

numéro 32

la lettre

de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie



LA BERBÉRINE

Une alternative aux traitements pharmacologiques

Altérations métaboliques (dysglycémies et dyslipidémies) : La Berbérine « Une alternative aux traitements pharmacologiques »



Bruno Lacroix

1 - Introduction

2 - Source et métabolisme de la berbérine

3 - Mécanismes d'action de la berbérine

3.1 - La berbérine active l'AMP cyclique

3.2 - La berbérine régule le taux de glucose par différents (autres) mécanismes

3.3 - La berbérine régule le métabolisme lipidique (transport des lipoprotéines, oxydation des acides gras)

3.4 - Autres mécanismes d'action

4 - Bénéfices des suppléments : Études cliniques

4.1 - Sur le métabolisme glucidique

4.2 - Sur le métabolisme lipidique

4.3 - Sur la fonction hépatique et la stéatose hépatique non alcoolique

5 - Berbérine, vieillissement et perspectives dans le cancer

6 - Indications et posologie

7 - Effets secondaires

8 - Conclusion

Références

1 - Introduction

Alcaloïde naturel produit par certains végétaux comme *Berberis vulgaris*, la berbérine est utilisée depuis longtemps dans les médecines chinoises et ayurvédique. De nombreuses recherches récentes soulignent l'efficacité de la berbérine dans de nombreux domaines^(1,2,3), principalement dans la régulation des dyslipidémies et des dysglycémies. Plusieurs études cliniques d'intervention récentes ont ainsi montré le bénéfice des suppléments en berbérine dans le syndrome métabolique, les dyslipidémies, les stéatoses hépatiques non alcooliques et le diabète de type 2. Il est intéressant de noter que la berbérine est également utilisée pour ses propriétés antifongiques. **Dans cette lettre, nous décrivons,**

- à partir des études cliniques publiées à ce jour, les bénéfices des suppléments en berbérine pour la santé de l'Homme
- à partir d'études *in vivo* ou *in vitro*, les mécanismes qui sous tendent cette action.

2 - Sources et métabolisme de la berbérine

La berbérine, (2,3-méthylènedioxy-9,10-diméthoxy-protobérberine) (figure 1) est un alcaloïde naturel dérivé de la tyrosine appartenant au groupe des isoquinolines, ces composés naturels ont été isolée à partir de différentes familles de plantes, comme les Papavéracées, les Fumariacées, les Berbéridacées (l'épine vinette, *berberis aristata*), les Rutacées, les Ranunculacées (l'hydraste du Canada ou encore le coptisteeta), et les Annonacées.

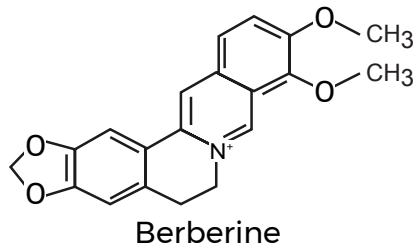


Figure 1 : formule topologique de la berbérine

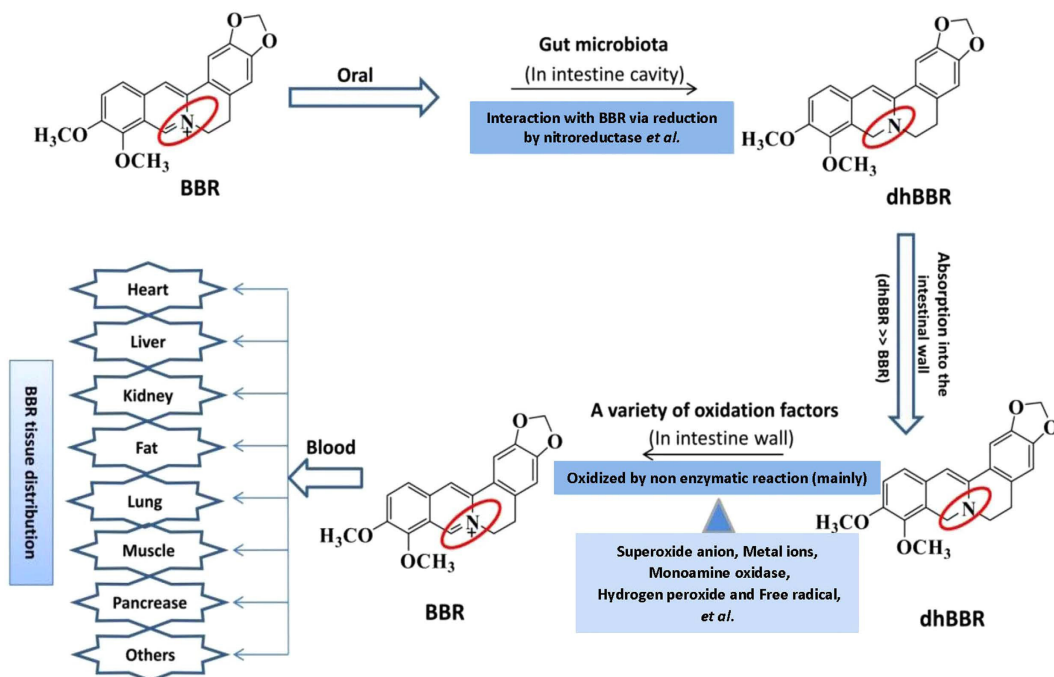


Figure 2 : métabolisme de la berbérine (Ru-Feng-Scientific Reports-15 July 2015)

Le microbiote intestinal transforme la berbérine (BBR) en sa forme absorbable la dihydroberbérine (dhBBR), qui a un taux d'absorption intestinale 5 fois plus élevé que la BBR. La réduction de BBR à dhBBR a été réalisée par nitroréductases par le microbiote intestinal.

3 - Mécanismes d'actions de la berbérine

■ 3.1 - La berbérine active l'AMPK

Rappel sur l'activité de L'AMPK :

L'AMPK (*Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase*) est une enzyme ubiquitaire fondamentale, qui joue un rôle dans l'homéostasie énergétique cellulaire.

L'activation de l'AMPK a principalement pour effets :

- de stimuler l'oxydation des acides gras hépatiques et la cétogenèse,
- d'inhiber la synthèse du cholestérol, la lipogenèse (formation de graisses) et la synthèse des triglycérides,
- de stimuler l'oxydation des acides gras dans les muscles squelettiques et l'absorption du glucose par les muscles
- et enfin de moduler la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas.

