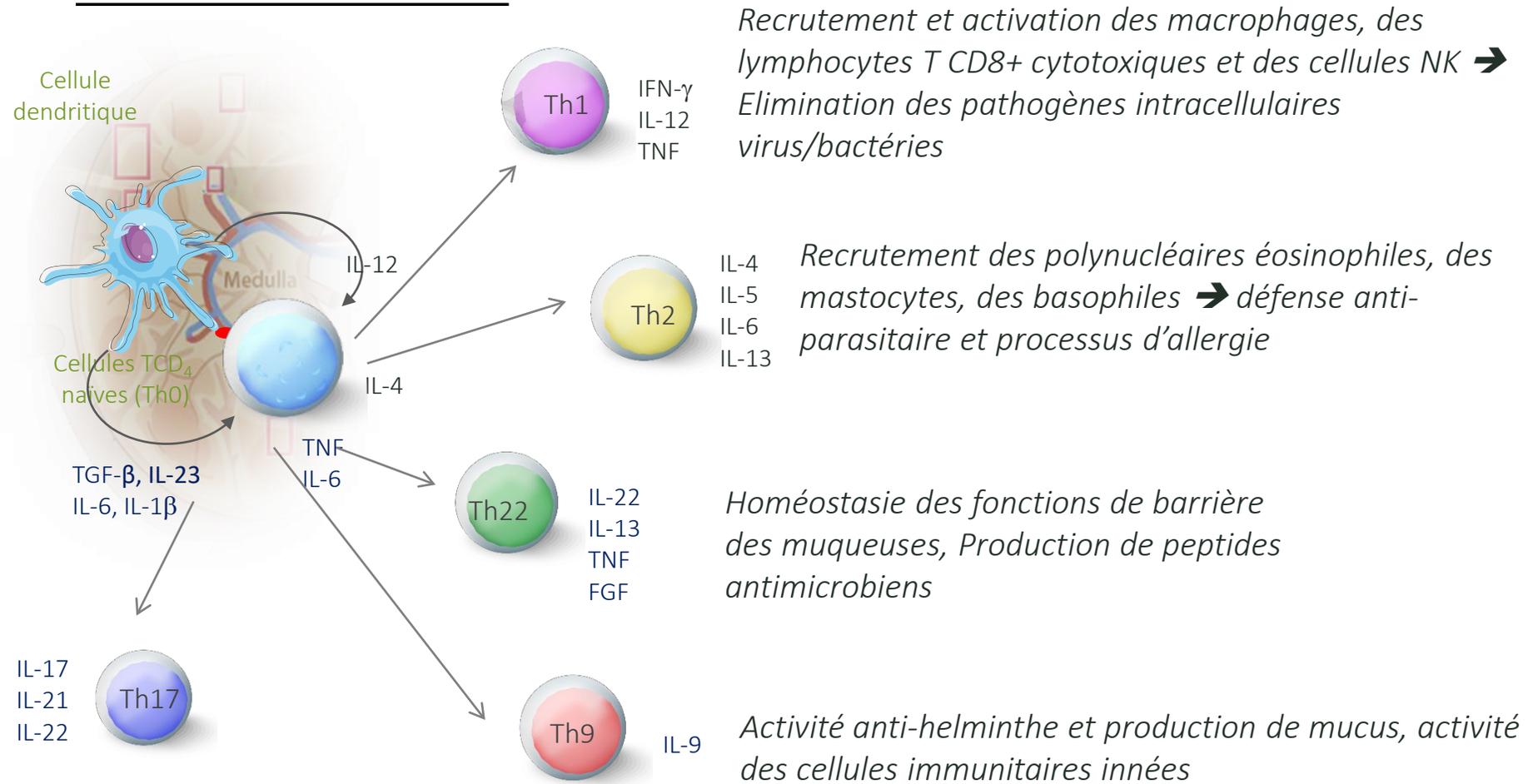
- La suppression de la réponse des lymphocytes T a été décrite par le 1^{er} médecin à avoir évoqué le « syndrome de candidose intestinale chronique »

(Truss CO- 1981- J. Orthomol. Psych., 10 : 228-38)

- Les macrophages des patientes présentant des candidoses vaginales chroniques produisent des PGE2 et suppriment la production de l'IL-1.

Le système immunitaire intestinal: compartiment effecteur

- Les cellules T effectrices



Recrutement des neutrophiles, +/- monocytes → Elimination des pathogènes extracellulaires : bactéries et levures

Candidose et immunité

- Les PGE2 stimulent l'activité des T suppresseurs, qui eux-mêmes inhibent la production d'IL-2.
- En conséquence, les macrophages de ces patients suppriment leur propre prolifération et la prolifération lymphocytaire en réponse au Candida.

(Chouaib S, Chatenoud L & Coll. 1984- J. Immunol. 132 : 1851-6)

Candidose et immunité

- On note aussi une augmentation des IgE totaux en réponse au Candida, ce qui peut correspondre une hypersensibilité au Candida.
- La libération d'histamine augmente alors, et elle stimule la production de PGE2 par les macrophages, ce qui renforce l'immuno-dépression et réprime la synthèse de l'IL-2

(Matloff S, Kiselis I & Coll (1983) : J. Allergy Clin. Immunol., 72 : 359-64)

Candidose et immunité

- Sur le plan immunitaire et clinique, cela a plusieurs conséquences :
 - Réactivations virales (herpès), liée la dépression de l'activité des CD4, CD8C et des NK.
 - Manifestations allergiques tardives.
 - Terrain auto-immun (thyroïdite, Goujerot, psoriasis)
 - Les cytokines et « toxines » libérées en réponse la candidose participent au syndrome de fatigue chronique.

Candidose intestinale : Pathogénie

- Le candida sécrète au moins 35 toxines connues :
 - Qui perturbent le fonctionnement cérébral
 - Qui perturbent le système immunitaire
 - Qui perturbent tous les autres systèmes de l'organisme
 - **Cela signifie qu'il existe trois types de messagers possibles de la douleur dans ce contexte : les « exorphines », les « toxines » du Candida et les prostaglandines...**

Implication du candida

Case Report

Candida Septic Arthritis in Rheumatoid Arthritis

DAVID H. CAMPEN, RONALD L. KAUFMAN, and THOMAS D. BEARDMORE

Arthritis and Osteomyelitis Due to *Candida Albicans*: a Case Report

ONGSUK LERTRATANAKUL, G. HOWARD GLASSFORD, and HERBERT M. RUBINSTEIN

Abstract. A case of *Candida albicans* arthritis involving a knee and cuneiform bone is presented. As with other forms of candidiasis, multiple antibiotic treatment and hyperalimentation predisposed to the infection. Fourteen previously published cases are reviewed. The knee is the most common site of infection and there is a high frequency of associated osteomyelitis. Treatment with both amphotericin and 5-fluorocytosine seems to be effective. The case presented was treated successfully with a small dose of amphotericin followed by five and one-half months of 5-fluorocytosine. (*J Rheumatol* 4: 317-320, 1977)

Implication du candida

	Predisposing Factors
0.	IVs, steroids, K,P,E*
:	intra-articular steroids
6.	malnutrition, IVs, K,P
6.	meconium aspiration, steroids, A,K,N,Po
2.	prematurity, IVs, A,K uremia, transplantation, immunosuppression
	GI surgery, malnutrition, IV alimentation, A,K,Ce,P,S,Ch,G,C
	IV alimentation, P,K
	GI Surgery, IV alimentation, A,G
	GI surgery, IV alimentation, G,M multiple joint aspirations
5	prematurity, respiratory distress syndrome, indwelling lines
5	prematurity, respiratory distress syndrome, indwelling lines
5	GI surgery, indwelling lines GI surgery, IV alimentation, G,Cl,A,Kf

Arthritis and Osteomyelitis Due to *Candida Albicans*: a Case Report

YONGSUK LERTRATANAKUL, G. HOWARD GLASSFORD, and HERBERT M. RUBINSTEIN

Abstract. A case of *Candida albicans* arthritis involving a knee and

**Hypersécrétion acide dans le
contexte de la candidose**

Le D.D.M.

	0	1	2	3	
A - FATIGUE ET TROUBLES DE L'HUMEUR					
Je me sens fatigué(e)				X	Total score A = 13
J'ai des difficultés à me motiver	X				
J'ai des problèmes de sommeil				X	
J'ai des difficultés de concentration				X	
J'ai des difficultés de mémoire	X				
Je me sens anxieux(se)				X	
Je me sens angoissé(e) je me sens déprimé(e)		X			
B - TROUBLES DIGESTIFS					
Je ressens des brûlures à l'estomac			X		Total score B = 10
J'ai des reflux acides			X		
Je ressens des nausées		X			
J'ai des diarrhées				X	
Je suis constipé(e)			X		
Je présente des alternances diarrhée/constipation			X		
J'ai des ballonnements après manger			X		
J'ai des crises de colite	X				
C - TROUBLES OSTÉO-ARTICULAIRES ET DÉGÉNÉRATIFS					
Je ressens des douleurs au niveau du dos, du cou				X	Total score C = 6
Je souffre des articulations (poignets, coudes, épaules, chevilles, genoux, hanches)				X	
J'ai mal dans les muscles, les tendons	X				
Quand je fais du sport, je me blesse facilement	X				
J'ai une maladie rhumatismale	X				
Je souffre des yeux (cataracte, yeux secs...)	X				
D - TROUBLES INFECTIEUX					
Je présente régulièrement les troubles suivants :				X	Total score D = 9
• maux de gorge, angines, rhumes, sinusites, otites	X				
• bronchites, infections des poumons		X			
J'ai régulièrement des infections urinaires				X	
J'ai régulièrement des infections génitales	X		X		
J'ai régulièrement des infections digestives	X				
J'ai régulièrement des infections cutanées				X	
E - TROUBLES CUTANÉS					
J'ai la peau sèche	X				Total score E = 10
Je fais régulièrement de l'eczéma			X		
Je fais de l'acné				X	
J'ai souvent de l'herpès au niveau du visage	X				
Je perds mes cheveux ; ils sont ternes, cassants				X	
Mes ongles sont cassants ; ils se dédoublent			X		
F - TROUBLES CIRCULATOIRES					
J'ai les jambes lourdes				X	Total score F = 12
Je fais de l'oedème (chevilles, mains, doigts...)			X		
J'ai souvent les extrémités froides				X	
J'ai des fourmillements aux extrémités		X			
J'ai des troubles avant les règles (seins tendus, douleurs, fatigue, déprime)				X	
				X	

- Le DDM permet :
 - De sensibiliser le patient à l'impact de l'alimentation sur l'ensemble de l'organisme.
 - D'associer la plainte à d'autres troubles fonctionnels, banalisés ou oubliés.
 - De SCORER la situation à J0 et d'objectiver le suivi.

Les signes fonctionnels de la candidose : moyenne sur 310 dossiers.

A - FATIGUE ET TROUBLES DE L'HUMEUR		0	1	2	3	
Je me sens fatigué(e)					X	TOTAL SCORE A = 13
J'ai des difficultés à me motiver				X	X	
J'ai des problèmes de sommeil				X	X	
J'ai des difficultés de concentration				X	X	
J'ai des difficultés de mémoire		X			X	
Je me sens anxieux(se)				X	X	
Je me sens angoissé(e) - Je me sens déprimé(e)			X		X	
B - TROUBLES DIGESTIFS		0	1	2	3	
Je ressens des brûlures à l'estomac			X			TOTAL SCORE B = 10
J'ai des reflux acides			X			
Je ressens des nausées			X			
J'ai des diarrhées				X		
Je suis constipé(e)			X			
Je présente des alternances diarrhée/constipation			X			
J'ai des ballonnements après manger				X		
J'ai des crises de colite		X				
C - TROUBLES OSTÉO-ARTICULAIRES ET DÉGÉNÉRATIFS		0	1	2	3	
Je ressens des douleurs au niveau du dos, du cou				X		TOTAL SCORE C = 6
Je souffre des articulations (poignet, coude, épaule, cheville, genou, hanche)				X		
J'ai mal dans les muscles, les tendons		X				
Quand je fais du sport, je me blesse facilement		X				
J'ai une maladie rhumatismale		X				
Je souffre des yeux (cataracte, yeux secs...)		X				
D - TROUBLES INFECTIEUX		0	1	2	3	
Je présente régulièrement les troubles suivants :					X	TOTAL SCORE D = 9
• maux de gorge, angines, rhumes, sinusites, otites					X	
• bronchites, infections des poumons		X				
J'ai régulièrement des infections urinaires				X		
J'ai régulièrement des infections génitales				X		
J'ai régulièrement des infections digestives		X				
J'ai régulièrement des infections cutanées		X				
E - TROUBLES CUTANES		0	1	2	3	
J'ai la peau sèche		X				TOTAL SCORE E = 10
Je fais régulièrement de l'eczéma				X		
Je fais de l'acné				X		
J'ai souvent de l'herpès au niveau du visage				X		
Je perds mes cheveux ; ils sont ternes, cassants		X				
Mes ongles sont cassants ; ils se dédoublent				X		
F - TROUBLES CIRCULATOIRES		0	1	2	3	
J'ai les jambes lourdes				X		TOTAL SCORE F = 12
Je fais de l'œdème (chevilles, mains, doigts...)				X		
J'ai souvent les extrémités froides				X		
J'ai des fourmillements aux extrémités		X				
J'ai des troubles avant les règles				X		
(seins tendus, douleurs, fatigue, déprime)				X		

Comment apprécier le « terrain » ?

- Les mêmes troubles fonctionnels ont-ils le même sens chez chacun de nous ?
- Doit-on considérer que les articulations douloureuses d'un ancien sportif et celles d'un homme dont le père a souffert de S.A. s'abordent de la même manière ?
- Comment repérer les sujets « à risque » et identifier les terrains « vulnérables » ?

Comment identifier cette hyperperméabilité « néfaste » du grêle ?

(QUESTIONNAIRE DE VULNERABILITE DIGESTIVE)- Denis Riché



Antécédents Familiaux
Avez-vous un antécédent familial direct (père, mère) ou frère, sœur qui ait présenté une des affections suivantes : (cocher en cas de réponse positive)

- Allergie
- Diabète de type 1
- Maladie de Crohn
- Maladie coeliaque
- Rhumatisme inflammatoire
- Psoriasis
- Thyroïdite
- Sclérose en plaques
- Vitiligo, pelade
- Goujerot, lupus

Score A (total des cases cochées) =

Actuellement, êtes-vous sujet à l'une des perturbations suivantes

- Trouble digestif permanent
- Fatigue permanente
- Troubles de l'humeur
- Infections récidivantes
- Problèmes de peau
- Douleurs trainantes des articulations
- Migraines récidivantes
- Acouphènes, vertiges
- Dyslexie, dyscalculie, hyperactivité

Score C (total des cases cochées) =

Antécédents personnels
Avez-vous un antécédent personnel parmi (cocher si réponse positive)

- Allergie
- Intolérance au lait
- Eczéma
- Urticaire
- Asthme
- Infection digestive

Score B (total des cases cochées) =

Actuellement présentez-vous ?

- une intolérance alimentaire
- une intolérance au gluten
- un rhumatisme inflammatoire
- un diabète
- une maladie digestive
- de l'asthme
- une maladie de peau
- une thyroïdite
- une sclérose en plaques
- un vitiligo, une pelade
- Goujerot, lupus

Score D (total des cases cochées) =

Score A : **Score B :** **SCORE TOTAL :**
Score C : **Score D :**

L'intérêt clinique du « QVD »...

