

La micro-inflammation chronique comme « tir ami » dans le vieillissement et la maladie

9

Yuzo Endo, Kentaro Ninomiya, and Soo Liang Ooi

Résumé

Les principales maladies chroniques liées au mode de vie, dont le cancer et la maladie d'Alzheimer, sont les conséquences d'une micro-inflammation à long terme dans n'importe quel micro-environnement de notre corps, avec une latence de 10 à 20 ans. L'inflammation est une réponse immunitaire déclenchée par des leucocytes, tels que les macrophages et les neutrophiles, qui produisent et propagent des espèces réactives de l'oxygène en réponse non seulement aux agents pathogènes, mais aussi aux substances auto-structurales, voire à l'ADN. Ce stress oxydatif affecte les cellules hôtes, ce qu'on appelle le « tir ami ». L'une des stratégies préventives les plus efficaces contre les maladies liées au mode de vie consiste à supprimer ou à réduire les attaques de tir ami, non pas par des médicaments, mais par des compléments alimentaires puissants. Les recherches menées par l'auteur principal ont confirmé l'absorption partielle d'ImunoBran et de ses dérivés dans le sang de souris après ingestion orale. L'absorption d'ImunoBran peut se faire par les plaques de Peyer dans l'intestin grêle. D'autres expériences ont également démontré que l'ingestion orale et l'administration parentérale d'ImunoBran chez la souris induisaient des effets protecteurs comparables contre les effets indésirables des médicaments anticancéreux, qui sont de puissants oxydants et même cancérigènes. Par conséquent, les effets antioxydants, immunomodulateurs et anti-inflammatoires d'ImunoBran peuvent atténuer le « tir ami » dans les maladies chroniques liées au mode de vie à l'âge adulte et au vieillissement.

Y. Endo

Faculté de médecine de l'université de Hamamatsu, Hamamatsu, Japon

K. Ninomiya

Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japon

S. L. Ooi

Faculté de médecine dentaire et des sciences médicales, Université Charles Sturt, Bathurst, Nouvelle-Galles du Sud, Australie

© Le(s) auteur(s), sous licence exclusive de Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2023

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-19-5735-2_9

Mots clés

Basé sur des preuves · Supplément oral · ImunoBran · Antioxydant · Modulation immunitaire · Maladies liées au mode de vie · Médecine préventive

9.1 Introduction

De nombreuses maladies chez l'homme sont désormais reconnues comme des processus inflammatoires chroniques déclenchés et favorisés par des facteurs liés au mode de vie. Les maladies inflammatoires chroniques peuvent avoir une période de latence de 15 à 20 ans avant l'apparition des symptômes. Après quoi, elles peuvent progresser rapidement et atteindre le stade terminal sans traitement approprié. Les principales maladies chroniques liées au mode de vie sont le cancer, le diabète sucré, les maladies liées à l'obésité et l'athérosclérose, qui peut entraîner des maladies ischémiques du cœur et du cerveau, ainsi que la maladie d'Alzheimer. Cet aspect étiologique lié au mode de vie est radicalement différent du point de vue pathologique traditionnel jusqu'à la fin du XXe siècle.

Le vieillissement est une vie physiologique avec eustress, tandis que la sénescence est une vie pathologique avec détresse. Un équilibre entre eustress et détresse régule une vie saine. Dans un article de synthèse sur le vieillissement publié en 2000, Franceschi et al. ont présenté la théorie de « l'inflamm-aging », un concept révolutionnaire et novateur dans les sciences médicales modernes (Franceschi et al. [2000](#)). Le vieillissement et la micro-inflammation chronique doivent être considérés comme résultant du stress oxydatif répété à l'infini produit par les cellules inflammatoires de l'hôte, telles que les leucocytes, contre les agents pathogènes étrangers et ses propres cellules (Endo et al. [1993](#)). Le processus s'apparente à un « tir ami ». Les causes des maladies chroniques sont la glycation due à une consommation excessive de glucose, une consommation excessive de lipides et un déséquilibre azoté conduisant à un dépôt amyloïde, même s'il s'agit de nutriments fondamentaux nécessaires à la production d'énergie cellulaire. La biosynthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), de l'acide ribonucléique (ARN) et des protéines, le dogme central de la biologie moléculaire, est l'une des cibles les plus importantes des maladies liées au mode de vie.

L'ImunoBran est un type d'hémicellulose d'arabinoxylane modifiée dérivée du son de riz. Il a été établi comme un complément non toxique appelé modificateur de la réponse biologique (BRM) qui peut déclencher des réponses immunogènes (Ghoneum [2016](#)). Grâce à ses effets antioxydants et immunomodulateurs, l'ImunoBran peut protéger de manière globale contre les maladies liées au mode de vie.