L'AMPK est exprimée dans un certain nombre de tissus, y compris le foie, le cerveau et les muscles squelettiques, où elle agit comme un **senseur métabolique** qui régule plusieurs systèmes intracellulaires, y compris l'absorption cellulaire du glucose, la bêta-oxydation des acides gras, et la biogenèse mitochondriale. La baisse de l'AMPK joue ainsi un rôle clef dans certaines pathologies métaboliques comme le diabète, l'insulino-résistance, l'obésité ou les complications liées au diabète.

Le mécanisme d'action de la berbérine, comme celui de la Metformine, se situe essentiellement au niveau de l'activation de l'AMPK. **L'augmentation du rapport AMP/ATP, secondaire à l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale par la berbérine⁽⁴⁾, induit l'activation de l'AMPK.**

L'AMPK et l'oxydation phosphorylante mitochondriale se révèlent donc comme des cibles de première importance pour le traitement de l'insulinorésistance.

La berbérine, en activant l'AMPK va agir à plusieurs niveaux :

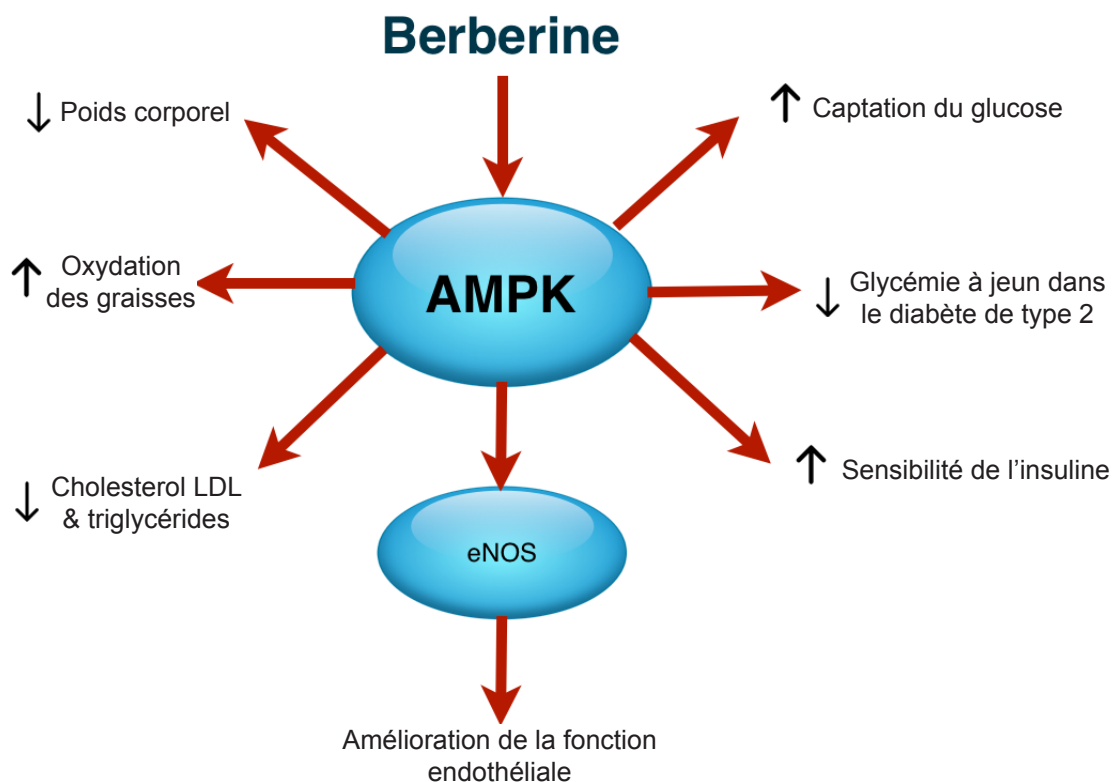


Figure 3 : conséquences de l'activation de l'AMP cyclique par la berbérine

- La berbérine en activant l'AMPK⁽⁵⁾ joue un rôle dans le foie mais également dans les muscles striés (squelettiques et myocardiques) : le malonyl-CoA produit par l'acétyl-CoA joue le rôle d'élément régulateur : il bloque, en effet, le transport des acides gras du cytosol vers la mitochondrie en inhibant la carnitine-palmitoyl transférase-1 (CPT-1). Dans ces tissus, l'activation de l'AMPK avec la berbérine entraîne donc une diminution de la concentration cytosolique de malonyl-CoA, facilitant ainsi la pénétration des acides gras dans la mitochondrie et leur oxydation⁽⁶⁾.
- Elle augmente la production de GLUT4, transporteur de glucose, dans les muscles et les cellules graisseuses, et module la cascade de l'insuline ce qui facilite la captation du glucose, et qui augmente la sensibilité à l'insuline. Elle accroît l'utilisation du glucose dans les hépatocytes et les adipocytes, même en l'absence d'insuline, et peut améliorer le métabolisme du glucose par stimulation de la glycolyse, la voie métabolique qui convertit le glucose en pyruvate⁽⁷⁾.
- Elle diminue la glycémie à jeun par inhibition directe de l'expression des gènes de la néoglucogenèse
- Elle favorise la biogenèse mitochondriale musculaire par activation du facteur de transcription PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α*), ce qui permet d'optimiser l'oxydation des substrats⁽⁸⁾.
- Elle augmente l'adiponectine, adipocytokine régulatrice du taux de sucre qui est activée dans l'adipocyte par l'AMPK⁽⁹⁾.
- Elle améliore la dysfonction endothéliale induite par le palmitate par une augmentation de l'expression de l'eNOS et une diminution de l'expression de NOX4. Cet effet de l'augmentation de l'oxyde nitrique relaxe muscle et artères, améliore la circulation sanguine et diminue la pression artérielle⁽¹⁰⁾.

Ainsi, chez le patient avec sensibilité à l'insuline réduite, la prise de berbérine permet d'augmenter la captation du glucose par les cellules, d'améliorer la sensibilité à l'insuline, et de réduire la production de glucose par le foie⁽¹¹⁾.

