

Hépatite

11

Yukari Egashira

Résumé

Ce chapitre présente les effets du son de riz arabinoxylane (ImunoBran) sur l'hépatite chez les animaux et les humains, sur la base de documents de recherche factuels. Le foie joue un rôle important dans diverses fonctions physiologiques. Des lésions hépatiques peuvent se développer avec des maladies telles que l'hépatite et la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). L'hépatite induite par la D-galactosamine est un modèle de recherche animale bien étudié qui est histologiquement et pathologiquement similaire aux effets du virus de l'hépatite B humaine. La supplémentation en ImunoBran a supprimé l'hépatite induite par la D-galactosamine et l'expression de l'IL-18 chez le rat par inhibition de l'expression de NF-kappaB et de JNK/MAPK. De plus, la supplémentation en ImunoBran (1 g/jour, 3 mois) a montré une suppression des niveaux de virémie chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C chronique. Chez les patients atteints de NAFLD, l'ImunoBran a été consommé à raison de 1 g/jour pendant 90 jours. Le niveau de phosphatase alcaline a diminué de manière significative dans le groupe alimenté à l'ImunoBran par rapport au placebo ($p < 0,05$). D'autres recherches cliniques et fondamentales sur l'ImunoBran seront nécessaires à l'avenir pour clarifier ses effets de soutien et ses mécanismes d'action dans l'hépatite.

Mots clés

Arabinoxylane de son de riz (ImunoBran) · Interleukine-18 · Stéatose hépatique non alcoolique · Virus de l'hépatite C · Hépatite induite par la D-galactosamine

Y. Egashira

Laboratoire d'alimentation et de nutrition, Division de biochimie appliquée, École supérieure d'horticulture, Université de Chiba, Matsudo, Chiba, Japon
e-mail: egashira@faculty.chiba-u.jp

© 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://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_11

11.1 Hépatite

Le foie joue un rôle important dans diverses fonctions physiologiques, notamment le métabolisme, la détoxification des xénobiotiques, le stockage et la sécrétion. Par conséquent, lorsque le foie est endommagé, il peut provoquer divers troubles métaboliques et maladies telles que l'hépatite, la stéatose hépatique et la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).

L'hépatite est devenue un problème de santé mondial associé à une morbidité et une mortalité importante. Il est donc important de prévenir ou de traiter l'hépatite par des médicaments ou d'autres traitements. Chez l'homme, l'hépatite est souvent causée par des virus, des médicaments ou l'alcool. Dans les expériences sur les animaux, l'hépatite induite par la D-galactosamine (D-GalN), l'hépatite induite par le D-GalN+lipopolysaccharide (LPS), l'hépatite induite par l'acétaminophène et l'hépatite induite par le tétrachlorure de carbone sont utilisées comme modèles de lésions hépatiques aiguës. L'hépatite induite par le D-GalN est un modèle bien étudié, qui est histologiquement et physiopathologiquement similaire à l'hépatite B virale humaine (Keppler et al. [1968](#)) ; Decker et Keppler ([1974](#)).

11.2 D-GalN Hépatite (modèle animal) et son de riz arabinoxylane (ImunoBran)

Le D-GalN est également présent en petites quantités dans les aliments ordinaires en tant que composant des glycanes tels que les glycoprotéines. Il a été rapporté que l'ingestion d'une grande quantité de D-GalN en une seule fois consomme rapidement l'uridine triphosphate (UTP) lorsque le D-GalN est métabolisé dans le foie (Keppler et al. [1968](#), [1970](#)) ; Decker et Keppler [1974](#)). On pense que l'hépatite D-GalN est causée par l'inhibition de la biosynthèse des protéines et de l'acide ribonucléique messager (ARNm) due à l'épuisement de l'UTP intracellulaire et à l'absorption accrue d'endotoxines des intestins vers la circulation sanguine (Galanos et al. [1979](#)) ; Stachlewitz et al. [1999](#)).