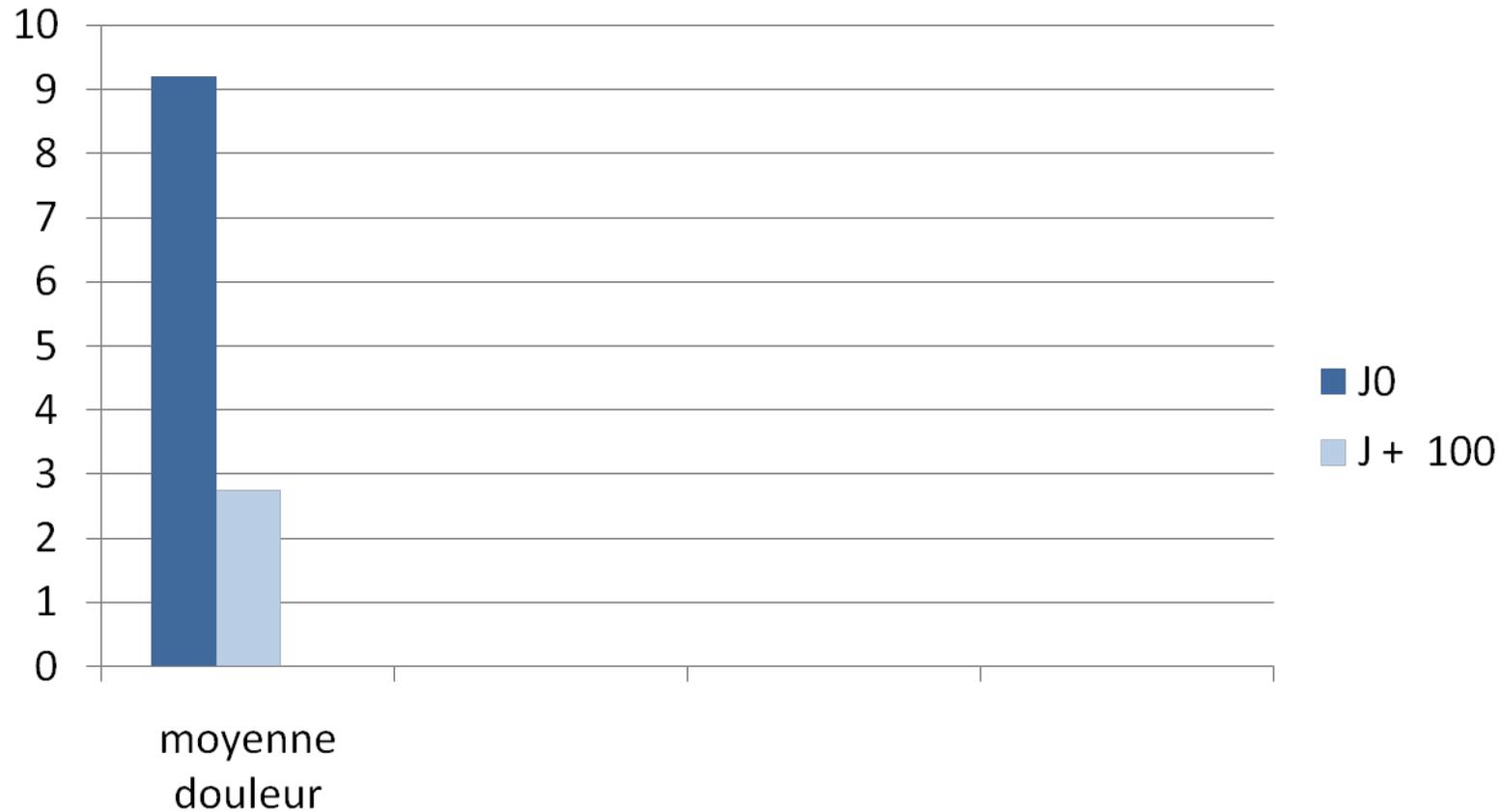
pathologie	Taille de l'échantillon	QVD (moyenne + écart-type)	Pourcentage de candidose
MICI (*)	78	7,1+/- 2,5	47%
Thyroïdite	162	8,2 +/-34,1	86%
Maladies articulaires	69	8,0+/- 3,4	47%
Sclérose en plaques	29	5,4+/- 3,6	27%
Psoriasis	81	8,4 +/- 3,5	49%
MAI diverses (**)	44	8,6 +/- 3,3	70%
Goujerot	19	8,7 +/- 3,6	69%
Lupus	9	8 +/- 2,1	67%
Vitiligo	18	7,5 +/-2,3	67%

→ Autres superantigènes...

Prise en charge

- Probiotiques anti-mycosiques
- Argent colloïdal
- Nutriments cicatrisants (curcuma, prébiotiques)
- Régime d'éviction...
 - Réévaluation des questionnaires à (J+30), (J+90)

Evolution du score de douleur



Sur 148 sujets en moyenne : on passe de $8,8 \pm 1,4$ à $2,1 \pm 1,9$ en $3,6 \pm 2,4$ mois.

Plan

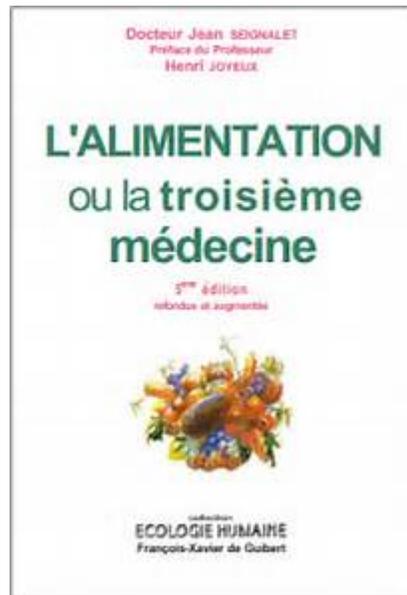
- Rappels physiologiques sur la douleur
- Hyperperméabilité intestinale et douleur
- **Douleur liée aux maladies auto-immunes**
- Douleur liée à l'endométriose
- Alimentation, complémentation et modulation de la douleur.

Définition

- La survenue d'une maladie auto-immune correspond à la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune.

Définition de l'auto-immunité pathologique.

- L'auto-immunité est physiologique mais dans le cadre de ces maladies, c'est le système de régulation de cette auto-immunité qui se montre défaillant.
- Apparaît alors une auto-immunité pathologique, auto-agressive, qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto-agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto-agressifs de forte affinité.
- Le déclenchement de ces maladies auto-immunes dépend grandement de génétiques (système HLA) et de facteurs extérieurs (super



Activation des cellules auto-réactives anergiques...

- La théorie du mimétisme moléculaire repose sur le fait que certains antigènes d'un agent infectieux viral ou bactérien peuvent partager des *épitopes* communs avec des antigènes du soi. Ainsi, certaines infections virales sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation de maladies auto-immunes.

Par exemple :

- candida et thyroïde, virus coxsackie et diabète de type 1, ou cardiopathies à streptocoques, et d'autres (sclérose en plaques et herpès...)

Facteur de déclenchement de l'auto-immunité...

Pour résumer :

- Activation des cellules auto-réactives anergiques par mimétisme moléculaire chez des sujets prédisposés « *épigénétiquement* » et dans un contexte de « *stress* » au sens large...
- Stimulation polyclonale non spécifique (présence d'un super antigène)
- Défaut des Treg.... De plus en plus fréquent... Dysbiose transgénérationnelle????

Il est possible d'intervenir sur ces différents facteurs!

Mécanismes lésionnels et maladie auto-immune

Les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes (exocytose de molécules cytotoxiques, induction de l'apoptose de la cellule cible, etc.).

Les auto-anticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes :

- cytotoxicité en présence du complément (par ex. anémies hémolytiques).
- dépôt de complexes immuns, (par ex. néphropathies glomérulaires des lupus)
- auto-anticorps interférant avec des récepteurs cellulaires (par exemple, auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine lors de la myasthénie).
- auto-anticorps interférant avec différentes structures cellulaires (par exemple, anticorps anti-phospholipides).

La douleur peut être inflammatoire... ou pas

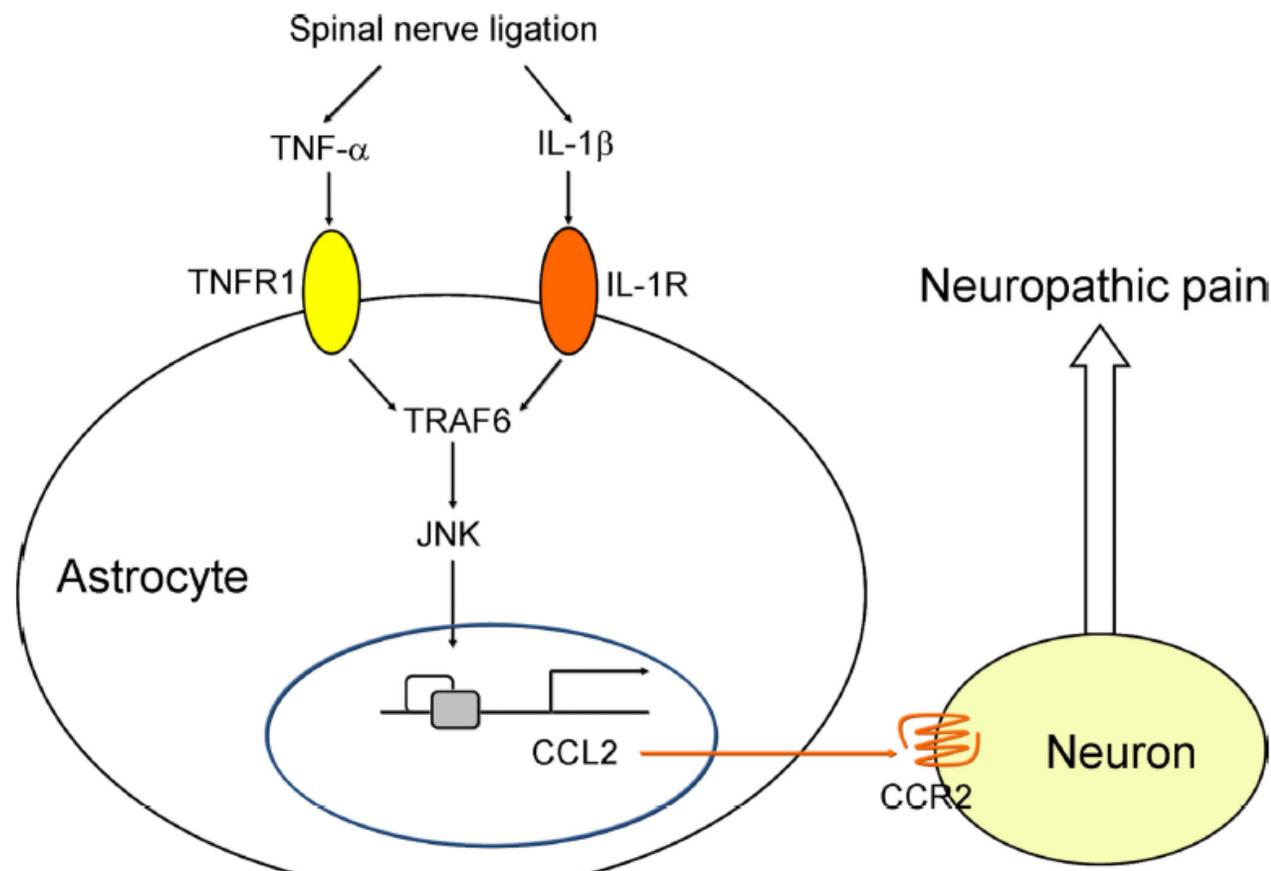
Quelle est la cause biologique de la douleur en cas d'arthrose?



Inflammation et douleur...

Lu et al.

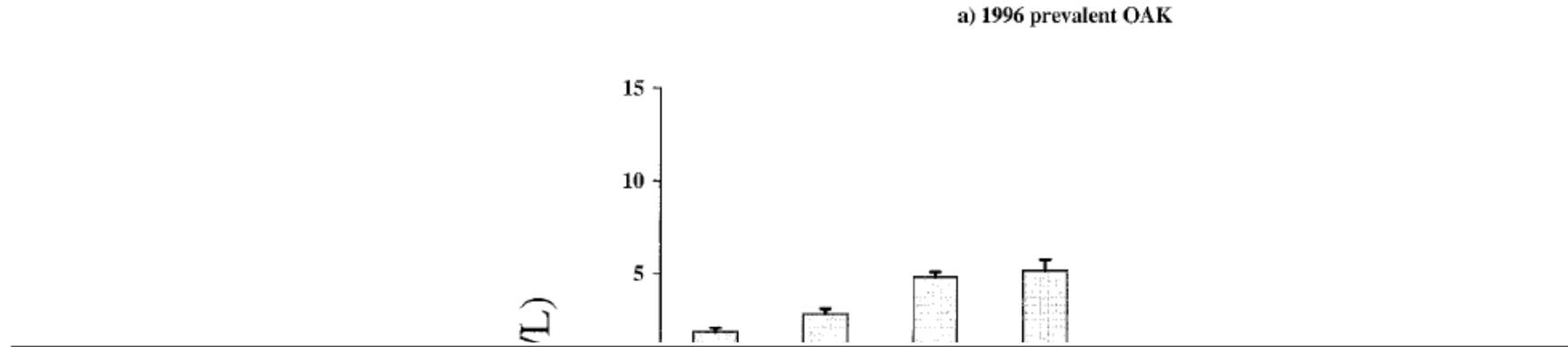
Page 29



TRAF6 upregulation in spinal astrocytes maintains neuropathic pain by integrating TNF- α and IL-1 β signaling

Ying Lu^{1,2,&}, Bao-Chun Jiang^{1,&}, De-Li Cao¹, Zhi-Jun Zhang¹, Xin Zhang¹, Ru-Rong Ji³, and Yong-Jing Gao^{1,*}

Inflammation et douleur (suite) : le cas de l'arthrose...



C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis

MaryFran Sowers*, Mary Jannausch*, Evan Stein§, David Jamadar†, Marc Hochberg‡, Laurie Lachance*

*School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, U.S.A.