■ 3.2 - La berbérine régule le taux de glucose par différents autres mécanismes :

- Elle améliore la résistance à l'insuline indirectement par des effets anti-inflammatoires en inhibant le NF-kappa B. L'activation du NF- κ B entraîne une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IL-6 et l'IL-1 β . Ces cytokines qui sont également produites par le tissu adipeux participent au développement de l'insulinorésistance.
- Elle diminue la conversion des sucres complexes en sucre simple⁽¹²⁾. En effet, elle inhibe l'alpha-glucosidase, une enzyme intestinale qui décompose les disaccharides et les amidons en glucose. L'inhibition de cette enzyme va conduire à une absorption réduite des glucides alimentaires.
- Elle régule le transport du glucose à travers la barrière intestinale⁽¹³⁾.
- Elle inhibe la DPP-4 et entraîne ainsi une augmentation de la concentration de GLP-1. Ceci permet d'améliorer l'équilibre en sucre chez le diabétique⁽¹⁴⁾.

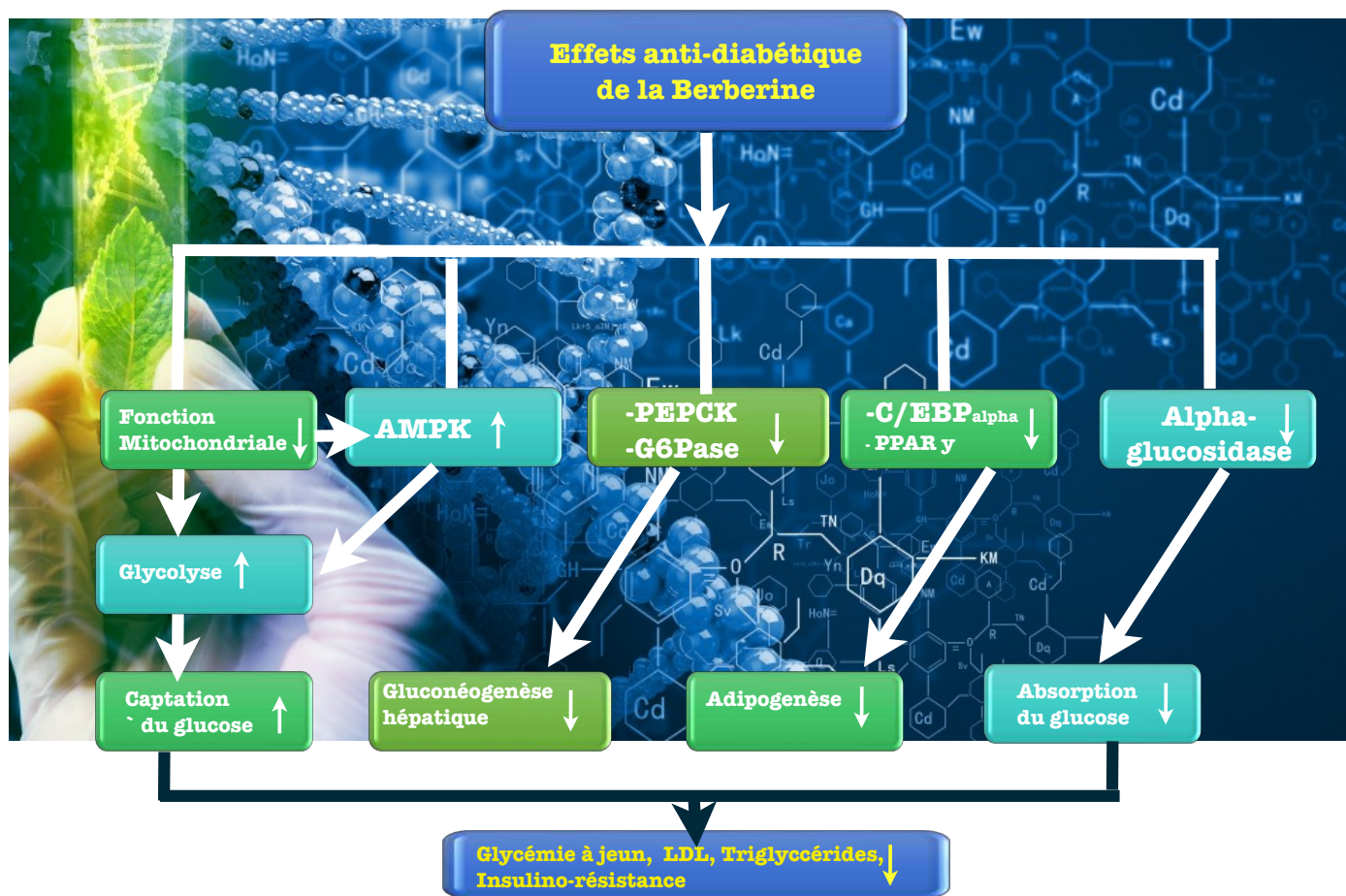


Figure 4 : les effets antidiabétiques de la berbérine

- 1 - la berbérine inhibe la fonction mitochondriale et active la captation du glucose via la stimulation de l'AMPK;
- 2 - Elle diminue l'expression des gènes PEPCK et G6Pase et inhibe la gluconéogenèse ;
- 3 - Elle diminue l'adipogenèse à travers l'inhibition des gènes PPARγ et la C/EBPα;
- 4 - Elle diminue l'absorption du glucose intestinal par inhibition de l'alpha-glucosidase
(Acta Pharmaceutica Sinica B 2012; 2(4):379-386).

■ 3.3 - La berbérine régule le métabolisme lipidique (transport des lipoprotéines, oxydation des acides gras) :

La berbérine module le transport et la captation des lipoprotéines :

L'apport de berbérine régule le métabolisme des LDL par différents mécanismes.

- Elle inhibe la synthèse des lipides à travers l'activation de l'AMPK⁽⁶⁾.
- Le mécanisme par lequel la berbérine diminue le LDL s'établit par l'augmentation de l'activité (up-régulation) et l'expression des récepteurs LDL dans le foie. Par ces mécanismes, il y a une meilleure absorption du LDL, ce qui contribue à diminuer le LDL circulant qui va finir par s'oxyder⁽¹⁵⁾.