L'administration de D-GalN est connue pour provoquer une forte augmentation (c'est-à-dire une multiplication par des milliers) de la sensibilité aux endotoxines. Les endotoxines stimulent les cellules de Kupffer dans le foie, provoquant une destruction des hépatocytes par le facteur de nécrose tumorale, ce qui entraîne une infiltration de neutrophiles et d'autres cellules, ainsi qu'une nécrose supplémentaire des hépatocytes par la génération et la libération d'espèces réactives de l'oxygène (Stachlewitz et al. [1999](#)). Les hépatocytes sont alors détruits et les activités des biomarqueurs hépatiques sériques alanine transaminase (ALT) et aspartate transaminase (AST) augmentent. Après l'administration de D-GalN, ces niveaux d'activité des transaminases sériques atteignent un maximum au bout d'environ 24 heures, puis commencent progressivement à se rétablir. Le modèle d'hépatite D-GalN chez le rat n'est pas difficile à établir et ressemble à un certain type d'hépatite humaine. Par conséquent, le modèle d'hépatite D-GalN est souvent utilisé comme modèle de lésion hépatique aiguë.

Le son de riz arabinoxylane (ImunoBran, RBAC ou MGN-3) est une hémicellulose modifiée qui peut être obtenue par hydrolyse partielle par des enzymes de champignons shiitake. Il a été rapporté que l'ImunoBran a des effets immunomodulateurs tels que l'activation des cellules tueuses naturelles

(Ghoneum et Abedi [2004](#)). Nous avons étudié l'effet de l'ImunoBran sur le développement de l'hépatite D-GalN. Notre étude précédente a montré que la prise de certains oligosaccharides supprime l'hépatite D-GalN chez le rat (Wang et al. [1995](#)). De plus, il a été démontré que l'hémicellulose de son de maïs (CBH) alimentaire réduit l'augmentation de l'activité des transaminases plasmatiques chez les rats traités au D-GalN (Daizo et al. [2005](#), [2006](#)). La CBH est principalement constituée d'arabinoxylane. L'hémicellulose d'arabinoxylane est un polysaccharide non digestible qui est abondant dans les céréales telles que le son de riz ou le son de blé. L'ImunoBran a également inhibé le développement de lésions hépatiques induites par la D-GalN chez le rat (Zheng et al. [2012 a](#)). L'activité des transaminases sériques (AST et ALT) chez les rats traités avec de l'ImunoBran 1 h avant l'injection de D-GalN a été significativement inhibée par l'administration orale et l'injection intrapéritonéale (i.p.). L'ImunoBran (20 mg/kg de poids corporel [PC]) a été administré par voie intrapéritonéale et la D-GalN a été injectée 1 h après le traitement des rats par de l'ImunoBran. Vingt-quatre heures après le traitement par la D-GalN, des échantillons de sérum ont été prélevés. L'activité de l'AST et de l'ALT dans le groupe traité par de l'ImunoBran était significativement inférieure à celle du groupe témoin non traité par de l'ImunoBran (Zheng et al. [2012a](#)). Les valeurs des transaminases étaient les suivantes (moyenne $\pm$ erreur standard [SE]) : AST : contrôle, 1074 ± 76 UI/L et ImunoBran, 197 ± 7 UI/L ; et ALT : contrôle, 239 ± 35 UI/L et ImunoBran, $14,1 \pm 0,7$ UI/L. Cependant, à des niveaux de traitement plus faibles d'ImunoBran, par exemple 0,5 et 5 mg/kg de poids corporel, aucun effet inhibiteur significatif n'a été observé, tandis que l'administration de plus de 30 mg/kg de poids corporel/jour d'ImunoBran a augmenté l'activité des cellules NK. Une expérience préliminaire a montré qu'une grande quantité d'ImunoBran ne protégeait pas contre l'hépatite D-GalN. Il est donc important de sélectionner la quantité optimale d'ImunoBran en raison de son effet anti-inflammatoire.

Ensuite, nous avons hydrolysé de l'ImunoBran à 100 °C pendant 1 h avec du HCl 1 N pour étudier les fractions actives. L'hydrolysate d'ImunoBran a ensuite été neutralisé avec du NaOH 1 N. Les solutions ont été passées à travers des colonnes de résine cationique et anionique, et l'effluent a été utilisé dans les expériences. Même après cette procédure, l'hépatite D-GalN a été significativement supprimée par l'hydrolysate d'ImunoBran par rapport au groupe témoin (traitement D-GalN uniquement) (Zheng et al. [2012a](#)). Ce résultat indique que les composants actifs de l'ImunoBran sont stables malgré le chauffage et le traitement à l'acide chlorhydrique. Nous avons ensuite fractionné l'hydrolysate d'ImunoBran en trois poids moléculaires différents par filtration sur gel : faible, moyen et élevé. L'hydrolysate d'ImunoBran et les trois matériaux fractionnés ont été administrés par voie intrapéritonéale. Les rats du groupe témoin ont reçu la même quantité de solution saline. Tous les groupes de souris ont reçu de la D-GalN (400 mg/kg de poids corporel) une heure après le traitement avec ces échantillons d'ImunoBran fractionnés (voir la référence (Zheng et al. [2012 a](#)) pour les procédures expérimentales détaillées). L'ImunoBran hydrolysé a significativement inhibé l'hépatite D-GalN par rapport au contrôle, mais les fractions d'ImunoBran de haut poids moléculaire ($\geq 2\,000\,000$ Da) n'ont pas inhibé l'hépatite D-GalN. Les fractions d'ImunoBran de poids moléculaire moyen (400-2 000 000 Da) et de faible poids moléculaire (≤ 400 Da) ont significativement inhibé l'hépatite D-GalN chez le rat. L'effet inhibiteur de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire sur l'hépatite D-GalN était le plus fort de tous les groupes. Les valeurs de transaminase AST étaient les suivantes (moyenne $\pm$ ET) : contrôle, 1878 ± 626