En tant que pathologiste diagnostique et immunologiste clinique à l'hôpital général de Tokyo, j'ai (le premier auteur) réalisé plus de 700 autopsies. J'ai diagnostiqué des biopsies cliniques du foie, des reins et d'autres matériels chirurgicaux pour des cliniciens et des patients. J'ai officiellement rendu compte du diagnostic final avec des commentaires complets et publié de nombreux articles scientifiques.

J'ai commencé à faire des recherches sur l'ImunoBran en utilisant des modèles animaux juste après avoir pris ma retraite de l'hôpital. Je voulais connaître la dynamique intracorporelle de l'ImunoBran. Comme les composés végétaux sont des substances étrangères au système immunitaire, je voulais savoir comment

l'ImunoBran, en tant que composé d'arabinoxylane d'origine végétale, affectait le corps de l'animal après ingestion orale ou administration parentérale. Je voulais connaître les mécanismes immunologiques de son interaction cellulaire et intracellulaire en termes de nouvelles substances végétales dans le corps de l'animal. L'hémicellulose arabinoxylane est une substance unique et immunoréactive dans l'organisme d'un point de vue immunologique.

En ce qui concerne ces questions, les contributions de Ghoneum ([2016](#)) ont clarifié les multiples fonctions de l'ImunoBran, notamment l'activation des cellules tueuses naturelles (NK) et ses effets anti-inflammatoires, antioxydants, anticancéreux et immunomodulateurs. Ces résultats révèlent que l'ImunoBran est un MBR idéal dérivé de denrées alimentaires, en l'occurrence le son de riz. J'ai été particulièrement impressionné par deux articles. Tout d'abord, une étude de cas clinique a montré une survie prolongée chez un patient atteint d'hémangiopéricytome malin qui n'a pris d'ImunoBran qu'après l'opération (Markus et al. [2006](#)). Deuxièmement, un article de synthèse récent d'Ooi et al. a documenté la thérapie complémentaire ou alternative fondée sur des preuves utilisant ImunoBran pour le traitement conventionnel du cancer (Ooi et al. [2018](#)). Ces articles montrent les multiples fonctions de l'ImunoBran, confirmant sa recommandation en tant que thérapie anticancéreuse adjuvante et thérapie de point de contrôle immunitaire. De plus, l'ImunoBran devrait être recommandé aux personnes souffrant de maladies liées au mode de vie et à celles qui souhaitent prévenir le vieillissement dû à ses effets immunomodulateurs.

9.2 Expériences de traçage de l'ImunoBran in vivo

Le meilleur complément alimentaire est une substance qui atteint le microenvironnement de notre corps et interagit de manière vivante avec les cellules, les tissus et les systèmes organiques, tels que le système immunitaire, le système nerveux autonome et le système endocrinien. Ces trois systèmes constituent le système d'équilibre de base du pouvoir de guérison naturel du corps. L'ImunoBran est une substance idéale à cet effet.

En ce qui concerne ma première question sur l'ImunoBran, il doit être absorbé par l'organisme pour réagir avec le système immunitaire. Ainsi, des expériences de traçage d'ImunoBran chez les animaux devraient être effectuées. Pour tracer l'ImunoBran, nous avons développé des méthodes immunologiques semi-quantitatives en utilisant des anticorps polyclonaux contre l'hémicellulose arabinoxylane. Nous avons injecté de l'ImunoBran brut à des rats qui ont développé des anticorps polyclonaux contre l'ImunoBran, qui comprend des polysaccharides et des protéines. En général, les polysaccharides présentent une antigénicité relativement faible par rapport aux protéines (Endo et Kanbayashi [2003](#)).

En 2000, alors que j'étais professeur invité à l'université McMaster, nous avons utilisé une méthode de microdétection non isotopique alors nouvellement développée, basée sur le dosage immuno-enzymatique (ELISA), pour détecter les antigènes polysaccharidiques (Zielen et al. [1996](#)). Tout d'abord, nous avons purifié des anticorps polyclonaux d'immunoglobuline (Ig) G contre le composé ImunoBran chez des rats de laboratoire. Nous voulions savoir si ces anticorps pouvaient réagir avec le sérum de souris par administration orale ou intrapéritonéale d'ImunoBran. Dans cette procédure, l'ImunoBran a été administré

à des souris par voie orale pour être digéré par l'intestin. Nous nous attendions à ce qu'aucun oligo-élément ne soit détecté dans le sang des souris ; cependant, cela n'a pas été le cas.

Chaque sérum des groupes expérimentaux a été incubé avec le titre standard d'anticorps IgG polyclonaux contre l'ImunoBran. Ces échantillons ont ensuite été soumis à une ultracentrifugation, et le surnageant contenant l'ImunoBran restant a été testé pour réagir avec le sérum d'anticorps IgG standard contre l'ImunoBran. Les sérums sans ImunoBran devraient révéler 100 % d'anticorps IgG polyclonaux contre l'ImunoBran. Si une certaine quantité d'ImunoBran était présente dans les sérums, les complexes antigène-anticorps devraient être précipités par ultracentrifugation, et un pourcentage inférieur à 100 % d'anticorps IgG polyclonaux contre l'ImunoBran serait détecté. Cela signifie la soustraction de la précipitation de l'antigène du composé ImunoBran et de ces anticorps contre l'ImunoBran (Endo et Kanbayashi [2003](#)).