La berbérine augmente la combustion des lipides dans les mitochondries.

L'obésité, cause majeure du syndrome métabolique, est due à une augmentation du nombre et de la taille des adipocytes. La berbérine a montré des propriétés inhibitrices de la différenciation des adipocytes⁽¹⁶⁾. Elle réduit les taux des lipides circulants : triglycérides et LDL-cholestérol et favorise la combustion des graisses, en stimulant l'oxydation des acides gras dans les mitochondries.

La berbérine réduit le PPAR-gamma dans les adipocytes⁽¹⁷⁾, ce qui inhibe l'adipogenèse (création de cellules de graisse) et l'accumulation de lipides dans les adipocytes. Ces résultats suggèrent que la berbérine, en réduisant la taille et le nombre des adipocytes, exercerait des effets « anti-obésité ».

■ 3.4 - Autres mécanismes d'action de la berbérine :

Berberine et flore intestinale :

- La berbérine a une activité antimicrobienne significative et stoppe la division cellulaire des bactéries dans le tractus gastro-intestinal. Elle agit comme antagoniste des endotoxines (LPS) et bloque la signalisation LPS/TLR4 à sa source. En effet, les endotoxines (LPS) activent le complexe CD14/TLR4 et stimulent ainsi la synthèse et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui participent à leur tour au déclenchement et au développement de l'inflammation, de l'insulinorésistance et au développement de la masse grasse⁽¹⁸⁾.
- La berbérine est également connue pour stimuler l'immunité et augmenter de manière préférentielle les bactéries productrices des acides gras à chaîne courte chez le rat (butyrate et acétate)⁽¹⁹⁾.
- La berbérine a des propriétés anti-diarrhéiques liées à son aptitude à retarder le transit intestinal. Ceci est dû à la réduction de la porosité de l'épithélium intestinal « leaky gut ». La berbérine réduit les effets néfastes du TNF-alpha généré via l'inflammation sur la muqueuse intestinale⁽²⁰⁾. Elle protège la muqueuse de l'intestin des dommages dus à de fortes consommations d'alcool⁽²¹⁾.

Berberine et cancer :

Un mécanisme potentiellement important dans la genèse des cancers est l'activation du mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), une voie de signalisation moléculaire connue pour réguler la synthèse protéique. La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de signalisation intracellulaire composée de différentes kinases activées en cascade. De nombreuses mutations des protéines constituant cette voie sont décrites dans les cancers, entraînant une dérégulation de la croissance, la prolifération et la survie cellulaire mais aussi de l'angiogenèse.

L'inhibition de cette voie par la Metformine ou la berbérine⁽²²⁾ provoque expérimentalement une réduction de la prolifération des cellules cancéreuses (car la synthèse protéique est bien entendu nécessaire lors de la division cellulaire).

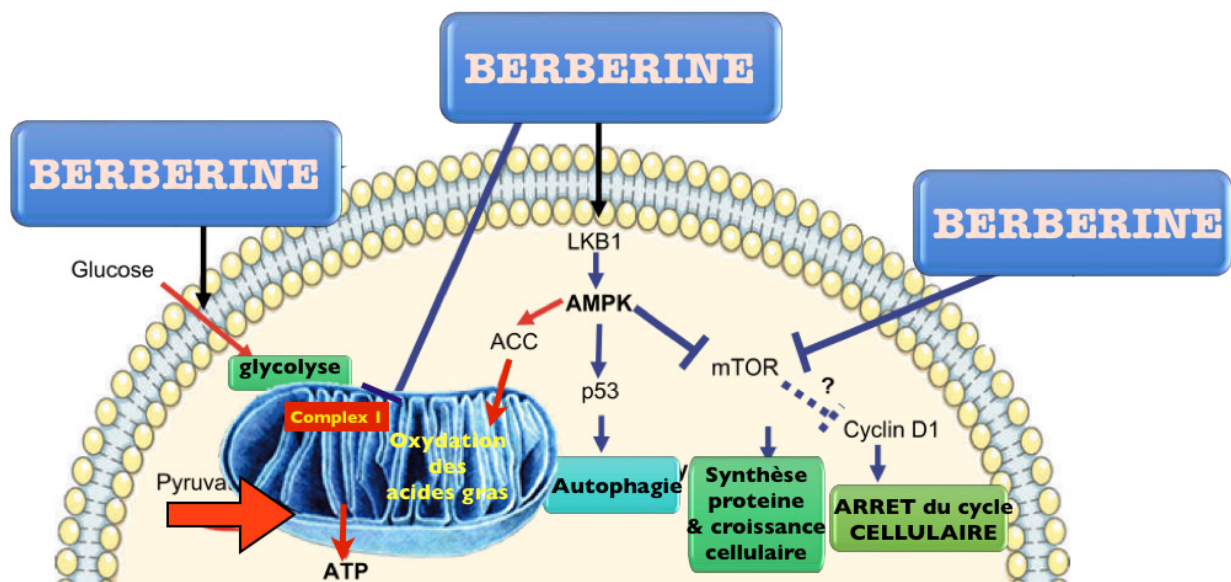


Figure 5 : action de la berbérine sur les cellules cancéreuses : inhibition du complexe I mitochondrial. Activation de la glycolyse et de l'AMPK d'où inhibition de la mTOR et donc de la prolifération cellulaire. En fonction du type cellulaire, on observe de plus une autophagie, une apoptose et un arrêt du cycle cellulaire.

4 - Bénéfices des suppléments : Etudes cliniques d'intervention

■ 4.1 - Bénéfices sur le métabolisme glucidique

L'efficacité de la berbérine à réguler la glycémie a été rapportée par plusieurs essais de supplémentation⁽²³⁻²⁴⁾

- Dans une étude d'intervention⁽²⁴⁾, 116 patients atteints de diabète de type 2 et de dyslipidémie ont été randomisés pour recevoir 1 gramme de berbérine par jour ou un placebo, pendant 3 mois. Dans le groupe de la berbérine (figure 7)

- l'hémoglobine glyquée a diminué de 7,5% à 6,6%
- la glycémie à jeun a diminué de 7,0 à 5,6 mMol / L (126 à 100,8 mg / dl) ;
- la glycémie post-prandiale a diminué de 12,0 à 8,9 mMol / L (216 à 160,2 mg / dl).