UI/L et fractions d'ImunoBran de faible poids moléculaire, 185 ± 29 UI/L ; et ALT : contrôle, 537 ± 261 UI/L et fractions d'ImunoBran de faible poids moléculaire, $77,8 \pm 8,8$ UI/L ($p < 0,05$) (Zheng et al. 2012a). $8 \pm 8,8$ UI/L ($p < 0,05$) (Zheng et al. 2012 a). Le poids moléculaire de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire a été mesuré à l'aide d'un spectromètre de masse à ionisation par électrospray (ESIMS), et un pic intense a été observé à $m/z = 409$. La fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire a été considérée comme contenant des composés oligosaccharidiques sur la base des résultats de l'ESIMS. La fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire est un mélange de monosaccharides et d'oligosaccharides, dont le glucose est le principal composant (22,8 %). Nous avons rapporté que plusieurs oligosaccharides non digestibles tels que le galacto-oligosaccharide et la raffinose inhibent l'hépatite D-GalN chez le rat (Wang et al. 1998). Les oligosaccharides non digestibles contenant du galactose ont eu un effet inhibiteur sur l'apparition de l'hépatite D-GalN. Les effets supprimeurs de l'hépatite D-GalN des oligosaccharides non digestibles tels que la raffinose ou le galacto-oligosaccharide sont médiés par les bactéries intestinales, car la raffinose et le galacto-oligosaccharide n'ont pas inhibé l'hépatite D-GalN chez les rats traités avec l'antibiotique néomycine (Wang et al. 1998). Les fractions d'ImunoBran de faible poids moléculaire ne contiennent qu'une faible quantité de galactose (0,5 %) et il est donc possible que des composants autres que ces oligosaccharides contenant du galactose soient impliqués dans la suppression de l'hépatite D-GalN. L'hémicellulose arabinoxylane est un polysaccharide non digestible qui est abondant dans les céréales consommées par l'homme. Les liaisons chimiques entre l'arabinose et la xylose ainsi que le rapport entre l'arabinose et la xylose variant selon le type de plante, on pense que l'hémicellulose arabinoxylane a des effets différents sur le foie. Dans notre étude précédente, nous avons étudié l'effet de l'hémicellulose de son de maïs (HSM) sur l'hépatite D-GalN chez le rat (Daizo et al. 2005, 2006). Le CBH est principalement composé d'hémicellulose d'arabinoxylane soluble dans l'eau. Le CBH a également supprimé l'hépatite D-GalN. Cet effet suppressif a été observé 7 jours après l'ingestion de CBH, mais pas après 1 ou 3 jours (Daizo et al. 2005). Cet effet du CBH et d'autres fibres alimentaires peut être lié à des modifications des bactéries intestinales. Cependant, l'ImunoBran supprime l'hépatite D-GalN même après une seule dose, ce qui suggère que le mécanisme est différent de celui du CBH. En outre, l'ImunoBran aurait des propriétés antioxydantes (Noaman et al. 2008). Il est donc possible que cette capacité antioxydante soit liée à la prévention de l'hépatite induite par la D-GalN.