Nous avons détecté des molécules composées de polysaccharides immunoréactifs et de protéines d'ImunoBran sur les plaques ELISA CovaLink, ce qui a montré que l'ImunoBran ne pouvait pas être entièrement digéré dans l'intestin. Une partie a été absorbée par l'intestin, par exemple par les plaques de Peyer chez les souris expérimentales, avec l'ingestion orale d'ImunoBran. Nous avons détecté de l'ImunoBran immunoréactif dans les sérums 2 et 3 heures plus tard. Ces résultats nous ont amenés à conclure que l'ImunoBran ne peut être que partiellement digéré dans l'intestin et absorbé dans le sang (Endo et Kanbayashi [2003](#)). De telles données sur la prise orale de médicaments ou de compléments devraient être nécessaires pour évaluer leur dynamique in vivo et chez l'homme.

Après cela, nous avons mis en place des expériences supplémentaires sur des souris avec l'administration orale et intrapéritonéale d'ImunoBran. Nous avons évalué l'effet protecteur d'ImunoBran contre les complications indésirables du cisplatine, un médicament anticancéreux. Tous les groupes de souris ont présenté un gain de poids presque identique pendant une semaine après l'administration intrapéritonéale de cisplatine. Cependant, les deux groupes sous ImunoBran (oral et intrapéritonéal) ont montré une perte de poids moindre et se sont rétablis plus rapidement que les groupes témoins sous eau contre la perte de poids corporel induite par le cisplatine (Endo et Kanbayashi [2003](#)).

Ensuite, nous avons utilisé d'autres modèles animaux pour montrer les effets protecteurs d'ImunoBran contre les effets indésirables d'autres médicaments anticancéreux. Nous avons développé des modèles animaux de pneumonie interstitielle aiguë avec des médicaments anticancéreux et d'asthme bronchique (Kanbayashi et Endo [2002](#)). Notre travail a été suivi par l'expérience in vitro de mastocytes dérivés d'os avec une fraction de son de riz hydrolysé d'ImunoBran réalisée par Hoshino et al. ([2010](#)). Les résultats ont indiqué que l'ImunoBran avait un effet antiallergique potentiel en supprimant la dégranulation et la libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes.

La grande taille moléculaire de l'ImunoBran est connue pour avoir des effets anticancéreux en régulant à la hausse les activités des cellules NK, des cellules T, des cellules B et des macrophages et en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses (Ghoneum et Abedi [2004](#)). Ces expériences sur des animaux ont montré que l'ImunoBran pouvait protéger de manière significative contre l'infiltration inflammatoire et les réactions allergiques en termes de régulation à la baisse de la libération d'histamine par les mastocytes in vivo (Hoshino et al. [2010](#)). Les mécanismes de l'action subcellulaire de l'ImunoBran doivent être analysés et

reconnus plus en profondeur pour comprendre ses effets immuno-modulateurs et antioxydants.

9.3 Les oxydants attaquent comme un tir ami provoquant une inflammation dans les maladies liées au mode de vie et au vieillissement

Grâce aux autopsies pratiquées à l'hôpital, j'ai pu constater que presque tous les cas de cancer chez l'adulte progressaient pendant une longue période de latence de plus de 15 ans avant de se manifester sous la forme de tumeurs solides de plus de 1 cm³, détectables à un stade précoce. Les cancers à l'âge adulte sont très différents de ceux de l'enfance. Chez les adultes, il s'agit des cancers du poumon, du côlon, de l'estomac, de l'œsophage, du pancréas, de la vessie et du sein chez la femme ou de la prostate chez l'homme. Chez les enfants, il s'agit de la leucémie, des tumeurs cérébrales ou de certains blastomes, comme la tumeur de Wilms. En général, les deux groupes sont très différents l'un de l'autre.