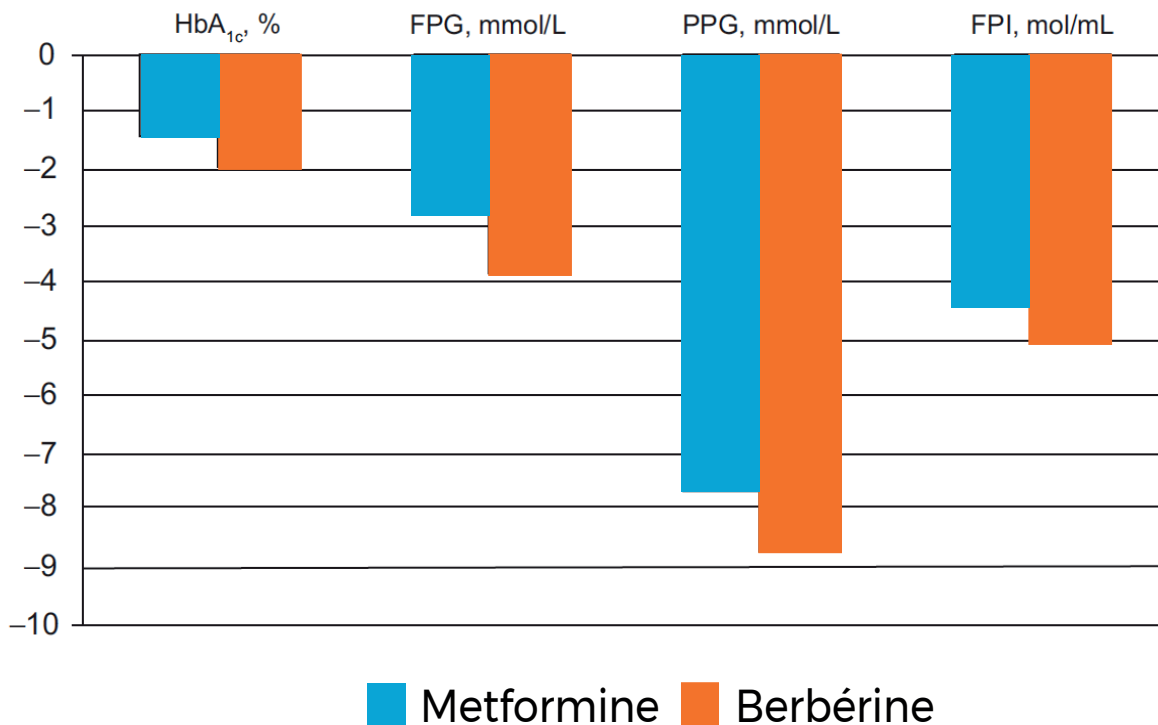
Dans une autre étude d'intervention⁽²³⁾ la berbérine a montré la même efficacité : deux groupes de patients diabétiques de type 2 ont été analysés avec comme comparatif la metformine. (figures 6 et 7)

- Dans le premier groupe la berbérine (500 mg, trois fois par jour) ou la metformine (500 mg, trois fois par jour) a été donné sur 3 mois. **L'effet hypoglycémiant de la berbérine a été similaire à celle de la metformine.**

Des changements importants ont été observés dans le groupe berbérine avec une diminution :

- de l'Hémoglobine glyquée (HbA1c) de 9,5% à 7,5% (une réduction d'environ 21%) ;
- de la glycémie à jeun de 190,8 à 124,2 mg / dl ;
- de la glycémie postprandiale de 356,4 à 199,8 mg / dl.

Effet antidiabétique de la berbérine par rapport à la metformine dans une étude clinique



Source : Yin J, Metabolism. 2008;57⁽⁵⁾:712-717.

Abbreviations:

FPG, fasting plasma glucose ; FPI, fasting plasma insulin; HbA1c, glycosylated hemoglobin; PPG postprandial glucose

Figure 6 : la berbérine vs metformine

- Dans le deuxième groupe de personnes avec un diabète de type 2 mal contrôlé, la berbérine (500 mg, trois fois par jour) a été donnée sur 3 mois :
- l'hémoglobine glyquée a diminué de 8,1% à 7,3% (une réduction d'environ 10%) ;
- au cours des 7 premiers jours de traitement, la berbérine a réduit la glycémie à jeun de 172,8 à 140,4 mg / dl et la glycémie postprandiale de 266,4 à 210,6 mg / dl ;
- pendant la deuxième semaine, les glycémies à jeun et postprandiales ont encore diminué (135 mg / dl pour la glycémie à jeun et 189 mg / dl pour la postprandiale) et sont restées à ces niveaux par la suite ;
- l'insuline à jeun a été réduite de 28,1% ;
- la résistance à l'insuline a été réduite de 44,7%.

Cette étude indique que la berbérine **est un puissant agent hypoglycémiant oral avec des effets bénéfiques sur le métabolisme lipidique**. De plus, les chercheurs ont observé une augmentation des *pro-insulin C-peptides* à jeun et postprandiaux lorsque la berbérine est utilisée en association avec l'insuline. Ces peptides facilitent le traitement de l'insuline dans le réticulum endoplasmique, et leur augmentation suggère que le traitement par la berbérine à long terme peut améliorer la sécrétion d'insuline des patients.