L'interleukine (IL)-18 est une cytokine inflammatoire qui appartient à la famille des IL-1. L'IL-18 est cliniquement associée à la cirrhose virale du foie, à la cirrhose biliaire primitive ou à l'hépatite fulminante. Le taux sérique d'IL-18 est corrélé à la gravité de la maladie chez les patients atteints de ces maladies (Tsutsui et al. 2000, 2003). L'IL-18 plasmatique était significativement augmentée chez les patients présentant une lésion hépatique causée par le virus de l'hépatite C (HCV) (Murata et al. 2005) ; Vecchiet et al. 2005). L'IL-18 est impliquée dans divers événements immunologiques et inflammatoires (Tsutsui et al. 2000). Finotto et al. ont rapporté que la surexpression de l'IL-18 avait provoqué une hépatite importante chez la souris (Finotto et al. 2004). Il a été rapporté que l'hépatite induite par la D-GalN provoquait l'IL-18 chez le rat et que la prise de L-glutamine améliorait l'augmentation de l'IL-18 sérique (Komano et al. 2008). Lu et al. ont rapporté que les lésions hépatiques induites par l'acétaminophène provoquaient également une augmentation de l'IL-18 chez la souris (Lu et al. 2010).

L'administration d'ImunoBran (20 mg/kg de poids corporel, par voie intrapéritonéale) et de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire (0,5 mg/kg de poids corporel, par voie intrapéritonéale) a supprimé l'expression de l'ARNm de l'IL-18 dans le foie et les taux sériques d'IL-18 chez les rats présentant une lésion hépatique induite par la D-GalN (Zheng et al. [2012a](#)). Les mécanismes hépatoprotecteurs ont été en partie induits par la régulation négative de l'IL-18 chez les rats ayant reçu de l'ImunoBran.

11.3 Hépatite induite par l'acétaminophène

Nous avons également étudié l'effet de l'ImunoBran sur les lésions hépatiques induites par l'acétaminophène chez le rat. L'ImunoBran a inhibé le développement de l'hépatotoxicité de l'acétaminophène chez le rat (Sanada et Egashira [2009](#)). On pense que l'hépatotoxicité de l'acétaminophène se produit lorsqu'un métabolite intermédiaire de l'acétaminophène est produit par une enzyme du système de métabolisation du médicament et se lie au glutathion réduit ou à un groupe thiol d'une enzyme protéique, ce qui entraîne un métabolisme anormal des hépatocytes et, finalement, une nécrose des hépatocytes (Mitchell et al. [1973](#)). L'hépatotoxicité du D-GalN et celle de l'acétaminophène provoquent l'hépatite par des mécanismes différents. Cependant, l'ImunoBran a eu un effet inhibiteur sur les deux types de lésions hépatiques chez le rat. Il pourrait agir sur la nécrose hépatocytaire et la cytotoxicité par les neutrophiles et d'autres cellules, qui sont fréquentes dans ces deux troubles hépatiques.

11.4 Mécanismes d'action

L'IL-18 étant impliquée dans l'effet inhibiteur de l'ImunoBran sur l'hépatite D-GalN, nous avons ensuite examiné l'effet de l'ImunoBran sur le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B), la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) et le CD14 afin d'étudier ce mécanisme. L'IL-18 appartient à une nouvelle famille de cytokines inflammatoires liées à de nombreux types d'événements inflammatoires et immunologiques (Tsutsui et al. [2000](#)). Dans les modèles animaux, l'IL-18 est libérée par les macrophages murins ou les cellules de Kupffer par la voie de signalisation dépendante du récepteur Toll-like 4 (TLR4)/CD14 (Tsutsui et al. [2003](#)). L'activation du TLR4/CD14 est associée à une maladie alcoolique du foie et à une ischémie hépatique (Schwabe et al. [2006](#)) ; Akira et Hemmi [2003](#)) ; Peng et al. [2004](#)). Le TLR4 est une protéine transmembranaire présente principalement dans les macrophages. Le TLR4 reconnaît le LPS, qui est un élément constitutif de la paroi cellulaire bactérienne, ou le complexe LPS/CD14, et il intervient dans l'activation des macrophages et la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires (Peng et al. [2004](#)). Le CD14 est un gène clé du système immunitaire inné et fonctionne comme un récepteur du LPS. Les interactions CD14/LPS au niveau de la membrane activent le TLR-4, qui joue un rôle important dans la transduction du signal dans la réponse immunitaire innée (Peng et al. [2004](#)). Il est bien connu que TLR4 active un facteur de transcription, NF- κ B, et des membres de la famille MAPK, y compris la kinase p38 (p38), la kinase 1/2 liée au stress extracellulaire (ERK) et la protéine kinase activée par le stress/kinase N-terminale de c-Jun (JNK) (Su [2002](#)). La famille MAPK joue un rôle important dans la régulation de la mort et de la prolifération cellulaires en réponse à divers

stress cellulaires. Il a été rapporté que le D-GalN active les MAPK (Nishioka et al. [2006](#)). Par conséquent, nous avons étudié la voie TLR4/CD14, le NF- κ B et les MAPK afin de clarifier le mécanisme des effets protecteurs de l'ImunoBran contre l'hépatite induite par le D-GalN (Zheng et al. [2012b](#)). Des rats Wistar ont reçu une injection intrapéritonéale d'ImunoBran ou de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire. Ensuite, les rats ont reçu une dose de 400 mg/kg de D-GalN 1 h après le traitement initial.