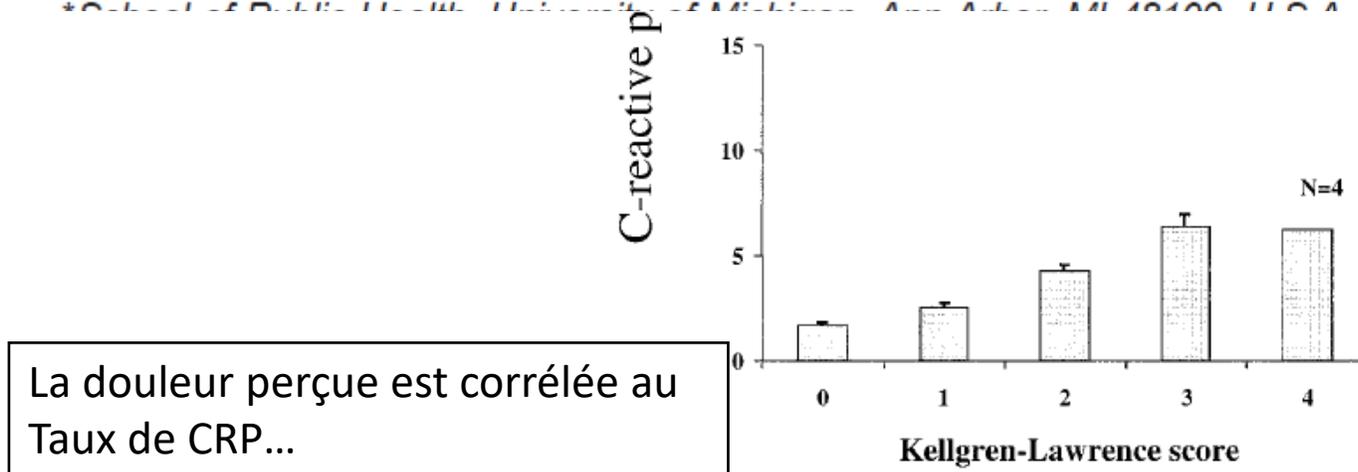
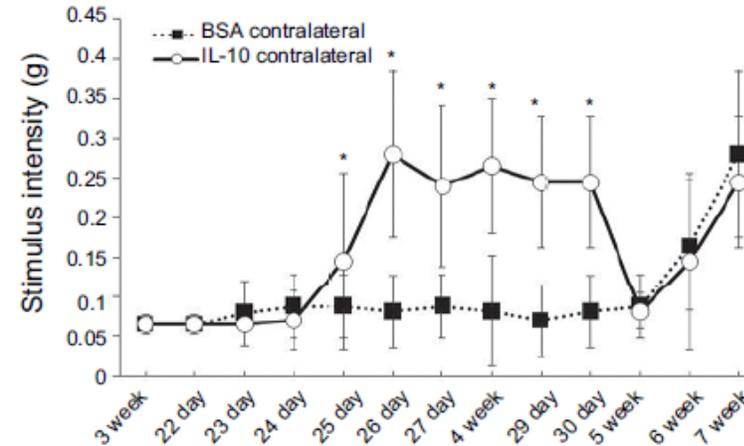
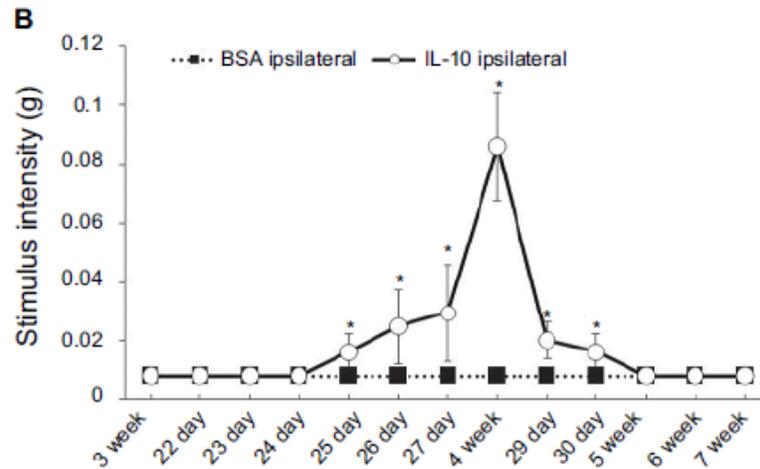


Fig. 1. (a) The association of C-RP measured in 1996 with Kellgren-Lawrence scores ascertained in 1996. (b) The 1996

IL-10 et analgésie



Anti-allodynic effect of interleukin 10 in a mouse model of complex regional pain syndrome through reduction of NK1 receptor expression of microglia in the spinal cord

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Pain Research

Le stimulus nécessaire à la perception douloureuse est plus élevé après injection d'IL-10.

Conséquences peu connues de l'endotoxinose...

Int Urol Nephrol (2017) 49:717–725
DOI 10.1007/s11255-016-1495-5



NEPHROLOGY - ORIGINAL PAPER

Relationship between plasma levels of zonulin, bacterial lipopolysaccharides, D-lactate and markers of inflammation

j

52

Eur. Cytokine Netw., Vol. 14 n° 1, March 2003, 52–59

LPS and Freund's adjuvant initiate different inflammatory circuits in experimental autoimmune thyroiditis

Diane Damotte^{1,3}, Claire Goulvestre², Jeannine Charreire², Claude Carnaud¹

¹ INSERM E-0209, Hôpital Saint-Antoine, Université Paris 6, Paris, France

² INSERM U 477, Hôpital Cochin, Université René Descartes, Paris, France

Les endotoxines

- Endotoxemia, inflammation, and atrial fibrillation- [Am J Cardiol.](#) 2007-
[Boos CJ](#), [Lip GY](#), [Jilma B](#).

A
ii

Immunology
The Journal of cells, molecules, systems and technologies

British Society for
immunology

IMMUNOLOGY ORIGINAL ARTICLE

VGX-1027 modulates genes involved in lipopolysaccharide-induced Toll-like receptor 4 activation and in a murine model of systemic lupus erythematosus

Significant Unfolded Protein Response Induction

Ling Zeng, M.D., Mary J. Lindstrom, Ph.D., and Judith A. Smith, M.D., Ph.D.

Douleurs chroniques- synthèse

- Une part des douleurs résulte de la nociception associée à un processus lésionnel.
- En cas d'HPI, une part variable provient de l'influence des peptides et de certaines toxines.
- En cas d'inflammation, une part (variable) de cette douleur est liée à cette inflammation...



Or, en rhumato ou en médecine du sport on a tendance à attribuer au processus lésionnel la responsabilité de l'intégralité de la douleur perçue.

Et à la soulager avec des anti-inflammatoires –même sans inflammation systémique...
Tout en considérant que cette douleur restera présente en raison de la permanence des lésions.

Le modèle de la fibromyalgie nous a appris qu'il n'en va pas ainsi.

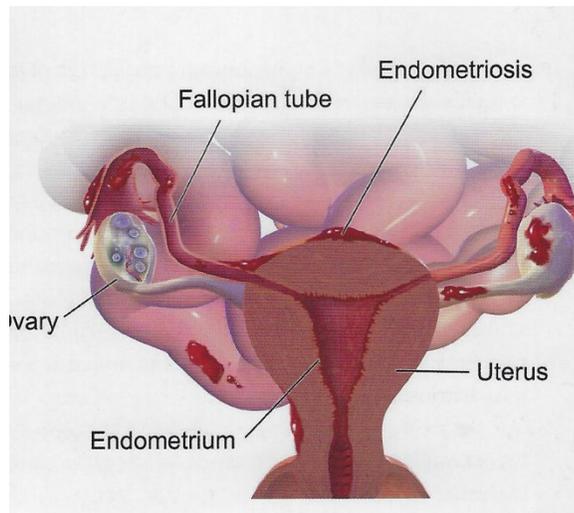
Plan

- Rappels physiologiques sur la douleur
- Hyperperméabilité intestinale et douleur
- Douleur liée aux maladies auto-immunes
- **Douleur liée à l'endométriose**
- Alimentation, complémentation et modulation de la douleur.

L'endométriose...

Endometriosis still a challenge

Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M
"Nicolae Malaxa" Clinical Hospital



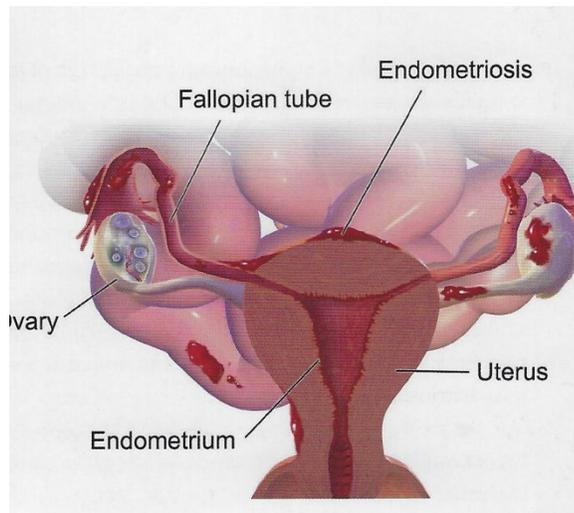
Définition :

- L'endométriose est une maladie qui présente des caractéristiques inflammatoires et se manifeste par la présence de stroma et de glandes endométriales fonctionnelles en dehors de la cavité utérine.
- Ses localisations les plus fréquentes sont les ovaires, ligaments utéro-sacrés et le cul-de-sac postérieur (Olive- 2005).

L'endométriose...

Endometriosis still a challenge

Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M
"Nicolae Malaxa" Clinical Hospital



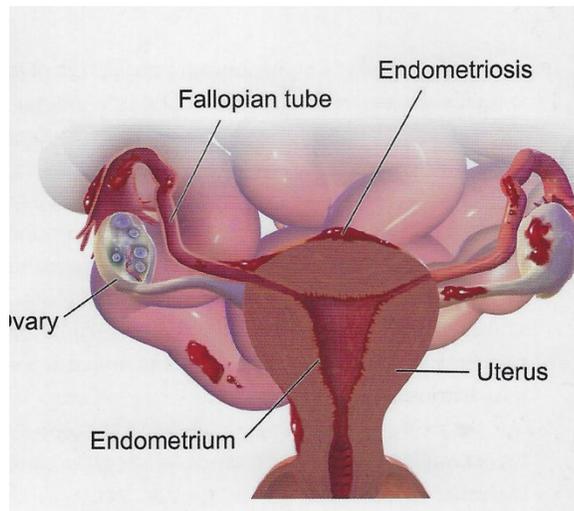
Symptomatologie :

- Disménorrhées
- Dyspareunies
- Douleurs pelviennes (pas corrélées à l'importance de l'endométriose...)
- Douleurs lombaires et abdominales
- Saignements prémenstruels
- Fatigue chronique
- Troubles digestifs
- hypofertilité

L'endométriose...

Endometriosis still a challenge

Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M
"Nicolae Malaxa" Clinical Hospital

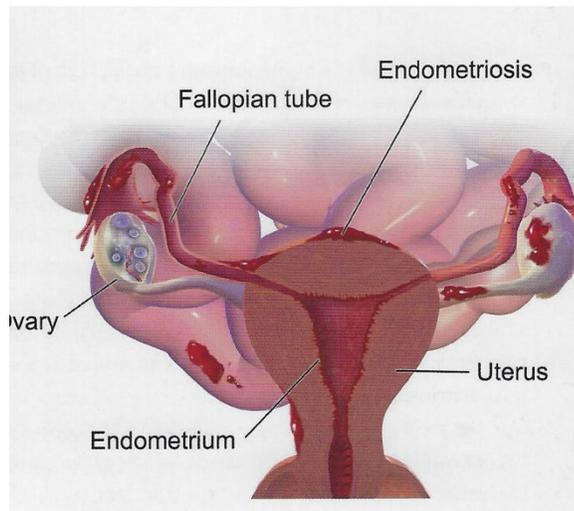


- Définition :
- L'endométriose est classée en 4 stades, de 1 (légère) à 4 (plus sévère).
- Une endométriose profonde implique qu'elle s'infiltré plus de 5 mm à l'intérieur du péritoine (Fauconnier- 2002).

L'endométriose...

Endometriosis still a challenge

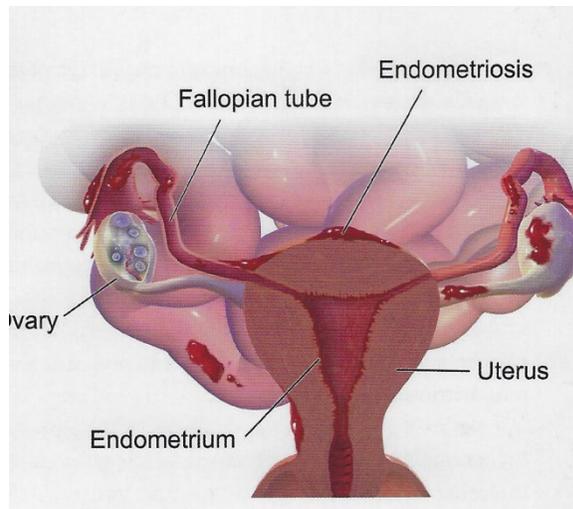
Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M
"Nicolae Malaxa" Clinical Hospital



- Concernerait 10 à 15% des femmes en âge de procréer (chiffre en progression) et jusqu'à 30% si problème de fertilité.
- Capacités néo-angiogéniques augmentées.
- Prolifération, inflammation, douleur...
- Causes mal identifiées.
- Traitements hormonaux peu efficaces.

L'endométriose

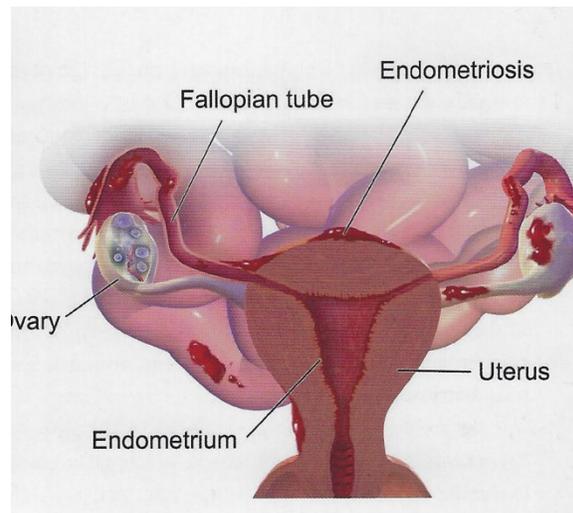
- La première piste envisagée en 1927, fut celle des « *menstruations rétrogrades* ».
- La théorie de Sampson suggérait que la maladie apparaissait en raison d'une migration rétrograde, lors des règles, de cellules endométriales viables, de facteurs de croissance et de cytokines, à travers la trompe de Fallope à l'intérieur de la cavité pelvienne.
- Elles pourraient alors proliférer au cœur des tissus voisins.



Endométriose et menstruations rétrogrades...

Arguments « pour » :

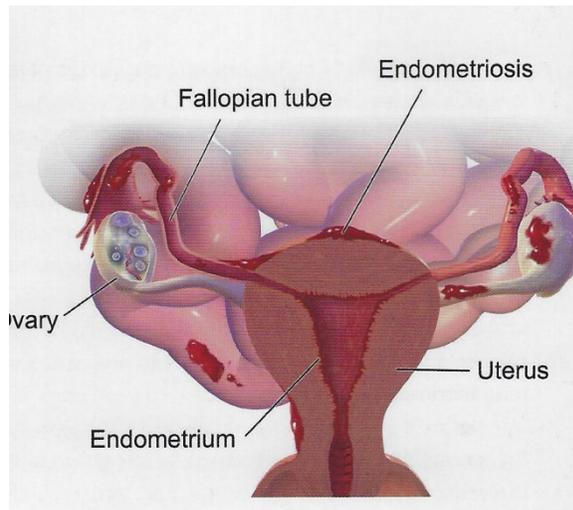
- Cette migration rétrograde est très fréquente
- Si on la provoque chez des primates, cela aboutit à l'endométriose dans 50% des cas (Braundmeier- 2009) mais...



Endométriose et menstruations rétrogrades...