Nous savons déjà comment les différences entre le cancer à l'âge adulte et le cancer chez l'enfant se produisent. La carcinogenèse à l'âge adulte est étroitement liée au mode de vie. La carcinogenèse chez l'enfant est étroitement liée à la mutation de l'ADN pendant la croissance des organes in utero. De multiples étapes de la carcinogenèse sont dues à des mutations spontanées ou à des méthylations de paires de bases dans les zones d'exons liées aux gènes de prolifération cellulaire, d'inhibition cellulaire, d'apoptose ou de télomères. Bien que les causes des mutations à grande échelle restent à clarifier, l'étiologie du cancer à l'âge adulte est étroitement liée au mode de vie, comme le tabagisme ou l'inhalation de gaz pollués contenant de l'amiante, un hydrocarbure polyaromatique, en ce qui concerne le cancer des voies respiratoires et de la plèvre. Ces substances doivent pénétrer dans le sang par les poumons, provoquant des changements dans les réactions oxydatives de notre corps. Elles sont ensuite excrétées par toutes les glandes, telles que l'estomac, le sein, le pancréas, la prostate, les voies urinaires et la vessie. D'autre part, les substances végétales, telles que les légumes et les fruits, poussent dans les champs sous les rayons électromagnétiques du soleil, qui induisent de fortes réactions oxydatives. Les plantes ne peuvent pas pousser sans feuilles, qui contiennent de nombreux antioxydants contre le rayonnement solaire. Lorsque j'étais professeur invité en immunologie des muqueuses à l'université McMaster, j'ai été interviewé par Simon Martin, rédacteur en chef du magazine Complementary and Alternative Medicine (CAM). L'article s'intitulait « Cancer and inflammation : the potential for prevention » et a été publié dans le volume 4 d'août 2004 (Endo [2004](#)). À l'époque, les informations contenues dans l'interview étaient spéculatives. Cependant, depuis lors, les informations semblent correctes. J'ai mentionné ce qui suit à propos de l'ImunoBran.

Selon l'article d'Ariel, la croissance cancéreuse des poumons et des bronches n'était pas présente avant 1912 (Ariel et al. [1950](#)). Plus tard, le goudron de houille ou la fumée de charbon ont été utilisés dans des expériences sur les animaux. En 1917, le professeur Yamagiwa a publié un article sur la cancérogenèse par le goudron de houille sur les oreilles des lapins, qui était la première expérience de cancérogenèse chimique au monde (Fujiki [2014](#)). Le goudron de houille et le goudron de cigarette sont presque les mêmes substances cancérogènes et

phlogistiques (provoquant une inflammation) avec des quantités élevées d'oxydants (Seelig et Benignus [en 1936](#)).

9.4 Le tabac et les cigarettes en tant que modèle de l'initiateur et du promoteur de la cancérogenèse

Le tabagisme est un facteur causal de la cancérogenèse, et pas seulement le tabac. L'usage traditionnel du tabac est très différent du tabagisme moderne. Les Amérindiens ont sniffé, fumé, mâché, mangé, bu (comme du thé) et enduit leur corps de tabac à des fins médicinales et religieuses pendant des millénaires avant l'arrivée de Christophe Colomb (Musk et de Klerk [2003](#)). Le tabac est encore utilisé aujourd'hui dans les cérémonies tribales en Amérique du Sud. Le tabagisme a été adapté par les Européens au XVe siècle dans le monde entier. La machine à fabriquer les cigarettes a été inventée au XIXe siècle en France, puis s'est répandue dans le monde entier. La production et la commercialisation de masse des cigarettes ont encouragé l'abus de tabac et la dépendance à la nicotine (Musk et de Klerk [2003](#)).

Lorsque la fumée de cigarette est inhalée, des substances irritantes telles que le goudron attaque de manière répétée les microvillosités mobiles de l'épithélium bronchique jusqu'à atteindre l'espace alvéolaire, entraînant des lésions cellulaires. Ensuite, les acides arachidoniques de la membrane cellulaire composée de glycérophospholipides se libèrent pour provoquer la cascade des eicosanoïdes, entraînant une micro-inflammation autour des foyers érosifs de la muqueuse des voies respiratoires (Lee et al. [2012](#)). Dans cette zone, appelée microenvironnement, les macrophages et les neutrophiles s'infiltrent pour produire et libérer une charge oxydante importante. Ces oxydants attaquent non seulement les substances étrangères telles que les bactéries, mais aussi les cellules hôtes, comme un tir ami qui attaque l'ADN épithélial en réparation. Les dommages causés aux exons de l'ADN peuvent atteindre le point de non-retour dans les mutations de l'ADN épithélial. Le processus commence au stade pré-malignant de la métaplasie squameuse, puis devient malin (Hecht [2012](#)). Presque tous les processus de formation du cancer à l'âge adulte sont de ce type. Cependant, l'ImunoBran peut prévenir les tirs fratricides et éviter les micro-inflammations. L'ImunoBran doit être pris pour ses effets antioxydants et anti-inflammatoires afin de prévenir et de protéger contre les processus fondamentaux de la cancérogenèse, non seulement dans les poumons, mais aussi dans les autres organes mentionnés ci-dessous.

La chimioprévention par le biais de compléments alimentaires, de l'acupuncture, de l'homéopathie, des arômes ou d'autres techniques complémentaires est largement soutenue dans la littérature scientifique. Cela signifie que le cancer à l'âge adulte pourrait être évité et traité. La prévention primaire dépend de la protection contre les attaques oxydantes. La prévention secondaire est soutenue par la médecine moderne grâce à la détection et au traitement précoces. La prévention tertiaire pour les patients atteints d'un cancer à un stade avancé doit être soutenue autant que possible par des traitements médicaux, y compris des compléments alimentaires ciblés et fondés sur des preuves.