L'activité des transaminases sériques (ALT et AST) était significativement plus élevée après le traitement au GalN. Cependant, l'ImunoBran et la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire ont fortement inhibé ces paramètres de l'hépatite. La fraction de faible poids moléculaire de l'ImunoBran a considérablement atténué l'augmentation de l'activité des transaminases sériques de manière dose-dépendante ($p < 0,05$) (Zheng et al. [2012 b](#)). Ensuite, nous nous sommes concentrés sur le mécanisme hépatoprotecteur de la fraction de faible poids moléculaire de l'ImunoBran. Huit heures après le traitement au D-GalN, les niveaux d'expression de l'ARNm du CD14 dans le foie étaient significativement plus élevés que ceux du groupe normal (non traité au D-GalN). Cependant, le groupe prétraité à la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire a montré une forte suppression de l'expression de l'ARNm du CD14 dans le foie par rapport au groupe témoin (traité au D-GalN). Nous avons également mesuré les niveaux d'expression de l'ARNm du TLR4 dans le foie des groupes normal, traité à la D-GalN (témoin) et traité à la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire. Il n'y avait pas de différences significatives dans les niveaux d'expression de l'ARNm du TLR4 dans le foie entre les trois groupes. Cependant, l'expression de l'ARNm du TLR4 a montré une tendance similaire à celle de l'expression de l'ARNm du CD14 entre les trois groupes (Zheng et al. [2012b](#)).

Le NF- κ B se déplace vers le noyau par phosphorylation et dégradation de I κ B α . Nous avons examiné l'effet de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire sur la dégradation de I κ B α et avons constaté que cette fraction inhibait fortement la dégradation de I κ B α induite par le D-GalN 8 h après le traitement au D-GalN. Lorsque nous avons étudié l'effet sur les voies de signalisation MAPK, nous avons constaté que le prétraitement avec la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire inhibait de manière significative la phosphorylation de JNK activée par la D-GalN dans le foie (Zheng et al. [2012 b](#)). Ces résultats ont montré que l'effet suppressif de l'ImunoBran sur les lésions hépatiques induites par la D-GalN est lié à l'inhibition de l'expression de NF- κ B, MAPK et CD14 (Fig. [11.1](#)).

11.5 Effet de l'ImunoBran sur les patients atteints du virus de l'hépatite C

Salama et al. ont rapporté que l'ImunoBran supprime le niveau de virémie chez les patients atteints d'une infection chronique par le HCV (Salama et al. [2016](#)). Dans un essai clinique de non-infériorité, deux groupes de patients atteints d'une infection chronique par le HCV ($n = 37$) ont été randomisés pour recevoir soit de l'interféron pégylé (IFN, 180 μ g, par voie sous-cutanée une fois par semaine) plus de la ribavirine (1 200 mg pour les patients de plus de 75 kg ou 1 000 mg pour les patients de moins de 75 kg) comme traitement standard ($n = 21$) ou d'ImunoBran (1 g/jour, $n = 16$) pendant 3 mois (Salama et al. [2016](#)). Ils ont examiné la virémie, les taux d'enzymes hépatiques, l'IFN- γ sérique et la toxicité avant et 3 mois après le traitement. La charge virale a été examinée à l'aide d'un test quantitatif de

réaction en chaîne par polymérase. Après le traitement, la charge virale dans les deux groupes a été réduite dans une mesure similaire. Les patients ayant reçu de l'IFN pégylé plus de la ribavirine ont présenté une diminution significative de la charge virale par rapport à la valeur de référence (valeur de référence médiane, 300 000 UI/mL ; valeur médiane après 3 mois, 16 UI/mL). Les patients ayant reçu de l'ImunoBran ont également présenté une réduction significative de la charge virale par rapport à la valeur initiale (valeur initiale médiane : 224 000 UI/ml ; valeur médiane après 3 mois : 70 150 UI/ml) (Salama et al. [2016](#)).