Arguments « contre » :

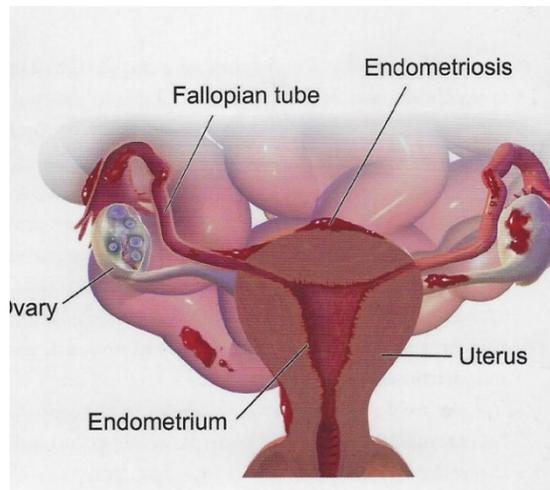
- Les menstruations rétrogrades concernent 90% des femmes... Et seulement 1/10 d'entre elles développent une endométriose.
- Et cela n'explique pas les localisations intestinales...
- D'autres facteurs sont donc nécessaires...



L'endométriose

Autres axes « classiques » de réflexion :

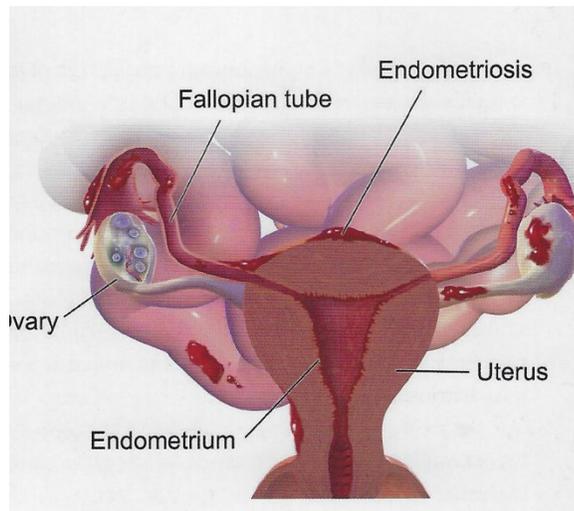
- Excès d'estrogènes
- Existence d'un déterminisme génétique.
- Anomalies immunitaires
- Habitudes de vie et facteurs environnementaux



L'endométriose...

Endometriosis still a challenge

Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M
"Nicolae Malaxa" Clinical Hospital



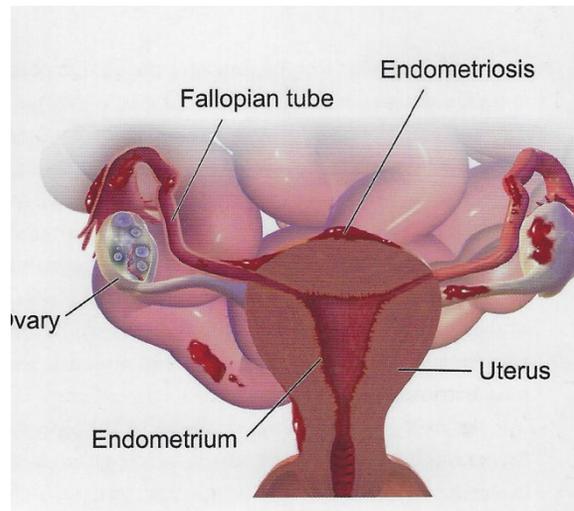
Un excès d'estrogènes est évoqué car :

- La prévalence chute chez les femmes ménopausées
- L'excès d'estrogènes stimule la formation de quantités > de PG-2... qui favorisent inflammation et douleurs (Bulun- 2009)

Endométriose et génétique

Facteurs génétiques :

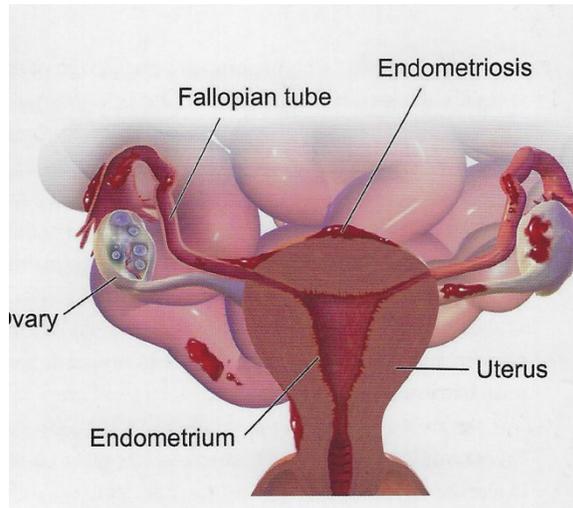
- Une étude menée sur 3096 paires de jumelles a révélé une héritabilité de 51% (Fraga- 2005)



Endométriose et immunité

Anomalies immunitaires :

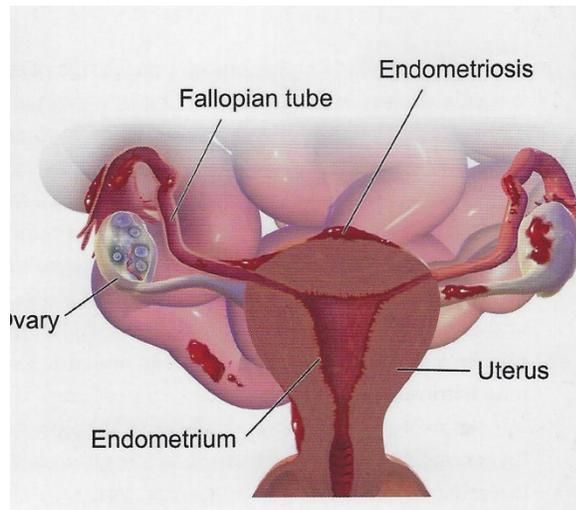
- Des auteurs évoquent des défauts dans la surveillance immunitaire, d'où ↘ clairance des débris liés aux menstruations et la persistance de tissu endométrial dans la cavité pelvienne.



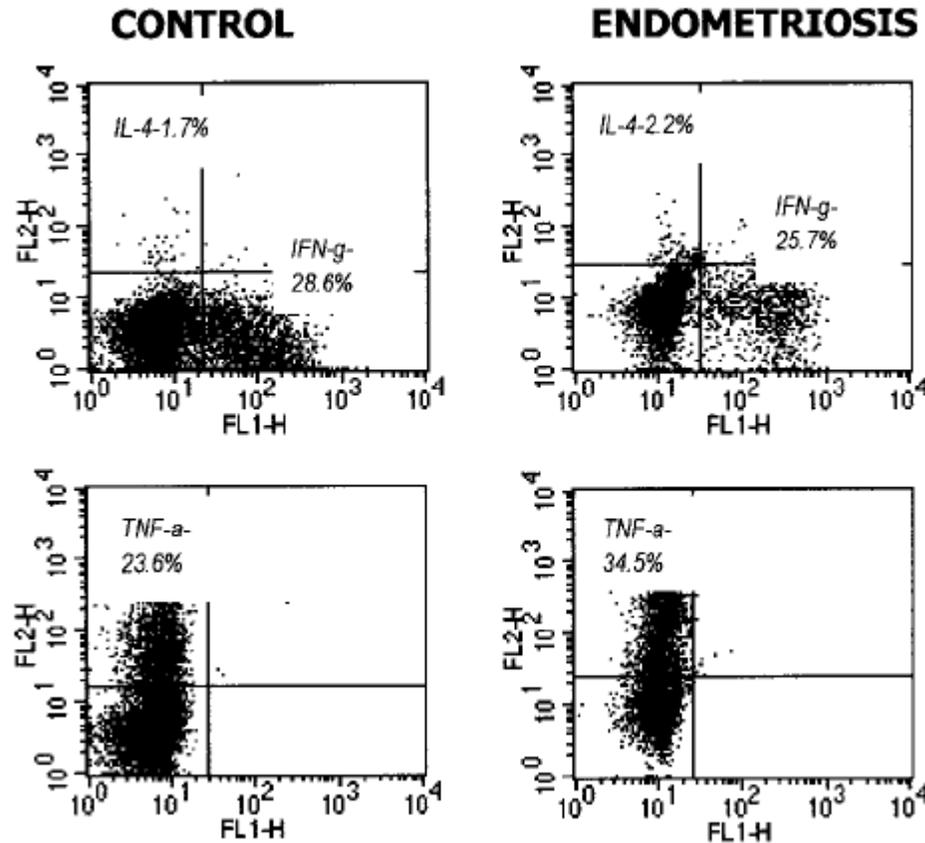
Endométriose et immunité

Anomalies immunitaires :

- On note une ↗ des macrophages dans le liquide du péritoine des femmes ayant END.
- Les lymphocytes Th à leur contact induisent TGF- β et de facteurs de croissance... (Wu-2003, Szylo-2003).



Endométriose et immunité



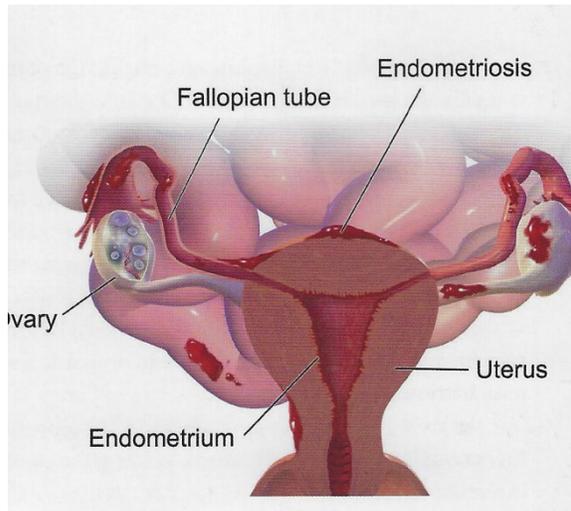
The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis

Krzysztof Szylo¹, Henryk Tchorzewski^{2,3,CA},

Endométriose et hygiène de vie

Habitudes de vie et facteurs environnementaux :

- Les femmes nullipares ou primipares, et présentant un BMI bas présentent un risque > (Fjerbaek- 2007, Guo- 2009).
- Une importante exposition à la dioxine ou au PCB (perturbateurs endocriniens) pourrait ↗ risque (Yang- 2000, Guo- 2004), mais les données sont contradictoires (Eskenazi- 2002).



Alimentation et endométriose..

- Consommation de fruits et légumes inversement corrélée au risque de développer une endométriose (Parazzini- 2004)



La consommation de deux portions quotidiennes de fruits réduit le risque comparativement à une seule prise (Trabart-2011).

Viande rouge et endométriose

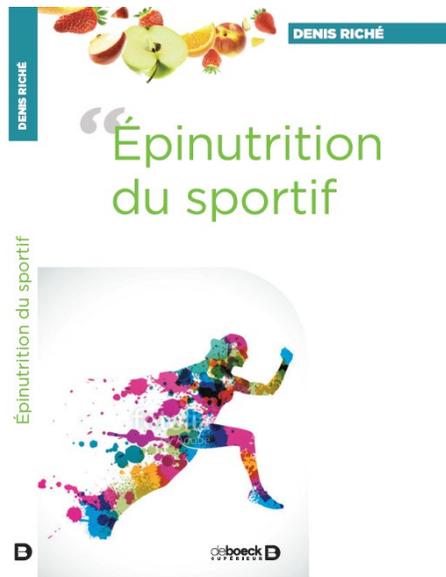
- Une consommation importante de viande rouge s'accompagne d'un taux plus important d'estradiol et d'estrone sulfate.
- → ↗ taux d'hormones circulants, d'où maintien de la pathologie (Parrazini- 2004).
- On y trouve également de l'acide arachidonique (pro-inflammatoire) et des dioxines (perturbateur endocrinien) (Paris-2010).

Vitamine D et endométriose

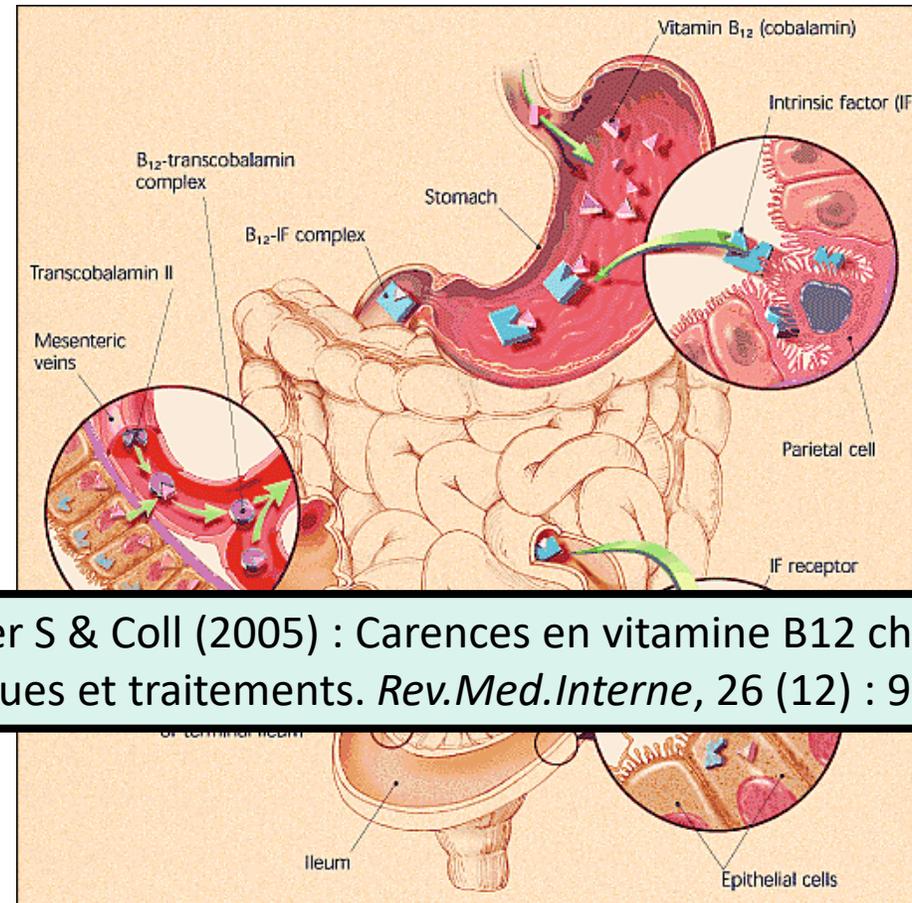
- Dans l'endomètre, la vitamine D réduit la synthèse de l'IL-6 et de TNF- α et fait chuter l'expression du récepteur de PG-2 (Lasco & Coll-2012).
- → Prévenir son déficit...

Déficit en zinc et HPI

- Sur 210 dossiers (3 ans de recul) : 87% de déficits en cas d'HPI et/ou d'infections froides.
- Expression d'un terrain propice à la survenue de l'endométriose...