9.5 Cancer de l'appareil digestif supérieur

Les processus de tir ami mentionnés ci-dessus se produisent dans la cavité buccale en mâchant des noix de bétel en Asie du Sud-Est (Sharan et al. [2012](#)) et dans l'œsophage en buvant de l'eau chaude comme du café et du saké, ce qui entraîne une dénaturation thermique de l'épithélium, puis une réparation de l'épithélium attaqué par les cellules inflammatoires de l'hôte (Loomis et al. [2016](#)). L'épithélium œsophagien peut être érodé par les alcools à fort pourcentage (Liu et al. [2015](#)), tels que le whisky ou le gin sec, et par le tabagisme (Hecht [2012](#)). L'ImunoBran doit être pris pour contrer ces cas en raison de ses effets anti-inflammatoires et antioxydants.

Le chlorure de sodium (NaCl) est la principale cause de carcinogenèse gastrique par le biais de la gastrite atrophique ou de la métaplasie intestinale en tant qu'atypie précancéreuse de la zone des glandes fundiques (Wang et al. [2009](#)). Le NaCl attaque puissamment la barrière muqueuse, qui protège normalement l'épithélium gastrique contre l'abaissement du pH par l'acide chlorhydrique (HCl). Le HCl présent dans le suc gastrique est également un acide fort qui attaque l'épithélium gastrique.

Un ulcère de stress de l'estomac dû à une stimulation du nerf vague est également un facteur favorisant l'érosion ou l'ulcère. Les érosions répétées de la muqueuse gastrique par le NaCl et le HCl provoquent des modifications atrophiques des glandes fundiques conduisant à un état atrophique dans un environnement non acide. L'environnement intraluminal de l'estomac présente un pH plus élevé, proche de la neutralité, dans lequel *Helicobacter pylori* peut se développer et infecter la muqueuse érosive avec inflammation. *H. pylori* semble être l'un des acteurs les plus importants des processus micro-inflammatoires du cancer gastrique (Gaddy et al. [2013](#)).

La zone antrale de l'estomac est un site fréquent de cancer gastrique car elle est facilement sujette à l'érosion lors d'une réponse micro-inflammatoire. L'infiltration de macrophages et de leucocytes produit des radicaux d'oxygène réactifs contre l'infection et pour réparer les cellules épithéliales. Cela déclenche une attaque par tir ami pour réparer l'ADN des cellules épithéliales gastriques.

L'incidence du cancer gastrique aux États-Unis était élevée avant la Seconde Guerre mondiale. À cette époque, le NaCl et l'acide nitrique étaient principalement utilisés comme additifs pour la conservation des aliments. Après l'invention et la commercialisation des réfrigérateurs électriques, la consommation de NaCl et d'acide nitrique comme additifs alimentaires a diminué. D'autre part, les fruits et légumes frais ont pu être facilement conservés au réfrigérateur et distribués dans tous les États-Unis, et l'incidence du cancer de l'estomac a considérablement diminué. La vitamine C contenue dans les fruits et légumes frais agit comme antioxydant et est connue pour protéger contre l'incidence du cancer de l'estomac. La réfrigération a été un triomphe inattendu contre le cancer de l'estomac aux États-Unis (Bertuccio et al. [2013](#)).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et autres anti-inflammatoires peuvent prévenir le cancer du côlon ou la formation de polypes (Hamoya et al. [2016](#)). L'ImunoBran pourrait également prévenir le cancer du côlon et la formation de polypes, mais malheureusement, aucune étude clinique n'a été menée à ce jour sur des patients.

La flore intestinale, la composition des aliments et le microenvironnement du gros intestin sont des facteurs importants liés à la carcinogenèse du côlon. Avant la

Seconde Guerre mondiale, l'incidence du cancer du côlon était relativement faible par rapport à celle du cancer gastrique au Japon. Aujourd'hui, l'incidence des deux cancers est presque la même que dans les pays occidentaux. Les aliments couramment consommés par les Japonais sont presque les mêmes que ceux des pays développés. Les aliments gras, tels que le porc, la viande, le fromage, le beurre, le lait et les œufs, créent un environnement huileux dans tout le gros intestin, avec des modifications de la flore, passant de *Lactobacillus* à des bactéries anaérobies telles que *Clostridium*. De plus, la quantité de bile excrétée doit être augmentée pour émulsionner et digérer les graisses par la lipase.

Bien que la micro-inflammation le long de tout le côlon doive être presque la même, 75 % des cas de cancer du côlon surviennent dans le côlon gauche et le rectum (Baran et al. [2018](#)). Cela est dû au fait que les selles du côlon gauche et du rectum sont solidifiées et fractionnées jusqu'à la muqueuse par une contrainte de cisaillement avec des produits chimiques biliaires modifiés tels que le méthylcholanthrène, ce qui entraîne une micro-inflammation de la paroi muqueuse du côlon, en particulier du côlon gauche.