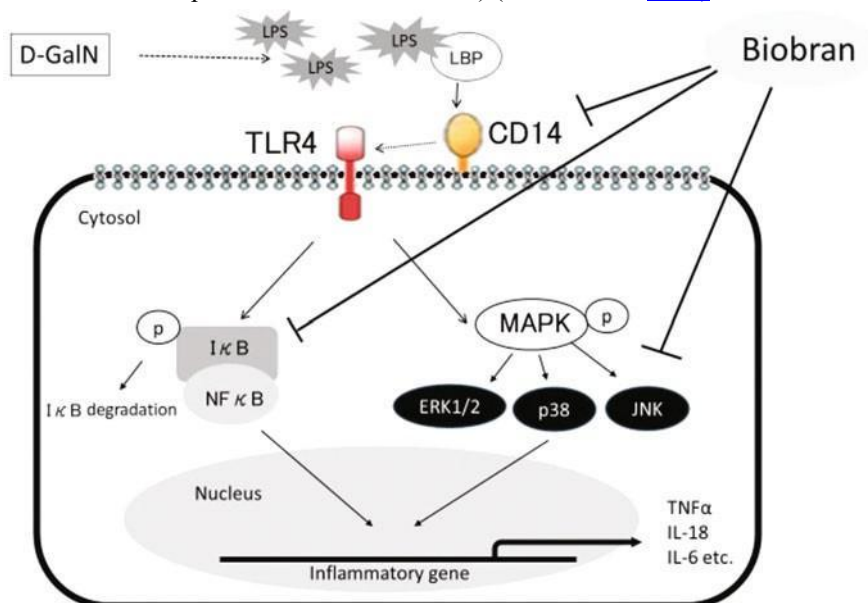


Fig. 11.1 L'effet suppressif de l'ImunoBran sur les lésions hépatiques induites par le D-GaIN

Les patients des deux groupes ont présenté une réduction significative de la charge virale par rapport à la valeur de référence ($p < 0,05$). Les patients ayant reçu de l'IFN pégylé plus de la ribavirine ont présenté une diminution significative des taux d'enzymes hépatiques (ALT) par rapport à la valeur de référence (moyenne $\pm$ écart-type [ET] à l'inclusion, $59,7 \pm 43,3$ U/L ; après 3 mois, $42,8 \pm 24,9$ U/L, $P < 0,05$). Les patients ayant reçu de l'ImunoBran ont présenté une augmentation de 21,3 % des taux d'ALT et de 11,0 % des taux d'AST par rapport aux valeurs de référence, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Cependant, le traitement par de l'ImunoBran a entraîné une multiplication par deux ($P < 0,001$) du taux d'IFN- γ après 3 mois (moyenne $\pm$ ET au départ, $16,1 \pm 1,7$ pg/mL ; après 3 mois, $34,4 \pm 19,8$ pg/mL) (Salama et al. [2016](#)). Certaines études ont montré que l'IFN- γ est un puissant inhibiteur de la réplication virale (Frese et al. [2002](#)). De plus, l'ImunoBran module également les cellules immunitaires telles que les cellules T CD4 $^{+}$ et CD8 $^{+}$ et les cellules NK, qui jouent un rôle majeur dans l'infection antivirale (Ghoneum et Abedi [2004](#) ; Ghoneum et Agrawal [2014](#)). Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'ImunoBran pourrait agir comme un vaccin thérapeutique en stimulant les réponses immunitaires à médiation cellulaire protectrices de l'hôte contre le HCV (Salama et al. [2016](#)). Ensuite, Salama et al. ont évalué la toxicité du traitement par IFN pégylé plus ribavirine et ImunoBran à l'aide d'un questionnaire, des observations des médecins et des résultats des tests de laboratoire. Ils ont rapporté que les patients ayant reçu

l'IFN pégylé plus la ribavirine ont présenté des effets indésirables, notamment une légère fatigue (47,6 %), fièvre (95,2 %), troubles digestifs (95,2 %), hépatomégalie (71,4 %), perte de poids (47,6 %), toux sèche, anémie et thrombocytopénie, tandis que les patients ayant reçu de l'ImunoBran n'ont présenté aucun de ces effets secondaires (0 %), à l'exception de l'hépatomégalie (68,8 %) et ont déclaré être en bonne santé (Salama et al. [2016](#)).