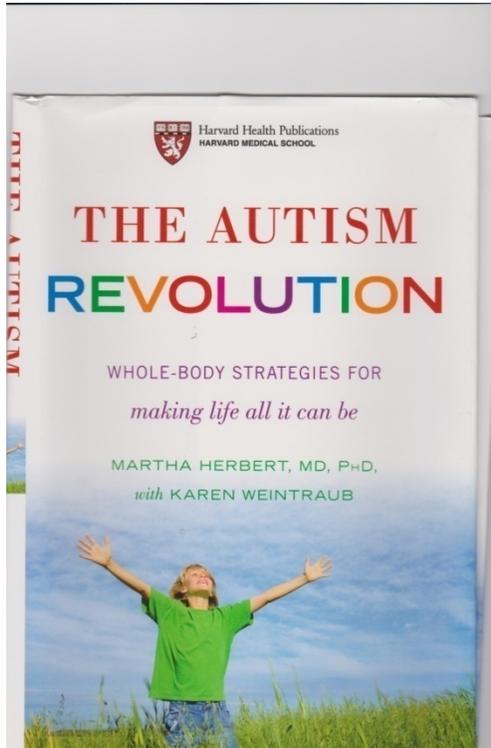


Facteur intrinsèque, vitamine B12 et santé digestive.



Andres E, Affenberger S & Coll (2005) : Carences en vitamine B12 chez l'adulte : Etiologies, manifestations cliniques et traitements. *Rev.Med.Interne*, 26 (12) : 938-46.

Déficit en B9, développement cérébral et immunité



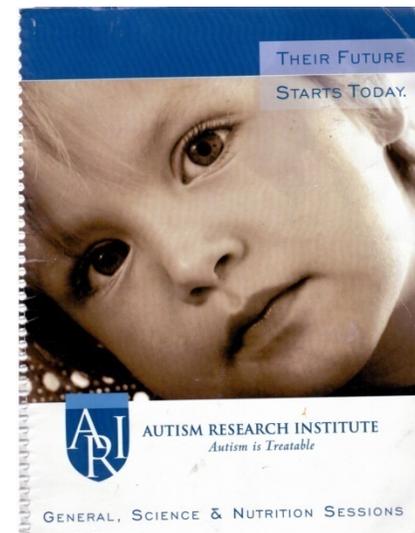
Etude sur 25 patients autistes :

Taux sérique de B9 normal chez 23/25

(5 methyl-hydrotetrafolates) dans le LCR : ↓ chez 23/25

Taux d'auto-anticorps anti récepteurs B9 : ↑ chez 19/23

(Ramaekers VT, Blau N & Coll -2007- *Neuropediatrics*, 38 (6))



Autrement dit : des anomalies immunitaires et des déficits de naissance peuvent provoquer des perturbations à la génération suivante.

ORIGINAL ARTICLE

Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder

RE Frye¹, JM Sequeira², EV Quadros², SJ James¹ and DA Rossignol³

¹*Department of Pediatrics, Arkansas Children's Hospital Research Institute, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA;* ²*Department of Medicine, State University of New York—Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, USA* and ³*International Child Development Resource Center, Melbourne, FL, USA*

language, attention and stereotypical behavior. **Approximately one-third of treated children demonstrated moderate to much improvement. The incidence of adverse effects was low. This study suggests that FRAs may be important in ASD and that FRA-positive children with ASD may benefit from leucovorin calcium treatment. Given these results, empirical treatment with leucovorin calcium may be a reasonable and non-invasive approach in FRA-positive children with ASD. Additional studies of folate receptor autoimmunity and leucovorin calcium treatment in children with ASD are warranted.**

Situation rencontrée en cas de dysbiose... et candidose.

HPI et endométriose...

- Hypothèse posée :
- Dysbiose souvent liée au candida
- Favorisant l'HPI et l'endotoxinose
- L'endotoxinose accentue l'insulino-résistance
- L'HPI, par la mise en jeu des peptides et de l'inflammation accentue les douleurs
- Et la dysbiose contribue aux co-infections... qui peuvent accentuer l'inflammation

Effect of *Candida albicans* on Intestinal Ischemia-reperfusion

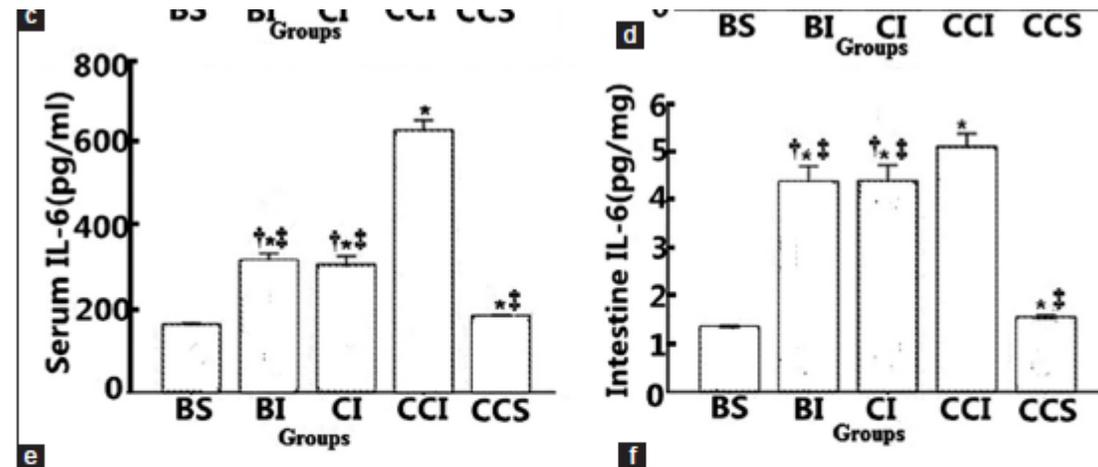
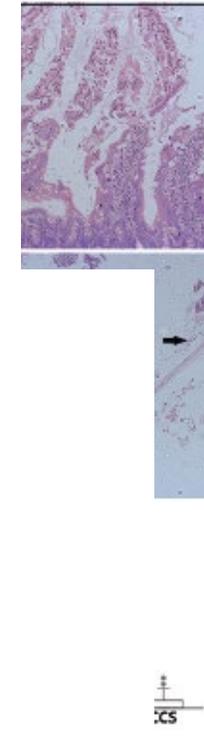


Figure 2: *Candida albicans* increased the local and systemic inflammatory response after IIRI. Serum and intestine levels of TNF- α (a,b), IL-6 (e,f), and IL-1 β (c,d) were determined by ELISA after operation, * $P < 0.01$ compared with group BS; † $P < 0.05$ compared with group CCS; ‡ $P < 0.05$ compared with group CCI. CCI: *Candida albicans* plus cefoperazone and intestinal ischemia-reperfusion injury; BS: Blank and sham; CCS: *Candida albicans* plus cefoperazone and sham; IIRI: Intestinal ischemia-reperfusion injury; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; IL: Interleukin; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay.



a-e: HE
I: Blank
intestinal
ine and
is plus

cefoperazone and sham (e); Intestinal *C. albicans* hypha is emphasized by arrow. * $P < 0.05$ compared with group BS; † $P < 0.05$ compared with group CCS; ‡ $P < 0.05$ compared with group CCI (f).

Candida et douleurs

MICRONUTRITION

Syndrome de l'Intestin Irritable et douleurs extra-digestives Denis RICHE

Syndrome de l'intestin irritable et douleurs extra-digestives

Syndrome de l'intestin irritable et douleurs extra-digestives co-existantes : un régime d'éviction du gluten associé à la prise de probiotiques et de prébiotiques peut-il être bénéfique pour les patients ?

Douleurs lésionnelles et non lésionnelles...

Les résultats...

Table 4 : Comparaison des scores de Francis, DDM, et d'intensité des douleurs extra-digestives entre J0 et J30 (N= 52)

	J0 moy (ET) min ; max	J30 moy (ET) min ; max	delta J30-J0 moy (ET) min ; max	P-value*
Score de Francis	293,2 (108,9) 28 ; 480	85,7 (79,4) 0 ; 300	-207,6 (99,4) -380 ; 12	<0,001
Douleurs extra-digestive digestives****	7,2 (2,1) 2 ; 10	4,0 (2,9) 0 ; 10	-3,2 (2,9) -10 ; 2	<0,001

- **Conclusion :**

Quel que soit le motif de consultation, plus la plainte digestive initiale est forte, plus la douleur (articulaire, musculaire ou tendineuse) est forte.

Les scores moyens baissent de 43% (douleur) et 76% (Francis) au bout d'un mois (p< 0,001).

La combinaison probiotiques anti-candida- complexe cicatrisant- régime d'éviction réduit la douleur, quelle qu'en soit la cause...

Quelle place pour les co-infections?

- **Selenium Plays a Protective Role in Staphylococcus aureus-Induced Endometritis in the Uterine Tissue of Rats.**

<p>D - TROUBLES INFECTIEUX Je présente régulièrement les troubles suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • maux de gorge, angines, rhumes, sinusites, otites • bronchites, infections des poumons <p>J'ai régulièrement des infections urinaires J'ai régulièrement des infections génitales J'ai régulièrement des infections digestives J'ai régulièrement des infections cutanées</p> <p>E - TROUBLES CUTANÉS</p>		<p>Total score C = <input type="text"/></p> <p>Total score D = <input type="text"/></p>
---	--	---

Micronutrition et endométriose

Plan :

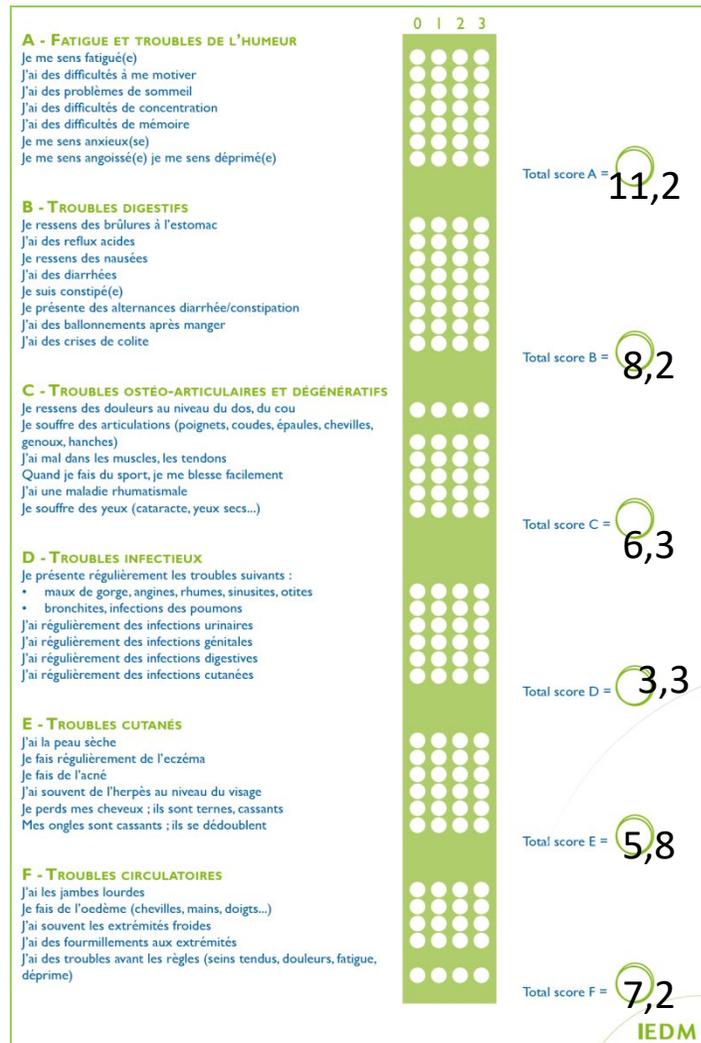
- Rappels sur la douleur
- Introduction- définition, statistiques
- Prolifération et hormones (insuline, estrogènes)
- HPI et endométriose
- Approche systémique : dysbiose et endométriose
- **Prise en charge : méthode- données statistiques**
- Prise en charge : diététique et micronutrition
- Conclusion

L'intérêt clinique du « QVD »...

pathologie	Taille de l'échantillon	QVD (moyenne + écart-type)	Pourcentage de candidose
Fibromyalgie	313	9 +/-1	78%
Endométriose	59	7,9 +/- 2,1	81%
Population témoin	169	2,2 +/-1	N.C

▶ Score à 2,1 (N= 169) chez des sujets exempts de perméabilité

Les données « moyennes » sur 60 cas vus entre 2017 et 2021...



TOTAL = 45,4

Les données (suite)...

A. Antécédents familiaux
Avez-vous un antécédent familial (père, mère ou frère, sœur), qui ait présenté une ou des infections suivantes :
(Cocher si réponse positive)

- 1 • Allergie :
- 2 • Diabète :
- 3 • Maladie de Crohn :
- 4 • Maladie cœliaque :
- 5 • Rhumatisme inflammatoire :
- 6 • Psoriasis :

Score A (total des cases cochées) =

B. Antécédents personnels
Avez-vous un antécédent personnel parmi les infections suivantes :
(Cocher si réponse positive)

- 1 • Allergie :
- 2 • Intolérance au lait :
- 3 • Eczéma :
- 4 • Urticaire :
- 5 • Asthme :
- 6 • Infection digestive :

Score B (total des cases cochées) =

C. Actuellement, êtes-vous sujet à une des perturbations suivantes :

- 1 • Trouble digestif fréquent :
- 2 • Fatigue permanente :
- 3 • Troubles de l'humeur :
- 4 • Infections récurrentes :
- 5 • Problèmes de peau :
- 6 • Douleurs traînantes des articulations :
- 7 • Migraines récurrentes :

Score C (total des cases cochées) =

D. Actuellement présentez-vous ?

- 1 • Une intolérance alimentaire :
- 2 • Une intolérance au gluten :
- 3 • Un rhumatisme inflammatoire :
- 4 • Un diabète :
- 5 • Une maladie digestive :
- 6 • De l'asthme :
- 7 • Une maladie de la peau :

Score D (total des cases cochées) =

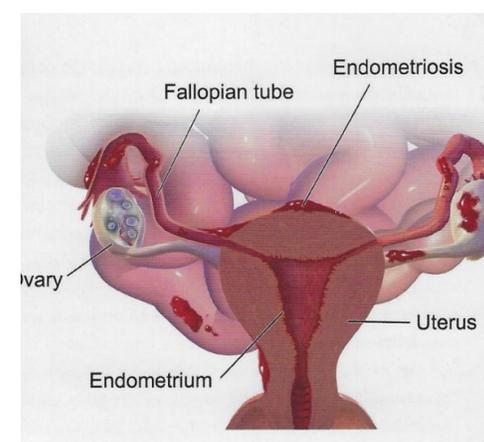
Score Total :

QVD moyen = 7,9

Candidose confirmée = 82%... Ce qui ne veut pas dire que le candida fait l'endométriose!

Maladies auto-immunes associées : 50% des cas.

Synthèse des données...



HPI et dysfonctionnements immunitaires majeurs... sans forcément qu'il y ait une vulnérabilité aux infections...

La présence de troubles digestifs est avérée

Le terrain « psy » est très variable et plus « induit » que préalable à la pathologie...