9.6 Virus du papillome humain et cancer du col de l'utérus

La carcinogenèse du col de l'utérus est étroitement liée au papillomavirus humain (HPV). Cependant, l'intégration virale du génome du patient n'a pas été détectée. Près d'une personne sur 1 000 porteuses du HPV peut souffrir d'un cancer du col de l'utérus. Dans ce cas, le processus inflammatoire local autour de la zone cervicale favorise également la carcinogenèse, comme les rapports sexuels ou un pessaire. Le test de dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis doit être encouragé, tout comme la prise de compléments alimentaires anti-inflammatoires. Des études cliniques utilisant l'ImunoBran dans ce domaine doivent être planifiées. Selon une analyse coût-performance et d'un point de vue immunologique (Laprise et al. [2020](#)), un vaccin contre le HPV avec un faible pourcentage d'effets secondaires devrait être un deuxième choix.

9.7 Carcinome hépatocellulaire

Presque tous les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire sont atteints d'une hépatite chronique. Les patients non cirrhotiques atteints d'un carcinome hépatocellulaire sont assez rares. Les études de suivi de la biopsie hépatique des patients atteints de cirrhose hépatique avec infection par le virus de l'hépatite B (HBV) et le virus de l'hépatite C (HCV) montrent une relation étroite avec le degré d'inflammation. L'intégration virale dans l'ADN du patient dans le cas du HBV reste à clarifier (Nault et al. [2015](#)). De même, l'intégration virale dans l'ARN du patient dans le cas du HCV reste à clarifier. Il a été démontré que l'ImunoBran est utile pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (Bang et al. [2010](#)).

Récemment, le nombre de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avec une hépatite non-HBV ou non-HCV a augmenté et souffraient d'une stéatose hépatique non alcoolique due à l'obésité avec carcinome hépatocellulaire. Ces

découvertes soutiennent l'idée que les processus inflammatoires chroniques eux-mêmes, c'est-à-dire le « tir ami », doivent être étroitement liés à la carcinogenèse du foie (Tateishi et al. [2015](#)). Ainsi, la théorie de la carcinogenèse virale et de l'intégration virale de la carcinogenèse n'est pas correcte, mais la micro-inflammation du foie, quelle qu'en soit l'étiologie, est la cause fondamentale du carcinome hépatocellulaire.

9.8 Athérosclérose et artériosclérose

L'athérosclérose se produit le long de la partie élastique du système artériel, comme l'aorte et ses branches principales, les artères coronaires et carotides. Les deux derniers systèmes sont des artères cibles de la maladie ischémique en raison de la formation d'athérome conduisant à une sténose ou une obstruction. Les artéioles sont le point le plus faible de la modification ischémique dans chaque organe, en particulier dans le cœur, le cerveau et les reins, car ce sont les principaux vaisseaux de résistance à la puissance pulsatile du sang artériel provenant du cœur (Mayet et Hughes [2003](#)). Non seulement la pression artérielle, mais aussi les oxydants de la cigarette sont des initiateurs de lésions endothéliales conduisant à une inflammation locale.

Dans la paroi artérielle, l'endothélium du système artériel est recouvert le long de la paroi interne des artères et des artéioles (Lewis et al. [2020](#)). Il est toujours attaqué par la contrainte de cisaillement pulsatile de la circulation pendant le battement cardiaque. Si la pression artérielle est plus élevée que la normale, l'endothélium subit alors toujours une contrainte de cisaillement plus élevée, et il est endommagé ou dégénéré. L'endothélium devient le centre de la micro-inflammation et de la réaction thrombotique, qui est le lieu du « tir fratricide » de l'inflammation non spécifique des voies eicosanoïdes par les macrophages et les neutrophiles infiltrants. Par conséquent, la prise chronique d'aspirine ou d'un complément alimentaire anti-inflammatoire comme l'ImunoBran est raisonnable pour bloquer les voies eicosanoïdes.

L'artériosclérose désigne la sclérose ou le processus de formation de cicatrices par un processus inflammatoire. Dans le cas de l'hypertension, des contraintes de cisaillement répétées doivent se produire par « tir fratricide » dans la paroi artérielle, entraînant les processus inflammatoires et fibrosants (cicatrisation) de l'artériosclérose. Comme les artéioles de tout l'organisme jouent le rôle principal dans la résistance à la pression artérielle, elles sont appelées vaisseaux de résistance. En raison de la résistance artériolaire, la zone capillaire n'est pas soumise à l'environnement pulsatile, appelé environnement microcirculatoire. Même une hypertension légère sur une longue période risque de provoquer une micro-inflammation et des changements thrombotiques dans le système artériel. Ainsi, un complément alimentaire anti-inflammatoire, tel que l'ImunoBran, est justifié pour prévenir le processus micro-inflammatoire conduisant à l'artériosclérose. Ce processus inflammatoire de l'intima artérielle peut être surveillé en évaluant la protéine C-réactive (CRP) hautement sensible (Pepys et al. [2006](#)).