11.6 Effet de l'ImunoBran sur les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique

La NAFLD est un ensemble de maladies caractérisées par une accumulation de graisse dans le foie. L'incidence et la prévalence de la NAFLD sont en augmentation dans le monde entier. Il existe peu d'approches thérapeutiques disponibles, à part la réduction de la teneur en graisse du foie par la perte de poids (Schwenger et Allard [2014](#)). Il est donc important d'explorer les interventions nutritionnelles.

Lewis et al. ont examiné l'effet de l'ImunoBran sur les biomarqueurs chez des adultes ($n = 23$) atteints de NAFLD dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo de 90 jours (Lewis et al. [2018](#)). Ils ont mesuré la formule sanguine complète et les taux sériques d'enzymes hépatiques, de lipides, de marqueurs de stress oxydatif, de cytokines et de facteurs de croissance. Les patients ont été répartis au hasard dans l'une des deux conditions de l'étude ($n = 12$ ImunoBran et $n = 11$ placebo), et ils ont consommé respectivement 1 g/jour d'ImunoBran ou du composé témoin pendant 90 jours. Aucun effet indésirable n'a été observé dans ces conditions expérimentales. Le taux de l'enzyme hépatique phosphatase alcaline (ALP) a diminué de manière significative dans le groupe ImunoBran par rapport au placebo ($p < 0,05$). Une augmentation du taux de ALP suggère une atteinte hépatique, et est liée à la stéatose et à la fibrose (Khodadoostan et al. [2016](#)).

Le pourcentage de monocytes et le pourcentage d'éosinophiles ont augmenté dans le groupe ImunoBran par rapport au placebo. L'augmentation du pourcentage d'éosinophiles et de monocytes dans le groupe ImunoBran suggère qu'il existe une réponse immunomodulatrice. Une réponse inflammatoire légère à court terme pourrait être bénéfique pour protéger les hépatocytes contre les dommages et pour atteindre l'homéostasie (Lewis et al. [2018](#)).

Les niveaux d'IFN- γ ont également augmenté dans le groupe ImunoBran par rapport au placebo. Bien que non statistiquement significatif, l'IL-18 a diminué de 446 pg/mL au départ à 221 pg/mL à 90 jours dans le groupe ImunoBran, tandis que les niveaux d'IL-18 dans le groupe placebo ont légèrement augmenté du niveau de référence (256 pg/mL) à 90 jours (263 pg/mL) (Lewis et al. [2018](#)).

D'autres améliorations ont été observées pour les plaquettes, les neutrophiles, le rapport neutrophiles/lymphocytes, la γ -glutamyl transférase et le 4-hydroxynonéal (Lewis et al. [2018](#)). Ces résultats suggèrent que l'ImunoBran améliore l'inflammation, la fonction hépatique et le stress oxydatif chez les patients atteints de NAFLD. Le traitement des patients atteints de NAFLD est limité par les médicaments fournis de manière conventionnelle. De plus, il n'existe pas d'autre traitement que la réduction de la graisse dans le foie. L'ImunoBran semble avoir des effets bénéfiques sur plusieurs biomarqueurs chez les personnes atteintes de NAFLD.

11.7 Conclusion

Chez l'homme, l'ImunoBran a eu un effet positif sur l'hépatite C et la NAFLD dans les conditions expérimentales décrites dans ce chapitre. Dans les expériences sur les animaux, il a été observé que l'ImunoBran prévenait l'hépatite induite par la D-GalN. L'inhibition de l'IL-18 semble importante car les concentrations sériques d'IL-18 augmentent dans diverses maladies telles que les modèles animaux de dermatite atopique et d'asthme bronchique et chez les patients atteints du HCV (Murata et al. [2005](#)) ; Tanaka et al. [2001](#)) ; Lee et al. [2006](#)).

D'autres recherches cliniques et fondamentales sur l'ImunoBran seront nécessaires à l'avenir pour clarifier ses effets positifs et ses mécanismes d'action.