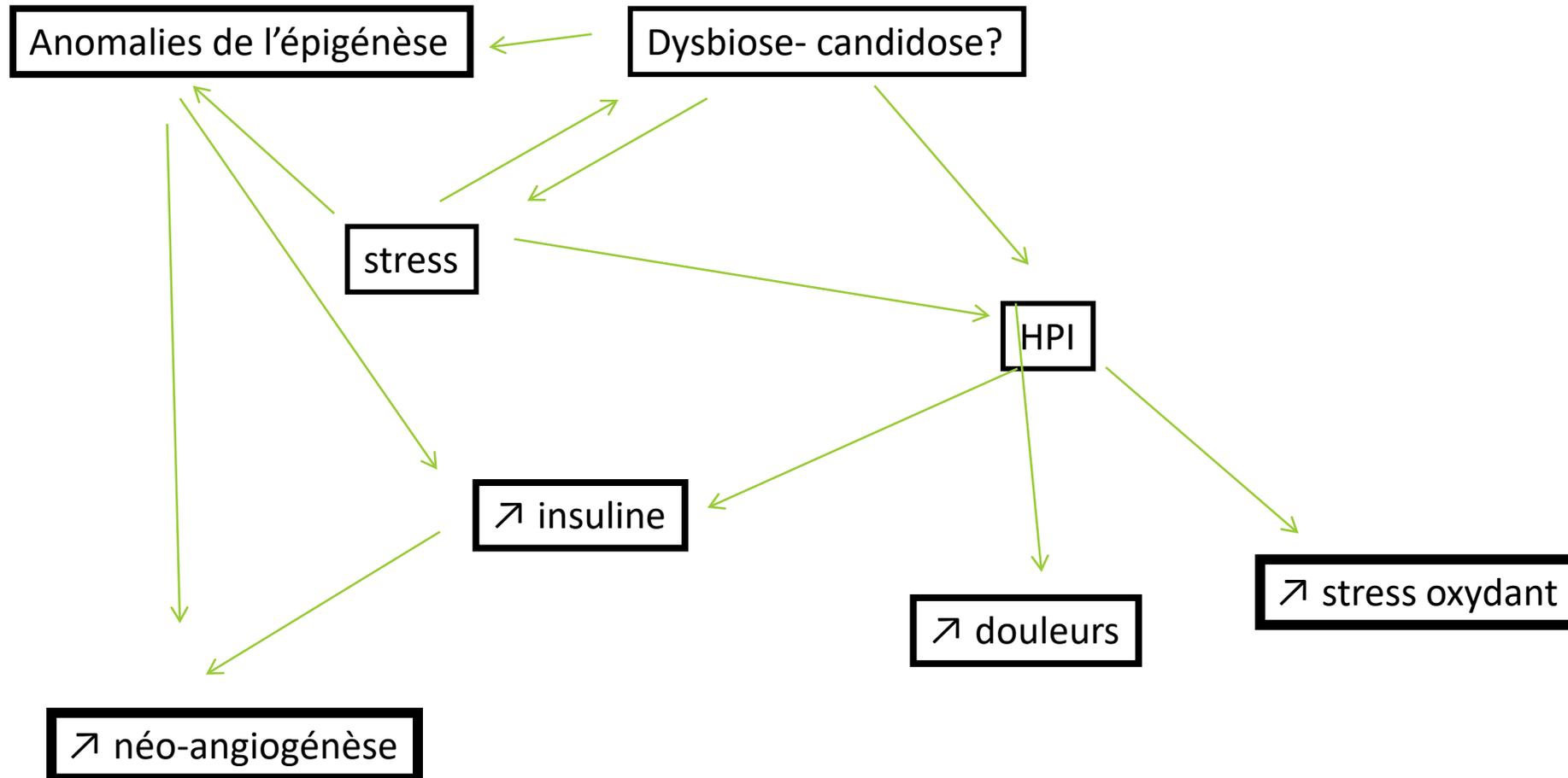
L'aspect prolifératif, les perturbations épigénétiques et la néo-angiogénèse ne sont pas objectivables par les questionnaires

→ intérêt de la biologie...

Synthèse

- **Endométriose** :
 - Quels points communs avec la fibromyalgie?
 - Quels points communs avec les maladies auto-immune?
 - Quels points communs avec le cancer?
 - Pourquoi autant de latence et d'échecs?

Endométriose- synthèse



Plan

- Rappels physiologiques sur la douleur
- Hyperperméabilité intestinale et douleur
- Douleur liée aux maladies auto-immunes
- Douleur liée à l'endométriose
- **Alimentation, complémentation et modulation de la douleur.**

Alimentation et douleurs

- Gluten
- Caséine
- Fruits et légumes
- Régime sans moisissures
- Stratégie de cicatrisation
- Nutrition et angiogénèse
- Apport en « oméga 3 »
- Jeûne glucidique

- “Risk of endometriosis in 11,000 women with celiac disease. (Stephansson 0- 2011).

CONCLUSION:

“Endometriosis seems to be associated with prior CD. Potential explanations include shared etiological factors and CD-mediated inflammation.”

Gluten et auto-immunité...

Gastroenterology 2015;149:596-603

High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies



Antonio Carroccio,^{1,2} Alberto D'Alcamo,¹ Francesca Cavataio,³ Maurizio Soresi,¹ Aurelio Seidita,¹ Carmelo Sciumè,⁴ Girolamo Geraci,⁴ Giuseppe Iacono,³ and Pasquale Mansueto¹

¹DiBiMIS University of Palermo, Palermo, Italy; ²Internal Medicine, Giovanni Paolo II Hospital, Sciacca (ASP Agrigento), Italy; ³Pediatric Gastroenterology, ARNAS Di Cristina Hospital, Palermo, Italy; and ⁴Surgery Department, University of Palermo, Palermo, Italy

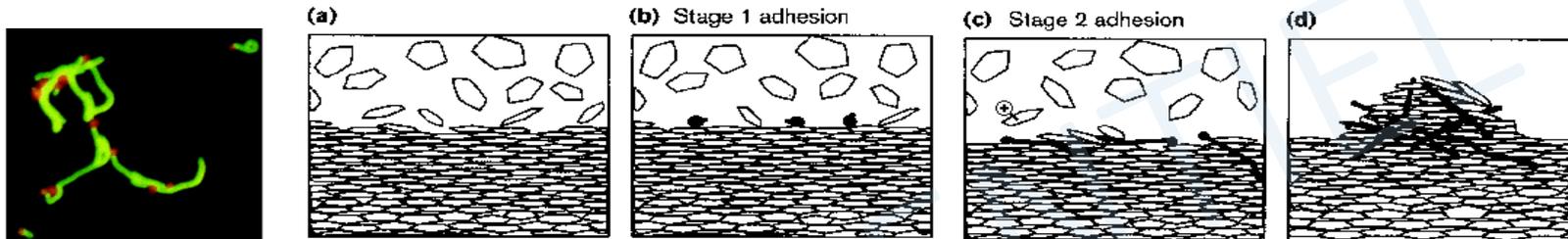
CHEMICAL AB

tionnaire and their medical records were reviewed to identify those with ADs. **RESULTS:** In the retrospective analysis, similar portions of subjects with NCWS (29%) and CD (29%) developed ADs (mainly Hashimoto's thyroiditis, 29 cases), compared with a smaller proportion of subjects with IBS (4%) ($P < .001$). In the prospective study, 24% of subjects with NCWS, 20% of subjects with CD, and 2% of subjects with IBS developed ADs ($P < .001$). In the retrospective study, serum samples tested

Homologie antigénique candida- gluten

📊 **Découverte princeps:** Paula Sundstrom *et al.* *Science*. 1999

Hyphal Wall Protein 1 (Hwp1) is a transglutaminase substrate linking germ tubes and epithelial cells



📊 **Hypothèse:** Nieuwenhuizen *et al.* *The Lancet* 2003: is *C.albicans* a trigger in the onset of CeD?, Fondée sur des homologies de sequences entre Hwp1 et la Gliadine. **Jamais explorée depuis...**

```
1  MRLSTAQLIA  IAYYMLSIGA  TVPQVDGQGE  TEEALIQKRS

41  YDYYQEPCDD  YPQQQQQQEP  CDYPQQQQQE  EPCDYPOQQP  QEPCDYPOQP  QEPCDYPOQP
101 QEPCDYPOQP  QEPCDNPPQP  DVPCDNPPQP  DVPCDNPPQP  DIPCDNPPQP  DIPCDNPPQP
161 DQPDDNPPIP  NIPTDWIPNI  PTDWIPDIPE  KPTTPAT

198 TPN IPATTTTSES  SSSSSSSSSS  TTPKTSASTT  PESSVPATTP
241 NTSVPTTSSE  STTPATSPES  SVPVTSGSSI  LATTSESSSA  PATTPNTSVP  TTTTETKSSS
301 TPLTTTTEHD  TTVVTVTSCS  NSVCTESEVT  TGIVIVITSKD  TIYTTYCPLT  ETTPVSTAPA
361 TETPTGTVST  STEQSTTVIT  VTSCSESSCT  ESEVTTGVVV  VTSEETVYTT  FCPLTENTPG
421 TDSTPEASIP  PMETIPAGSE  SSMPAGETSP  AVPKSDVPAT  ESAPVPEMTP  AGSQPSIPAG
481 ETSPAVPKSD  VPATESAPAP  EMTAGTETK  PAAPKSSAPA  TEPSPVAPGT  ESAPAGPGAS
541 SSPKSSVLAS  ETSPAPAGAE  TAPAGSSGAI  TIPSSAVVS  TTEGAIPTTL  ESVPLMQPSA
601 NYSSVAPIST  FEGAGNNMRL  TFGAAIIGIA  AFLI
```

Candida et gluten (suite)...

RESEARCH ARTICLE

Humoral Immunity Links *Candida albicans* Infection and Celiac Disease

Marion Corouge^{1,2,6*}, Séverine Loidant^{2*}, Chantal Fradin^{1,2,3}, Julia Salleron^{1,2,4,5}, Sébastien Damiens³, Maria Dolores Moragues⁹, Vianney Souplet¹², Thierry Jouault^{1,2,3,8}, Raymond Robert¹¹, Sylvain Dubucquoi^{8,10}, Boualem Sendid^{1,2,3,7,8}, Jean Frédéric Colombel^{5,13}, Daniel Poulain^{1,2,3,7,8*}

1 Université Lille Nord de France, Lille, France, 2 UDSL, Lille, France, 3 INSERM U995, Lille, France, 4 EA2694, Lille, France, 5 Pôle de Santé Publique Registre INSERM/InVS EPIMAD, Lille, France, 6 Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, Lille, France, 7 Service de Parasitologie Mycologie, Institut de Microbiologie, Lille, France, 8 CHRU, Lille, France, 9 Departamento de Enfermería 1, Escuela Universitaria de Enfermería, Universidad del País Vasco, 48940 Leioa, Spain, 10 Institut d'Immunologie, Pôle de Biologie, Lille, France, 11 Groupe d'Etude des Interactions Hôte-Pathogène, UPRES-EA 3142, Université d'Angers, Angers, France, 12 Innobiochips, 1 rue du Professeur Calmette, 59000 Lille, France, 13 Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, United States of America

* These authors contributed equally to this work.

Rheumatol Int (2014) 34:1607–1612
DOI 10.1007/s00296-014-2990-6

SHORT COMMUNICATION

Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia

Rheumatol Int (2014) 34:1607–1612

1611

Carlos Isasi ·
Eva Tejerina
Maria J. Cas

This r
observed
response
246 patie
degree of
been obs

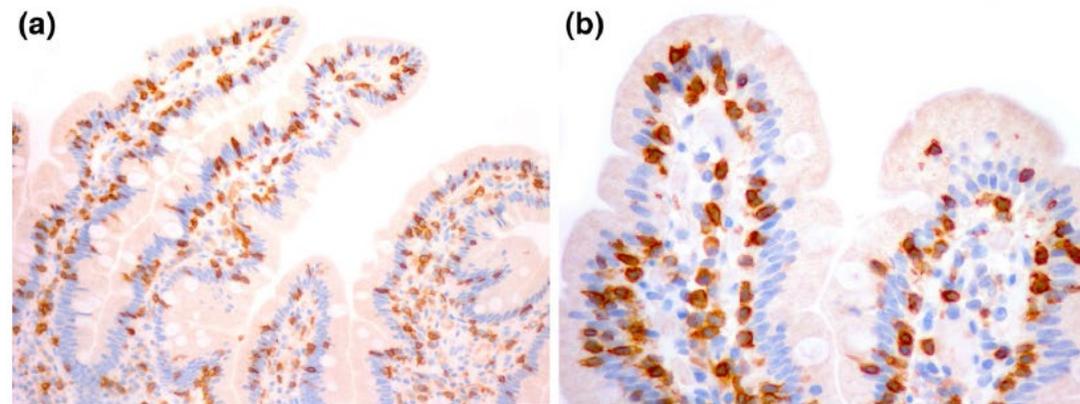


Fig. 1 a CD3 staining of intraepithelial lymphocytes in the duodenal villi of patient #8. b CD3 staining of intraepithelial lymphocytes in the tips of the duodenal villi of patient #1

L'infiltration de la muqueuse survient en réponse à une réaction au gluten.

Les rhumatologues aiment les biopsies intestinales...

Rodrigo et al. *Arthritis Research & Therapy* 2014, **16**:421
<http://arthritis-research.com/content/16/4/421>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Effect of one year of a gluten-free diet on the clinical evolution of irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in patients with associated lymphocytic enteritis: a case-control study

Luis Rodrigo^{1*}, Ignacio Blanco², Julio Bobes³ and Frederick J de Serres⁴

Conclusions: This pilot study shows that a GFD in the LE-related IBS/FMS subgroup of patients can produce a slight but significant improvement in all symptoms. Our findings suggest that further studies of this subject are warranted.

L'intolérance au gluten « non coeliaque »...



Submit a Manuscript: <http://www.f6publishing.com>

World J Gastroenterol 2018 April 14; 24(14): 1521-1530

DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1521

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

MINIREVIEWS

Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm

Giuseppe Losurdo, Mariabeatrice Principi, Andrea Iannone, Annacinzia Amoroso, Enzo Ierardi, Alfredo Di Leo, Michele Barone

Gluten et endométriose...

“Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms?” (Marziali M- 2012).

Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench.
©2015 RIGLD, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases

CASE REPORT

Non-coeliac gluten sensitivity and reproductive disorders

Justine Bold¹, Kamran Rostami²

¹Institute of Health & Society University of Worcester, United Kingdom

²Gastroenterology Unit, Milton Keynes Hospital, United Kingdom

ABSTRACT

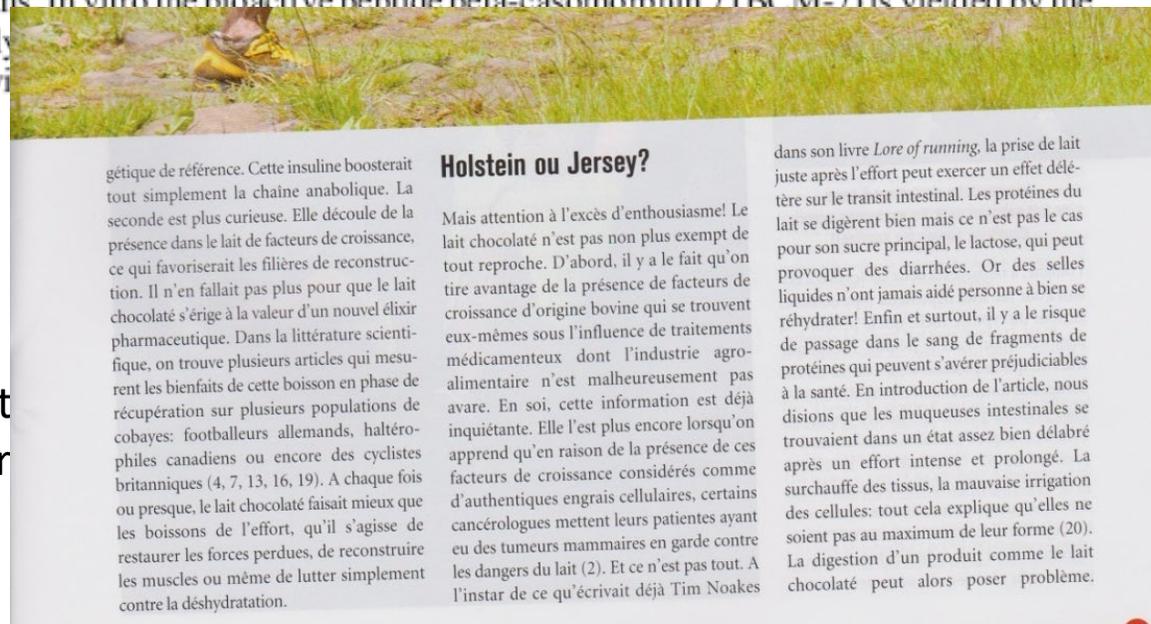
- Des fragments du gluten peuvent aller agir sur des gènes impliqués dans le fonctionnement de l'insuline et dans le contrôle de l'inflammation et de ce fait majorer les douleurs en cas d'HPI. **Il s'agit d'une perturbation épigénétique!** :
 - SOARES FL, DE OLIVEIRA MATOSO R & Coll (2013) : Gluten-free diet reduces adiposity, inflammation and insulin resistance associated with the induction of PPAR-alpha and PPAR-gamma expression. Nutr.Biochem., 24 (6) : 1105-11.
 - SOFI F, WHITTAKER A & Coll (2013) : Characterization of Khorasan wheat (Kamut) and impact of a replacement diet on cardiovascular risk factors: cross-over dietary intervention study. Eur.J.Clin.Nutr., 67 (2) : 190-5.

Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health

Stanisław Kamiński¹, Anna Cieślińska¹, Elżbieta Kostyra²

Abstract. Proteins in bovine milk are a common source of bioactive peptides. The peptides are released by the digestion of caseins and whey proteins. In vitro the bioactive peptide beta-casomorphin 7 (BCM-7) is yielded by the successive gastrointestinal proteolysis of the A2 variant of beta-casein. In hydrolysed milk with the A2 variant of beta-casein, the BCM-7 peptide is released in a higher amount than in milk with the A1 variant of beta-casein.

La « bonne » caséine se trouve dans le lait de chèvre, de Guernesey, dans le lait cru de chèvre et de bufflonne...



Intérêt du resveratrol

Etude de Ergenoglu (2013) :

- L'apport de resveratrol (10mg/kg.j), comparativement à une solution saline diminue significativement la taille des implants endothéliaux et le taux de VGEF et de MCP-1 (*monocyte chemotactic protein*) dans le liquide péritonéal de rates.

Mode d'action possible des végétaux

- Dans l'endométriose, l'hypométhylation conduit à une surexpression du « SF 1 » (*Steroidogenic Factor 1* »), et du récepteur β de l'estrogène (ER- β)
- → ↗ estrogènes et PGF-2 d'où inflammation et développement cellulaire (Bulun- 2009).
- Influence des déficits en zinc, B9, B12 et choline.
- L'origine éventuelle de ces déficits reste à préciser...

Polyphénols: diversité et sources alimentaires

- Polyphénols répartis en différents groupes en fonction de leur structure moléculaire
- Les flavonoïdes:
 - flavonols
 - anthocyanidols
 - flavanols
 - flavanones
- Les non flavonoïdes:
 - acides phénoliques
 - stilbénoides
 - curcuminoïdes

Classes de composés phénoliques	Représentants sous forme libres ou aglycone (forme conjuguée)	Sources alimentaires (contenu pour la classe considérée)
Acides hydroxybenzoïques	Acide gallique	Chocolat noir (570-720 mg/kg MF) Châtaigne (2,7-9 g/kg MF)
Acides hydroxycinnamiques	Acide caféique (Acide chlorogénique)	Café (195 mg-4 g/L) Artichaut (1,36- 4 g/Kg MF) Carottes (44-120 mg/kgMF)
Flavonols	Quercétine (R ₁ = OH, R ₂ =H) Kaempférol (R ₁ =R ₂ =H) Myricétine (R ₁ =R ₂ =OH)	Oignon jaune (350-1200 mg/kg MF) Brocoli (40-100 mg/kg MF) Abricot (25-50 mg/kg MF) Pomme (20-40 mg/kg MF) Thé noir (30-45 mg/L) Vin rouge (2-30 mg/L)
Flavones	Apigénine (R ₁ =R ₂ =H) Lutéoline (R ₁ =OH, R ₂ =H)	Persil (240-1850 mg/kg MF) Céleri (20-140 mg/kg MF) Olive (20 mg/kg MF) Poivron rouge (5-10 mg/kg MF)
Flavanols (ou catéchines)	Catéchine (R ₁ =H, R ₂ =OH) Epicatéchine (R ₁ =H, R ₂ =OH) Epigallocatechine (R ₁ =R ₂ =OH) Epigallocatechine gallate (R ₁ =OH, R ₂ =OC-Ph(OH) ₃)	Chocolat noir (460-610 mg/kg MF) Abricot (100-250 mg/kg MF) Pomme (20-120 mg/kg MF) Thé vert (100-800 mg/L) Thé noir (60-500 mg/L) Vin rouge (80-300 mg/L)
Flavanones	Naringénine (R ₁ =H, R ₂ =OH) Hespéridine (R ₁ =OH, R ₂ =OCH ₃) Eriodictyol (R ₁ =R ₂ =OH)	Agrumes : Jus de pamplemousse (100-650 mg/L) Jus d'orange (215-685 mg/L) Jus de citron (50-300 mg/L)
Anthocyanes	Cyanidine (R ₁ =OH, R ₂ =H) Pélagonidine (R ₁ =R ₂ =H) Delphinidine (R ₁ =R ₂ =OH) Malvidine (R ₁ =R ₂ =OCH ₃)	Aubergine (7500 mg/kg MF) Cassis (1300-4000 mg/kg MF) Mûre (1000-4000 mg/kg MF) Myrtille (250-5000 mg/kg MF) Chou rouge (250 mg/kg MF) Vin rouge (200-350 mg/L)
Isoflavones	Génistéine (R ₁ =OH) Daidzéine (R ₁ =H)	Soja et produits dérivés : Tofu (80-700 mg/kg MF) Lait de soja (30-175 mg/L)
Chalcones	Phlorétine	Pomme (20-155 mg/kg MF)

MF : matière fraîche ; Ph : phénol.

Ration et moisissures...

- Évitez d'apporter des moisissures sous forme de :
 - Fromages fermentés type bleus sauf le « Roquefort »), des fruits et des légumes « abîmés », tomates trop mûres, melons trop mûrs, fruits secs non « bio » (raisins, dattes, figues), bananes bien mûres, charcuterie.
 - Médicaments à base de levures (ultralevure ou carbolevure), compléments alimentaires contenant de la levure de bière.
 - Produits déjà cuits et entamés, s'ils ont été stockés au réfrigérateur plus de 24 heures.
 - Levures : Evitez les aliments riches en sucres et farines raffinés (pâtes, pain, pizza, pâtisseries).
- Évitez les sources de sucre raffiné :
 - pâtisseries sucrées, les boissons sucrées : sodas, jus de fruits non pressés.

Optimiser la cicatrisation...

- Evincer les sources de putrescine et cadavérine : Agrumes, kiwis, prunes, pruneaux (controversé...)
- Eviter les épices irritantes : poivre, piment et paprika...
- Eviter les alcools forts (désorganisation des jonctions serrées).
- Apport d'un complément prébiotique.

Les fructanes: FOS, inuline

- LES FRUCTANES

- → FOS, fructo oligo saccharides:

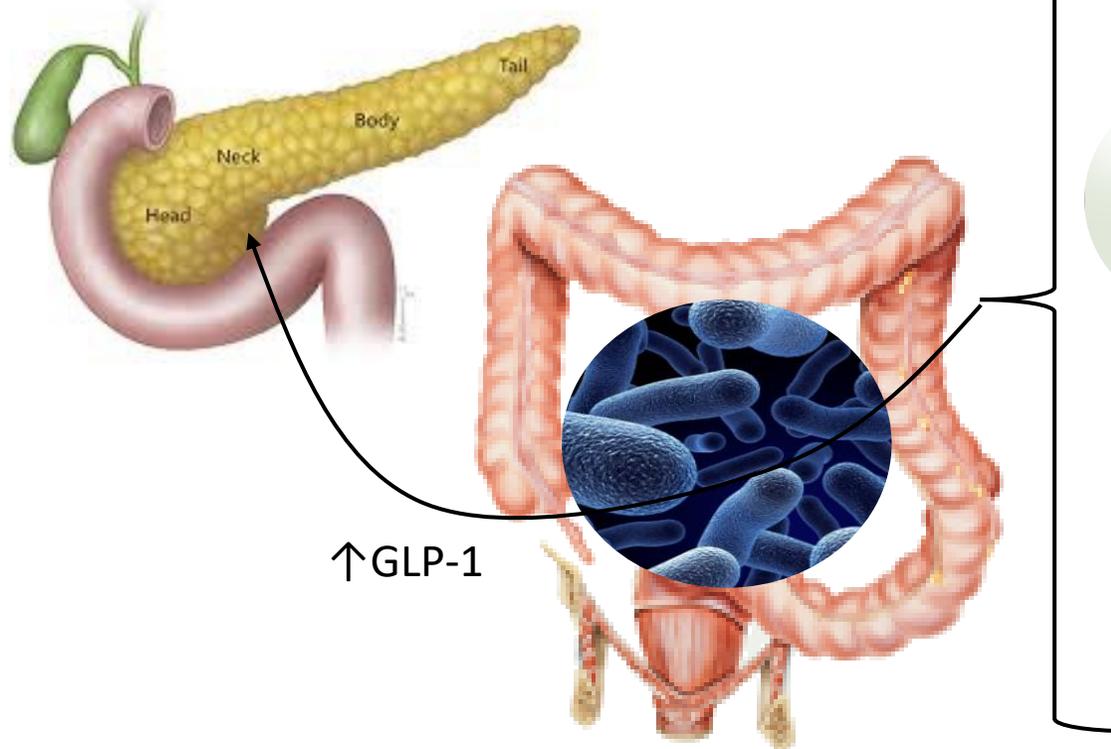


- → Inuline:



Protéger le pancréas, ↑ le GLP-1

- ▶ Amidons résistants, fructanes, inuline...
- ▶ Polyphénols, en particulier la quercétine



3,4-dihydroxyphenylacetic acid, a microbiota-derived metabolite of quercetin, protects against pancreatic β -cells dysfunction induced by high cholesterol. Catalina Carrasco-Pozo et al. 2015

Thé vert et contrôle de l'angiogénèse

Published in final edited form as:

Mol Nutr Food Res. 2013 May ; 57(5): 840–853. doi:10.1002/mnfr.201200560.

**In vitro mechanism for down-regulation of ERalpha expression
by epigallocatechin gallate in ER+/PR+ human breast cancer
cells**

Francesca De Amicis^{1,2} Alessandra Russo¹ Paola Avena¹ Marta Santoro¹ Ardele

[Hum Reprod.](#) 2009 Mar;24(3):608-18. doi: 10.1093/humrep/den417.

Epub 2008 Dec 16. **Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an
experimental endometriosis mouse model.**

[Xu H¹](#), [Lui WT](#), [Chu CY](#), [Ng PS](#), [Wang CC](#), [Rogers MS](#).

Sources exogènes d'AGPI

AGPI Ω6

- Ac. Linoléique: indispensable

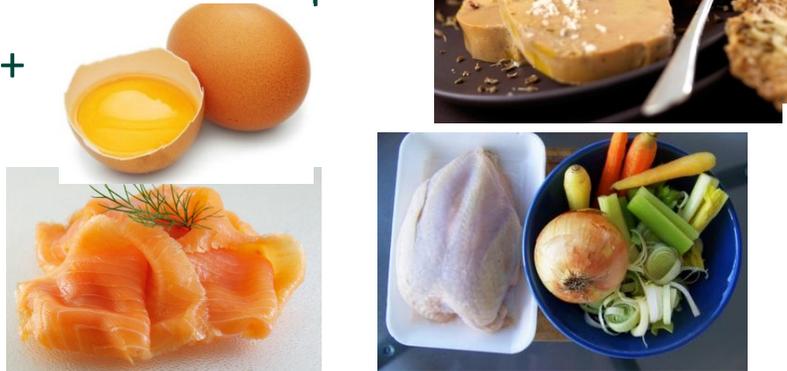


- GLA: rare



- Ac. Arachidonique

+++



AGPI Ω3

- Ac. Alpha linolénique: indispensable



- EPA et DHA



Complémentation contre la douleur

- Complémentation anti-candida
- Complémentation anti- staphylo
- Complexe cicatrisant
- Oméga 3
- Extraits de thé vert
- Curcumine, resveratrol, quercetine
- Modulateur de l'insuline

Lactobacillus helveticus LA 401

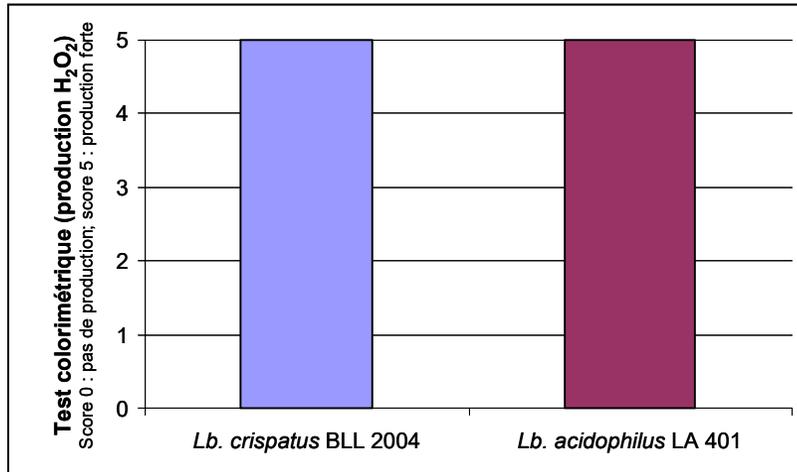


Figure 1 : Production de peroxyde d'hydrogène par la souche *Lactobacillus helveticus* LA401 (*in vitro*)

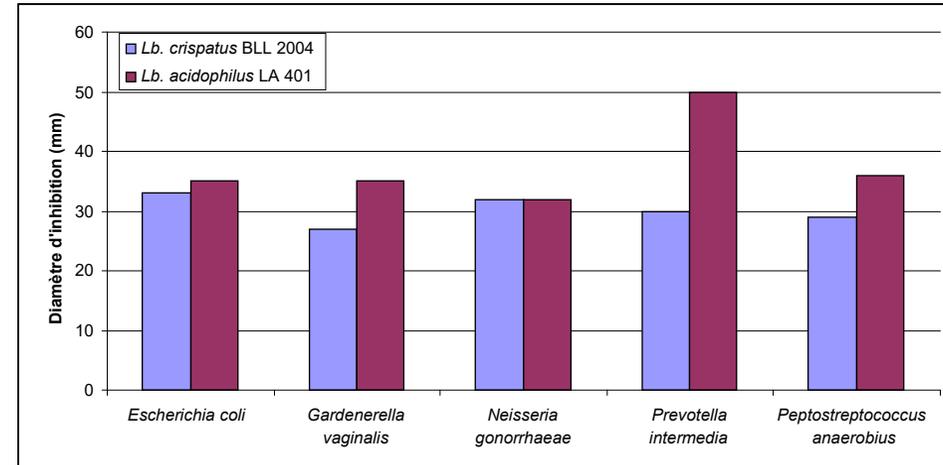
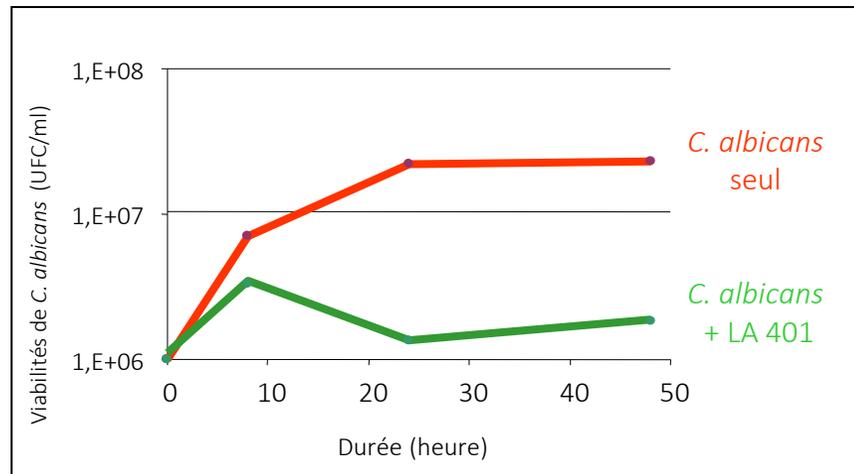


Figure 2 : Capacités de la souche *Lactobacillus helveticus* LA401 à inhiber *in vitro* la croissance des principaux pathogènes uro-génitaux.