Auteur	Conditions	N° de patients	Dose	Durée	Effets de la berbérine	Effets secondaires
Kong (2004)	Hypercholestérolémie	91	1000 mg/jour	12 semaines	Reduction des Chol T par 18%, LDL-C par 20%, TG par 28%	Aucuns
Cícero (2007)	Hypercholestérolémie	40	500 mg	4 semaines	Réduction du chol T par 16% LDL-C par 20%, ApoB par 15%, TG par 22%, Augmentation du HDL-C par 6.6%.	Aucuns
Derosa (2013)	Hypercholestérolémie	144	1000 mg/jour	12 semaines	Réduction du Chol T par 17% LDL-C par 21%, TG par 20%, augmentation du HDL-C de 4%	Aucuns
Zhang (2008)	Diabète de type 2	116	1000 mg/jour	12 semaines	Reduction du BMI par 0.9 kg/m ² , FBG par 20%, PPG par 26%, HbA1c par 0.9%, HOMA-IR par 38%, Chol T par 19%, LDL-C par 22%, TG par 36%	Constipation modérée chez 5 patients
Yin (2008)	Diabète de type 2	36	1500 mg/jour	13 semaines	Diminution de HbA1c par 2%, FBG par 36%, PPG par 44%, Chol T par 14%, TG par 23%	problèmes gastro-intestinaux mineurs (34.5% des patients)
	Diabète de type 2 (Traité)	48			Diminution du tour de taille de 2 cm, HbA1c par 0.8%, FBG par 21%, PPG par 33%, FPI par 29%, HOMA-IR par 45%, Chol T par 12%, LDL-C par 13%	
Zhang (2010)	Diabète de Type 2	97	1000 mg/jour	8 semaines	Diminution de FBG par 25.9%, FPI par 28%, HbA1c par 1.5%, TG par 18%	Aucuns
Yan (2015)	Stéatose hépatique	184	1500 mg/jour	16 semaines	Réduction du BMI par 1.5 kg/m ² , taille par 4.8 cm, Chol T par 9%, TG par 20%, ApoB par 11%, amélioration des transaminases	problèmes gastro-intestinaux mineurs (26.19%) et constipation (14.29%)

Figure 7 : études cliniques de la berbérine chez l'homme

BMI= body mass index, FBG= fasting blood glucose, PPG= postprandial blood glucose, FPI= fasting plasma insulin, HOMA-IR= homeostasis assessment index - insulin resistance, HbA1c= glycated haemoglobin, TC = Total cholesterol, TG= triglycerides, LDL-C= low density lipoprotein cholesterol, HDL-C = high density lipoprotein cholesterol, ApoB = apolipoprotein B100 - Chol T = cholesterol Total

■ 4.2 - Bénéfices sur le métabolisme lipidique

La berbérine diminue de 25 % en trois mois les LDL⁽²⁴⁾.

La berbérine améliore le profil lipidique⁽²⁵⁾ en cas d'hyperlipidémie, elle réduit les triglycérides, l'Apo B, le LDL-Chol et le cholestérol total.

• Chez 116 patients atteints de diabète de type 2 et de dyslipidémie⁽²⁴⁾ recevant 1 g de berbérine / jour pendant 3 mois, dans le plasma (*figure 7*) :

- les triglycérides plasmatiques ont diminué de 2,51 à 1,61 mM / L (220 à 141 mg / dl) ;
- le cholestérol total a diminué de 5,31 à 4,35 mM / L (205 à 168 mg / dl) ;
- le cholestérol LDL a diminué de 3,23 à 2,55 mM / L (de 124,9 à 98,6 mg / dl).

• Chez des sujets obèses hypertriglycéridémiques l'administration de 1 g de berbérine par jour pendant 4 semaines a conduit à une baisse de 16 % des TG plasmatiques. Dans un deuxième groupe de patients, recevant 1,5 g / jour on observe une baisse de 23 % du taux de triglycéride, suggérant un effet dose de la berbérine⁽²⁶⁾.

• Dans une autre étude⁽²⁵⁾ des patients obèses, reçoivent durant 12 semaines 500 mg trois fois par jour de berbérine. Une perte de poids de 2,5 kg, ainsi qu'une amélioration significative des taux de triglycérides et de cholestérol sont observées.

• Chez des patients obèses atteints de syndrome métabolique⁽²⁷⁾, 300 mg trois fois par jour, 3 mois, diminuent l'indice de masse corporelle des patients passe de 31,5 IMC à 27,4 IMC. La plus grande partie de graisse perdue étant de la graisse viscérale.

■ 4.3 - Bénéfices sur la fonction hépatique et le NASH

Le foie jouant un rôle central dans le métabolisme du glucose, de nombreuses études ont porté sur les effets de la berbérine dans certaines pathologies hépatiques.

Les bénéfices de l'apport de la berbérine sont décrits dans l'hépatite B et l'hépatite C chronique de patients diabétiques de type 2. Chez ces sujets, la fonction hépatique est significativement améliorée⁽²⁸⁾ comme en témoigne la réduction des taux d'enzymes hépatiques, marqueurs de la souffrance hépatique.

Indépendamment du surpoids ou du syndrome métabolique, l'insulinorésistance peut être à l'origine d'une stéatose.

Les conséquences de la stéatose hépatique peuvent être atténuées par la berbérine, en relation avec l'inhibition de la synthèse des acides gras à travers la stimulation de l'AMPK. Paradoxalement, en cas de stéatose, il existe une augmentation de la β -oxydation parallèle à l'augmentation de la synthèse de novo des acides gras. Ceci est expliqué par l'activation de PPAR α consécutive à la grande disponibilité d'acides gras au niveau hépatique. Les autres mécanismes de la berbérine pouvant atténuer la stéatose sont aussi la sensibilité à l'insuline, la diminution de l'inflammation et l'effet antimicrobien sur le microbiote intestinal.

Dans une étude, 184 patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique sont divisés en 3 groupes de patients⁽²⁵⁾: groupe hygiène de vie seule, groupe Pioglitazone 15 mg par jour, ou groupe berbérine 500 mg trois fois par jour. Dans le groupe berbérine, est améliorée significativement et de façon plus prononcés sur la réduction du poids du foie, l'IMC, le test de HOMA, le cholestérol total et les triglycérides plasmatiques (*figure 7*).

5 - Berbérine, vieillissement et perspectives dans la prévention du cancer

En augmentant l'activation de l'AMPK, des facteurs de dérèglements métaboliques, présents dans le cancer et le vieillissement peuvent être réduits.

Avec l'âge, la susceptibilité aux cancers augmente et la berbérine pourrait être prometteuse en tant qu'agent préventif du cancer, par un effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses mais aussi en bloquant la prolifération^(29, 30). Elle montre aussi un potentiel synergique avec les traitements conventionnels contre le cancer, comme cela a été démontré dans les expériences de laboratoire pour sensibiliser de nombreux types de cellules cancéreuses aux effets du médicament de chimiothérapie conventionnel la Doxorubicine⁽³¹⁾. Son activité est bénéfique dans les cancers du cerveau (glioblastome multiforme)⁽³²⁾, le cancer du sein⁽³³⁾, du col de l'utérus⁽³⁴⁾, du colon⁽³⁵⁾, du foie⁽³⁶⁾, des lymphomes⁽³⁷⁾, cancer buccal⁽³⁸⁾, de la colonne vertébrale⁽³⁹⁾ et de la thyroïde⁽⁴⁰⁾.