Récemment, le récepteur des lipoprotéines de basse densité oxydées de type lectine et la CRP sont devenus importants pour analyser la micro-inflammation de l'artériosclérose (Fujita et al. [2009](#)). Selon toutes les preuves, le déclenchement et la promotion des facteurs de maladie ischémique du cœur et du cerveau peuvent

être étroitement liés à la micro-inflammation, que l'ImunoBran pourrait protéger. La CRP est un biomarqueur utile pour le dépistage et le contrôle de l'équilibre du système immunitaire (Kaptoge et al. [2010](#)).

9.9 Maladie d'Alzheimer

Les protéines β -amyloïde et τ sont normalement métabolisées et excrétées du cerveau par des vaisseaux lymphatiques récemment découverts, puis éliminées de l'organisme par l'urine sous forme de substances azotées catabolisées à partir des protéines (Aspelund et al. [2015](#)). Ces catabolites azotés présents dans le cerveau peuvent être suffisamment éliminés par les vaisseaux lymphatiques intracérébraux vers les vaisseaux lymphatiques cervicaux profonds à un plus jeune âge. Cependant, le catabolisme des protéines τ puis β -amyloïde pourrait être génétiquement ou relativement insuffisant en termes de capacité d'excrétion, ce qui entraîne des dépôts dans les cellules nerveuses. Enfin, la structure amyloïde tridimensionnelle de la protéine β -amyloïde dans les cellules nerveuses est appelée plaques séniles. Le dépôt intraneuronal de la protéine τ est appelé enchevêtrements neurofibrillaires. Ces modifications des cellules nerveuses sont soutenues par les astrocytes et phagocytées par la microglie. Les cellules nerveuses peuvent alors être nécrosées, ce qui entraîne une micro-inflammation locale avec libération d'acide arachidonique et cascade d'eicosanoïdes. Il est donc raisonnable de supposer que l'effet anti-inflammatoire de l'ImunoBran pourrait empêcher la progression des anomalies neurologiques ou de la démence. L'ImunoBran devrait faire l'objet de recherches plus approfondies chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

9.10 Résumé

Trois systèmes organiques, le système immunitaire, le système endocrinien et le système nerveux autonome, sont fondamentaux pour notre corps, pour la vie quotidienne et l'espérance de vie. Ces trois systèmes sont étroitement liés, surtout après la découverte du récepteur de l'acétylcholine sur les lymphocytes T et les macrophages par Mashimo et al. ([2019](#)). Cet ancien chaînon manquant montre maintenant le contact croisé des trois systèmes, révélant une nouvelle vision de la vie humaine. De plus, l'hypothalamus est le centre émotionnel et la tour de contrôle des systèmes nerveux endocrinien et autonome, et l'acétylcholine joue un rôle vital en tant que lien moléculaire entre le neurotransmetteur et en tant que cytokine du système immunitaire. L'ImunoBran peut jouer un rôle crucial dans le soutien de ces trois systèmes.

Les effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires de l'ImunoBran, mentionnés ci-dessus, apportent un excellent soutien lors de maladies inflammatoires. De plus, notre santé fondamentale est soutenue par le système immunitaire hématopoïétique. À cet égard, Ghoneum et al. ont montré que l'ImunoBran pouvait protéger notre système immunitaire hématopoïétique (Ghoneum et al. [2013](#)). Le déclin fonctionnel du système hématopoïétique est étroitement associé au vieillissement d'un point de vue anatomopathologique. Le fonctionnement optimal des trois systèmes mentionnés ci-dessus et un système hématopoïétique sain, soutenu par l'ImunoBran, pourraient nous permettre de vivre sainement jusqu'à un âge avancé.