Capacité d'inhibition de croissance de *C. albicans* en co-culture : *in vitro*

Le *Lactobacillus helveticus* 401 limite la croissance de *C. albicans* d'un facteur 10

Phyto anti-virale...

Immune System Effects of Echinacea, Ginseng, and Astragalus: A Review

Keith I. Block, MD, and Mark N. Mead, MS

mice.

Reports of enhancement of immune function have suggested that such effects could be mediated by increased monocyte secretion of several cytokines, including tumor necrosis factor-alpha as well as interleukins 1, 6, and 10.⁵³ However, another study

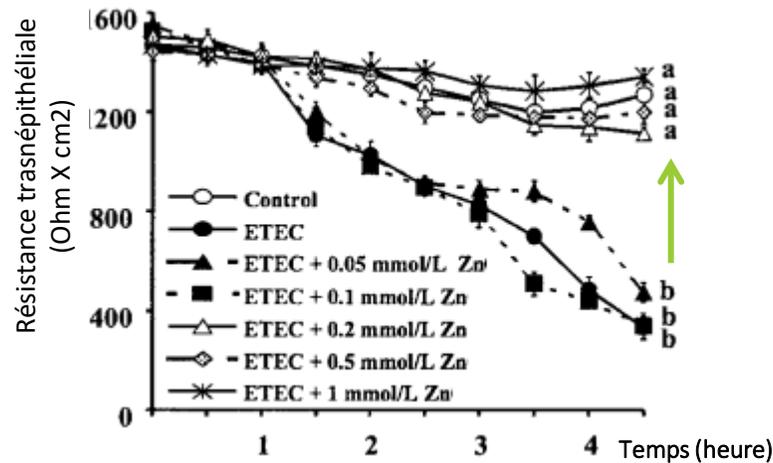
which causes immunosuppression.¹²⁷ Ginseng also stimulated basal NK cell activity following subchronic exposure and helped stimulate recovery of NK function in mice that had become immunosuppressed via cyclophosphamide treatment.^{138,139} These studies did not find that ginseng enhanced mitogen-induced T-lymphocyte proliferation. Similarly, treatment with

L'intérêt de la glutamine et du zinc

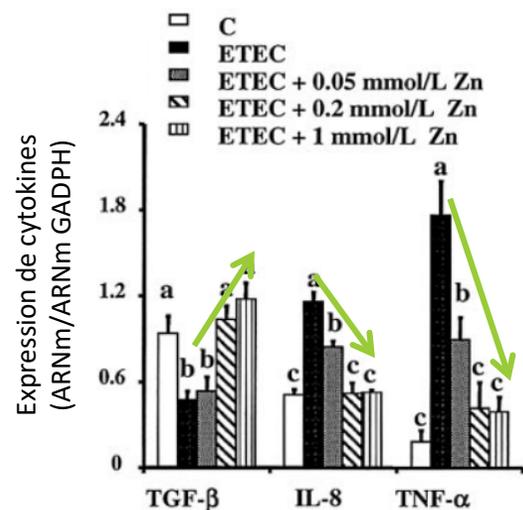
- La glutamine
 - AA le plus abondant de l'organisme
 - Première source d'énergie des entérocytes
 - Facteur essentiel à la synthèse protéique et notamment d'ARN au sein de l'entérocyte
 - Améliore la trophicité de la muqueuse intestinale.
- Le zinc
 - Indispensable à certaines fonctions physiologiques impliquées dans les processus de réparation et de cicatrisations tissulaires
 - Impliqué dans la modération des réactions inflammatoires (en agissant sur la libération d'histamine)
 - Rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale
 - Allégation: contribue au fonctionnement normal du système immunitaire

Le zinc

- Rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale



⇒ Le zinc restaure la perméabilité paracellulaire altérée par un pathogène (ETEC)

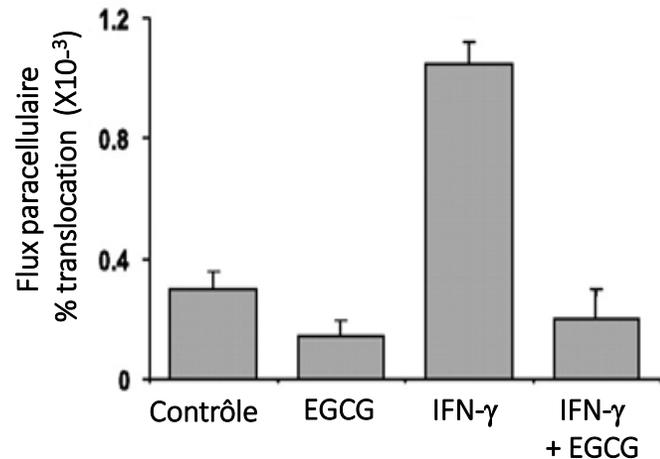


⇒ Le zinc restaure les profils de cytokines induites par un pathogène (ETEC)

Le thé vert

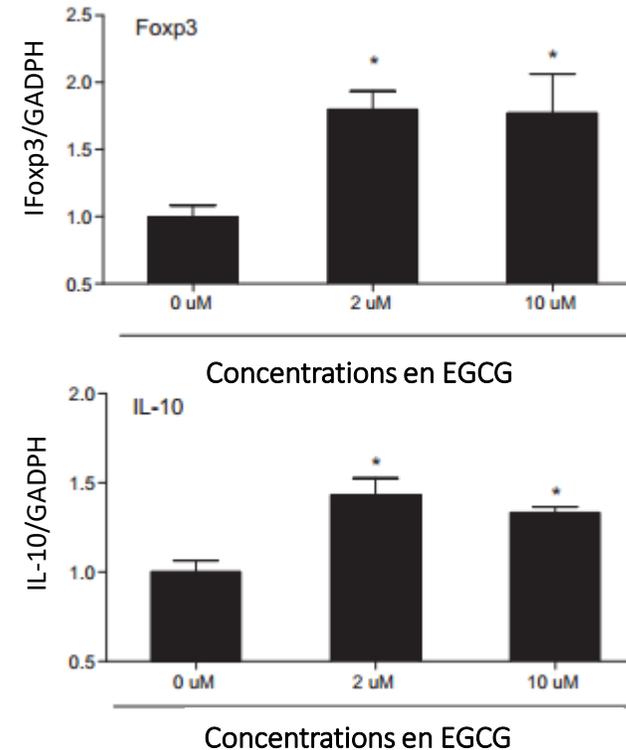
- anti-oxydant et anti-inflammatoire
- ↘ perméabilité intestinale

EGCG



⇒ L'EGCG permet de limiter les flux paracellulaires induit par l'IFN- γ *in vitro*

Watson et al., 2004

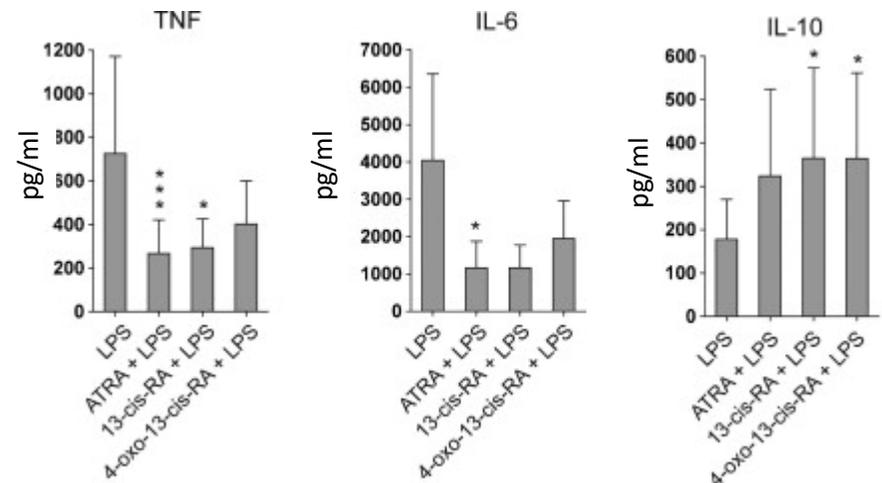


⇒ L'EGCG permet d'augmenter l'expression de Foxp3 (marqueur des LTreg) et d'IL-10 (cytokine immuno-régulatrice) *in vitro*

Wong et al., 2011

La vitamine A

- Agent essentiel de la différenciation cellulaire
- Intervient dans le renouvellement tissulaire et la fonctionnalité du système immunitaire (↗ IL-10; ↘ TNF et IL-6)
- Rôle important dans la formation des jonctions serrées (↗ *in vitro* l'expression de Claudine-2)



⇒ l'acide rétinoïque ↗ *in vitro* l'expression d'IL-10 (cytokine immuno-régulatrice) et ↘ celle du TNF et de l'IL-6 (cytokines pro-inflammatoires)

La réglisse...

- La glycyrrhizine inhibe la production de médiateurs inflammatoires induite par les endotoxines dans les cellules endométriales.
- Elle limite l'expression des TLR-4 et l'activation de NF- κ B (Wang & Coll- 2017- Microbiol.Pathol.)



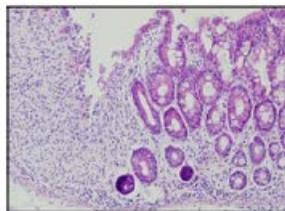
Moduler l'inflammation

- ▶ Le curcuma – *Curcuma longa* L.
- Etude en 2007
 - Souris ayant une colite induite par le DSS
 - Prise de curcumine pendant 14 jours

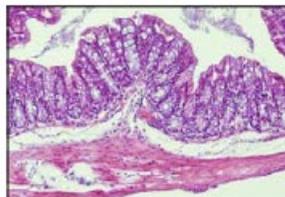


- Résultats :

Amélioration de la structure de la muqueuse

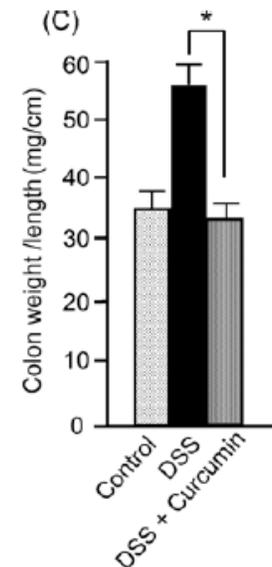


DSS

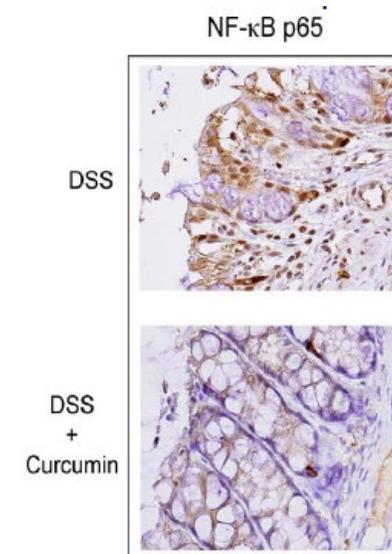


DSS + Curcumin

↳ De l'œdème tissulaire (ratio poids cœlon/longueur)

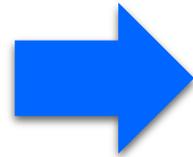


↳ de l'activation du NFκB → inhibition de l'infiltration muqueuse des LT CD4 et CD8.



Moduler l'inflammation et l'oxydation

- Le curcuma – *Curcuma longa* L.



↓ CRP us

Antioxydant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis.

Panahi Y^{et Al}, clin Nutr 2015

Are Curcuminoids Effective C-Reactive Protein-Lowering Agents in Clinical Practice? Evidence from a Meta-Analysis 2013 Amirhossein Sahebkar

Micronutriments et glycémie

LA CANNELLE

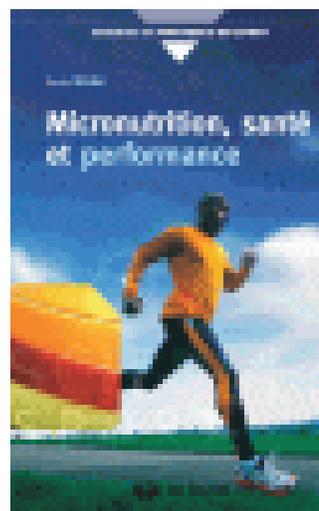
- *In vitro*
 - Effet « insulin-like » dans des lignées de cellules adipocytaires.
 - Anderson et al., 2004
- *In vivo*, chez le rongeur
 - Potentialisation de l'effet de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles.
 - Action anti-glycation
- Chez l'homme
 - 5 essais cliniques et une méta-analyse. Effet probable sur la glycémie
- Actions portées notamment par les OPC-A
 - Lu et al., 2012; chen et al., 2012



LE CHROME

- Un effet bénéfique sur l'HBA1c.
- Une augmentation du nombre de récepteurs à l'insuline.
 - Anderson RA, et al. *Metabolism* 1987;36(4):351-5

Merci pour votre attention!!



Comment le microbiote gouverne notre cerveau

DIDIER CHOS - DENIS RICHE
DIÉTÉTIQUE
ET

Comment le microbiote gouverne notre cerveau



LE CERVEAU,
UN DEUXIEME INTESTIN



Ne nourrissez plus votre douleur
Micronutrition et fibromyalgie



de boeck



Merci

sales@energeticanatura.com

www.energeticanatura.com