Le tissu cancéreux métabolise dix fois plus de glucose qu'un tissu sain, ce qui pourrait expliquer les bénéfices des traitements par la metformine dans la prévention des cancers⁽⁴¹⁾. Les mécanismes cellulaires potentiels anti-oncologiques de la metformine comprennent la stimulation de l'AMP-kinase qui une fois activée réduit les voies anaboliques consommatrices d'ATP dans la cellule cancéreuse.

Le protocole du Dr Laurent Schwartz⁽⁴²⁾, s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle au-delà des moyens classiques de vaincre le cancer par apoptose des cellules cancéreuses, il est indispensable de prendre en compte les métabolismes en relançant l'activité de la mitochondrie. Plus les niveaux de glucose sont élevés, plus le glucose est capté, plus la croissance des cellules cancéreuses est rapide (\uparrow glucose \rightarrow \uparrow IGF-I). Le glucose détermine donc le métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse, tandis que l'IGF-I détermine la croissance tumorale (via la route PI3K/Akt/HIF-1 α). Grâce à cet excès d'énergie, la cellule cancéreuse change son mode de vie et commence à se diviser.

Il faut donc intervenir dans le métabolisme de la cellule cancéreuse par exemple en la privant de glucose (Warburg) avec des suppléments de (Schwartz) : HCA + Acide lipoïque + berbérine avec le régime cétogène.

6 - Indications et posologie

Un apport de berbérine de 1 g / jour participe à la prévention et au traitement de

- pré-diabète et diabète de type 2 ;
- syndrome métabolique (SM) ;
- dyslipidémie (LDL-cholestérol et triglycérides élevés) ;
- stéatose hépatique non alcoolique ;
- accompagnement des traitements des cancers (*protocole Dr. Schwartz*) ;
- lutte contre le vieillissement.

7 - Effets secondaires

Mis à part quelques utilisateurs ayant noté une constipation temporaire en tout début de traitement ou des effets indésirables gastro-intestinaux transitoires pouvant être liés à son action antimicrobienne, la berbérine est totalement dénuée d'effets secondaires.

8 - CONCLUSION

La berbérine apparaît comme efficace dans le traitement des altérations métaboliques (dysglycémies et dyslipidémies) rencontrées dans le syndrome métabolique, le diabète type 2, la stéatose hépatique non alcoolique, et les dommages dus au vieillissement prématuré. Son impact sur la régulation des métabolismes peut également s'insérer dans le protocole du Dr Schwartz.

La posologie efficace varie, selon les études, de 900 à 1500 mg par jour, répartis en deux ou trois prises, avant les trois repas principaux, sur 3 mois.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Vuddanda PR, et al (2010) Berbérine: a potential phytochemical with multi spectrum therapeutic activities. *Expert Opin Investig Drugs*. (2010) Oct; 19(10): 1297-307.
- ² Tillhon M (2012) Berbérine: new perspectives for old remedies. *Biochem Pharmacol* . 2012 Nov 15; 84(10): 1260-7.
- ³ Yao.J. (2015) Learning from berbérine: Treating chronic diseases through multiple targets. *Sci.China Sci* 2015 Sep; 58(9): 854-9.
- ⁴ Turner et al. (2008) Berbérine and its more biologically available derivative, dihydroberbérine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berbérine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1414-8.
- ⁵ Lee YS, et al. (2006) Berbérine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes*. 2006;55:2256-64.
- ⁶ Brusq JM, et al. (2006) Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berbérine. *J Lipid Res* 47:1281-1288.
- ⁷ Zhou L (2007) -Berbérine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin. *Metabolism* 2007;56(3):405-12.
- ⁸ Zhang, Q. et al. (2011) Berbérine Moderates Glucose and Lipid Metabolism through Multipathway Mechanism. *Evid Based Complement Alternat Alternative Medicine*, 1-10 (2011).
- ⁹ Li Y. et al -(2011) -Activation of AMPK by berbérine promotes adiponectin multimerization in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*. 2011 Jun 23;585(12):1735-40.
- ¹⁰ Nadjafi S- (2014) Effect of berbérine on nitric oxide production during oxygen-glucose deprivation/reperfusion in OLN-93 oligodendrocytes. *Pak J Biol Sci*. 2014 Nov;17(11):1185-9.
- ¹¹ Dong H, et al. (2012) Berbérine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. (2012): 591-654.
- ¹² Liu L,(2010) Berbérine suppresses intestinal disaccharidases with beneficial metabolic effects in diabetic states, evidences from in vivo and in vitro study- *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*-April 2010, Volume 381, Issue 4, pp 371-381
- ¹³ Huang ZJ- (2003)-The antihyperglycaemic activity of berbérine arises from a decrease of glucose absorption.Pan CY1, Wang GJ, *Planta Med*. 2003 Jul;69(7):632-6.
- ¹⁴ Yu Y1 -(2015) -Berbérine induces GLP-1 secretion through activation of bitter taste receptor pathways. *Biochem Pharmacol*. 2015 Sep 15;97(2).
- ¹⁵ Lee S, (2007) Berbérine-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Nov 3; 362(4): 853-7.
- ¹⁶ Jun Yin, (2008) -Traditional Chinese Medicine in Treatment of Metabolic Syndrome *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008 Jun; 8(2): 99-111.
- ¹⁷ Huang C1 (2006)- Berbérine inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation through the PPARgamma pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Sep 22; 348(2):571-8.
- ¹⁸ Ming Chu et al-(2014)- Role of berbérine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor- *BMC Complement Altern Med*. 2014; 14: 89.
- ¹⁹ Zhang X1 (2015) - Modulation of gut microbiota by berbérine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats-*Sci Rep*. 2015 Sep 23; Article numéro: 14405.
- ²⁰ Gu Let al (2011)- Berbérine ameliorates intestinal epithelial tight-junction damage and down-regulates myosin light chain kinase pathways in a mouse model of endotoxemia. *Infect Dis*. 2011 Jun 1; 203(11):1602-12.
- ²¹ Wang XP1,(2015) -;Protection of Gastrointestinal Mucosa from Acute Heavy Alcohol Consumption: The Effect of Berbérine and Its Correlation with TLR2, 4/IL1 β -TNF α Signaling. *PLoS One*. 2015 Jul 30; 10(7).
- ²² Jiwei Wang,(2016)- Berbérine induces autophagy in glioblastoma by targeting the AMPK/mTOR/ULK1-pathway-*Oncotarget*. 2016 Oct 11; 7(41): 66944-66958.
- ²³ Yin J et al (2008). Efficacy of berbérine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008 May; 57(5): 712-7.
- ²⁴ Zhang Y et al (2008) - Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berbérine -*J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul; 93(7): 2559-65.
- ²⁵ Yan HM, et al. Efficacy of Berbérine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2015 Aug 7;10(8).