Références

- Ariel IM, Avery EE, Kanter L, Head JR, Langston HT (1950) Primary carcinoma of the lung. A clinical study of 1205 cases. *Cancer* 3:229-239
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M et al (2015) A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 212:991-999
- Bang MH, Van Riep T, Thanh NT, Song LH, Dung TT, Van Troung L et al (2010) Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res* 30:5145-5151
- Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y (2018) Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. *Gastroenterol Res* 11: 264-273
- Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V et al (2013) Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 24:1450-1458
- Endo Y (2004) Cancer and inflammation: the potential for prevention. *Mag Complement Altern Med Prof* 4:32-34
- Endo Y, Kanbayashi H (2003) Modified rice bran beneficial for weight loss of mice as a major and acute adverse effect of cisplatin. *Pharmacol Toxicol* 92:300-303
- Endo Y, Kanbayashi H, Hara M (1993) Experimental immunoglobulin A nephropathy induced by gram-negative bacteria. *Nephron* 65:196-205
- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E et al (2000) Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 908:244-254
- Fujiki H (2014) Gist of Dr. Katsusaburo Yamagiwa's papers entitled "Experimental study on the pathogenesis of epithelial tumors" (I to VI reports). *Cancer Sci* 105:143-149
- Fujita Y, Kakino A, Nishimichi N, Yamaguchi S, Sato Y, Machida S et al (2009) Oxidized LDL receptor LOX-1 binds to C-reactive protein and mediates its vascular effects. *Clin Chem* 55: 285-294
- Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Washington MK, Peek RM Jr et al (2013) High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *Infect Immun* 81:2258- 2267
- Ghoneum M (2016) From bench to bedside : the growing use of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ ImunoBran) in cancer immunotherapy. *Austin Immunol* 1:1006
- Ghoneum M, Abedi S (2004) Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *J Pharm Pharmacol* 56:1581-1588
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Fattah SMA, Tolentino L (2013) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ ImunoBran) provides protection against whole-body γ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J Radiat Res* 54:419
- Hamoya T, Fujii G, Miyamoto S, Takahashi M, Totsuka Y, Wakabayashi K et al (2016) Effects of NSAIDs on the risk factors of colorectal cancer: a mini review. *Genes Environ* 38:6
- Hecht SS (2012) Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer* 131:2724-2732
- Hoshino Y, Hirashima N, Nakanishi M, Furuno T (2010) Inhibition of degranulation and cytokine production in bone marrow-derived mast cells by hydrolyzed rice bran. *Inflamm Res* 59:615- 625
- Kanbayashi H, Endo Y (2002) Evaluation of the effects of asthma prevention and symptom reduction by enzymatically modified rice-bran foods in asthmatic model mice. *Jpn J Allergol* 51: 957
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R et al (2010) C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 375:132-140
- Laprise J-F, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Bénard É et al (2020) Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination through age 45 years in the United States. *Ann Intern Med* 172:22-29
- Lee J, Taneja V, Vassallo R (2012) Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 91:142-149

- Lewis JE, Atlas SE, Abbas MH, Rasul A, Farooqi A, Lantigua LA et al (2020) Cardiovascular, endothelial function, and immune markers in response to treatment with a polysaccharide in HIV(+) adults in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Transl Res* 5:140–147
- Liu Y, Chen H, Sun Z, Chen X (2015) Molecular mechanisms of ethanol-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 361:164–173
- Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V et al (2016) Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol* 17:877–878
- Markus J, Miller A, Smith M, Orengo I (2006) Metastatic hemangiopericytoma of the skin treated with wide local excision and MGN-3. *Dermatol Surg* 32:145–147
- Mashimo M, Komori M, Matsui YY, Murase MX, Fujii T, Takeshima S et al (2019) Distinct roles of $\alpha 7$ nAChRs in antigen-presenting cells and CD4(+) T cells in the regulation of T cell differentiation. *Front Immunol* 10:1102
- Mayet J, Hughes A (2003) Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 89:1104–1109
- Musk AW, de Klerk NH (2003) History of tobacco and health. *Respirology* 8:286–290
- Nault J-C, Datta S, Imbeaud S, Franconi A, Mallet M, Couchy G et al (2015) Recurrent AAV2-related insertional mutagenesis in human hepatocellular carcinomas. *Nat Genet* 47:1187–1193
- Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Pak SC (2018) Evidence-based review of ImunoBran/MGN-3 arabinoxylan compound as a complementary therapy for conventional cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 17:165–178
- Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Ruth Gallimore J, Kahan MC, Bellotti V et al (2006) Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 440:1217–1221
- Seelig MG, Benignus EL (1936) Coal smoke soot and tumors of the lung in mice. *Am J Cancer* 28:96–111
- Sharan RN, Mehrotra R, Choudhury Y, Asotra K (2012) Association of betel nut with carcinogenesis: revisit with a clinical perspective. *PLoS One* 7:e42759–e42759
- Tateishi R, Okanou T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M et al (2015) Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol* 50:350–360
- Wang X-Q, Terry P-D, Yan H (2009) Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol* 15:2204–2213
- Zielen S, Bröker M, Strnad N, Schwenen L, Schön P, Gottwald G et al (1996) Simple determination of polysaccharide specific antibodies by means of chemically modified ELISA plates. *J Immunol Methods* 193:1–7

Le produit étudié sous le nom de BioBran/MGN-3 est identique à ImunoBran ; seule la dénomination commerciale diffère d'un pays à l'autre. En France, au Luxembourg, il est distribué sous le nom d'ImunoBran.

ImunoBran Luxembourg et France

MSA-LUX, S.à r.l.-S, Luxembourg

GSM : +352 661 666 878

e-mail : imuno@imunobran.lu

www.imunobran.lu

Droits d'auteur : toute réimpression, reproduction, duplication et distribution de cet ouvrage, y compris des parties d'illustrations, ou l'utilisation dans des conférences, ne sont pas autorisées sans l'autorisation expresse de l'auteur.