- ²⁶ Hu Y, et al. (2012)- Lipid-lowering effect of berbérine in human subjects and rats. *Phytomedicine*. 2012 Jul 15; 19(10):861-7.
- ²⁷ Yang et al- (2012)- Berbérine Improves Insulin Sensitivity by Inhibiting Fat Store and Adjusting Adipokines Profile in Human Preadipocytes and Metabolic Syndrome Patients- Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : Volume 2012 (2012), Article ID 363845, 9 pages.
- ²⁸ Kashkooli et al (2015), The Effect of Berberis Vulgaris Extract on Transaminase Activities in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, *Hepat Mon*. 2015 Feb; 15(2):
- ²⁹ Tillhon M et al- (2012)-Berbérine: new perspectives for old remedies. *BiochemPharmacol*. 2012 Nov 15;84(10):1260-7.
- ³⁰ Yiyi Sun et al- (2009)-A systematic review of the anticancer properties of berbérine, a natural product from Chinese herbs. *Anticancer Drugs*. 2009 Oct; 20(9):757-69.
- ³¹ Nannan Tong et al (2012)- Berbérine sensitize multiple human cancer cells to the anticancer effects of doxorubicin in vitro. *Oncol Lett*. 2012 Jun; 3(6):1263-1267.
- ³² Liu Q1,(2015)-. Berbérine induces senescence of human glioblastoma cells by downregulating the EGFR-MEK-ERK signaling pathway. *Mol Cancer Ther*. 2015 Feb; 14(2):355-63
- ³³ Jing Liu (2009), Coptis extracts enhance the anticancer effect of estrogen receptor antagonists on human breast cancer cells-*Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Jan 9; 378(2): 174-178.
- ³⁴ Naasani et al (1999): A potent telomerase inhibitor identified by exploiting the disease-oriented screening program with COMPARE analysis *Cancer Res*. 1999 Aug 15; 59(16): 4004.
- ³⁵ Wang et al (2012).Berbérineinducescaspase-independentcelldeath in colon tumorcellsthrough activation of apoptosis-inducing factor. -*PLoS One*. 2012; 7(5).
- ³⁶ Wang N et al- (2010) Berbérine induces autophagic cell death and mitochondrial apoptosis in liver cancer cells: the cellular mechanism. *J Cell Biochem*. 2010 Dec 15; 111(6).
- ³⁷ Ma Y et al- (2008)- 9-N-Substituted berbérine derivatives: stabilization of G-quadruplex DNA and down-regulation of oncogene c-myc. *Bioorg Med Chem*. 2008 Aug 15; 16(16):7582-91.
- ³⁸ Lin et al-(2007) Berbérine induces apoptosis in human HSC-3 oral cancer cells via simultaneous activation of the deathreceptor-mediated and mitochondrial pathway. *Anticancer Res*. 2007 Sep-Oct; 27(5A): 3371-8.
- ³⁹ Chen TC1-(2009). Involvement of reactive oxygen species and caspase-dependentpathway in berbérine-induced cell cycle arrest and apoptosis in C6 rat gliomacells. *Int J Oncol*. 2009 Jun;34(6):1681-90.
- ⁴⁰ Yonseï et al-(2012)-Berbérine inhibited the growth of thyroid cancer cell lines 8505C and TPC1. *Med J*. 2012 Mar;53(2):346-51.
- ⁴¹ Ben Sahra, et al- (2010)-Metformin in Cancer Therapy: A New Perspective for an Old Antidiabetic Drug? *Mol Cancer Ther*. 2010 May;9(5):1092-9
- ⁴² Cancer : un traitement simple et non toxique, par Laurent Schwartz, éditions Thierry Souccar, 135 p.

physiomance berbérine

À conseiller en accompagnement nutritionnel :

- pour maintenir une glycémie normale
- pour diminuer les taux de LDL-cholestérol et triglycérides
- d'un traitement conventionnel du cancer (protocole METABLOC)



FRANCE

Analyse nutritionnelle moyenne pour 1 comprimé :

Extrait de *Berberis aristata* 1000,0 mg
dont berbérine 500,0 mg

Conseil d'utilisation :

1 à 2 comprimés par jour pendant 1 mois. ARSB*

*ARSB : À renouveler si besoin

Conditionnement-référence :

PHY312-60 comprimés



BELGIQUE

Analyse nutritionnelle moyenne pour 1 gélule :

Berbérine 500,0 mg

Conseil d'utilisation :

1 gélule par jour pendant 2 mois. ARSB*

*ARSB : À renouveler si besoin

Conditionnement-référence :

PHY312B-60 gélules

LE + PRODUIT



« High quality process® » est un procédé déposé par le laboratoire THERASCIENCE qui garantit l'origine, la sélection des plantes ainsi que leurs efficacité.

PRÉCAUTION D'EMPLOI

Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et chez l'enfant de moins de 6 ans.

IEPP | INSTITUT EUROPÉEN
DE PHYSIONUTRITION
ET DE PHYTOTHÉRAPIE

12/14, Rond-Point des Champs-Élysées - 75008 PARIS

Tél. : 01 53 53 14 08 - Fax : 01 53 53 14 00

E. Mail : info@iepp-fr.com
Site Internet : www.iepp-fr.com



VDOC846B