Références

- Akira S, Hemmi H (2003) Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 85:85–95
- Daizo A, Egashira Y, Sanada H (2005) Suppressive effect of corn bran hemicellulose on liver injury induced by D-galactosamine in rats. *Nutrition* 21:1044–1051
- Daizo A, Egashira Y, Sanada H (2006) Effects of dietary corn bran hemicellulose and neomycin on hepatic caspase-3 activity and glycoprotein concentration in rats treated with or without D-galactosamine. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 52:96–104
- Decker K, Keppler D (1974) Galactosamine hepatitis: key role of the nucleotide deficiency period in the pathogenesis of cell injury and cell death. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* (71):77–106
- Finotto S, Siebler J, Hausding M, Schipp M, Wirtz S, Klein S et al (2004) Severe hepatic injury in interleukin 18 (IL-18) transgenic mice: a key role for IL-18 in regulating hepatocyte apoptosis in vivo. *Gut* 53:392–400
- Frese M, Schwärzle V, Barth K, Krieger N, Lohmann V, Mihm S et al (2002) Interferon-gamma inhibits replication of subgenomic and genomic hepatitis C virus RNAs. *Hepatology* 35:694–703
- Galanos C, Freudenberg MA, Reutter W (1979) Galactosamine-induced sensitization to the lethal effects of endotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:5939–5943
- 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, Agrawal S (2014) MGN-3/ImunoBran enhances generation of cytotoxic CD8+ T cells via upregulation of DEC-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27: 523–530
- Keppler D, Lesch R, Reutter W, Decker K (1968) Experimental hepatitis induced by D-galactosamine. *Exp Mol Pathol* 9:279–290
- Keppler DO, Rudigier JF, Bischoff E, Decker KF (1970) The trapping of uridine phosphates by D-galactosamine, D-glucosamine, and 2-deoxy-D-galactose. A study on the mechanism of galactosamine hepatitis. *Eur J Biochem* 17:246–253
- Khodadoostan M, Shariatifar B, Motamedi N, Abdolahi H (2016) Comparison of liver enzymes level and sonographic findings value with liver biopsy findings in nonalcoholic fatty liver disease patients. *Adv Biomed Res* 5:40
- Komano T, Egashira Y, Sanada H (2008) L-Gln and L-Ser suppress the D-galactosamine-induced IL-18 expression and hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 372:688–690
- Lee KS, Kim SR, Park SJ, Min KH, Lee KY, Jin SM et al (2006) Antioxidant down-regulates interleukin-18 expression in asthma. *Mol Pharmacol* 70:1184–1193
- Lewis JE, Atlas SE, Higuera OL, Fiallo A, Rasul A, Farooqi A et al (2018) The effect of a hydrolyzed polysaccharide dietary supplement on biomarkers in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018:1751583
- Lu J, Ren D-F, Wang J-Z, Sanada H, Egashira Y (2010) Protection by dietary *Spirulina platensis* against D-galactosamine- and acetaminophen-induced liver injuries. *Br J Nutr* 103:1573–1576
- Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB (1973) Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 187:185–194
- Murata K, Yamamoto N, Kawakita T, Saito Y, Yamanaka Y, Sugimoto K et al (2005) Up-regulation of IL-18 by interferon alpha-2b/ribavirin combination therapy induces an antiviral effect in patients with chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology* 52:547–551
- Nishioka H, Kishioka T, Iida C, Fujii K, Ichi I, Kojo S (2006) Activation of mitogen activated protein kinase (MAPK) during D-galactosamine intoxication in the rat liver. *Bioorg Med Chem Lett* 16:3019–3022
- Noaman E, Badr El-Din NK, Bibars MA, Abou Mossallam AA, Ghoneum M (2008) Antioxidant potential by arabinoxylan rice bran, MGN-3/ImunoBran, represents a mechanism for its oncostatic effect against murine solid Ehrlich carcinoma. *Cancer Lett* 268:348–359
- Peng Y, Gong J-P, Liu C-A, Li X-H, Gan L, Li S-B (2004) Expression of toll-like receptor 4 and MD-2 gene and protein in Kupffer cells after ischemia-reperfusion in rat liver graft. *World J Gastroenterol* 10:2890–2893

- Salama H, Medhat E, Shaheen M, Zekri A-RN, Darwish T, Ghoneum M (2016) Arabinoxylan rice bran (ImunoBran) suppresses the viremia level in patients with chronic HCV infection: a randomized trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 29:647–653
- Sanada H, Egashira Y (2009) Hepatic injury and luminacoid/dietary fiber. *J Japanese Assoc Diet Fiber Res* 13:1–10
- Schwabe RF, Seki E, Brenner DA (2006) Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 130:1886–1900
- Schwenger KJP, Allard JP (2014) Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 20:1712–1723
- Stachlewitz RF, Seabra V, Bradford B, Bradham CA, Rusyn I, Germolec D et al (1999) Glycine and uridine prevent D-galactosamine hepatotoxicity in the rat: role of Kupffer cells. *Hepatology* 29: 737–745
- Su GL (2002) Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation. *Am J Physiol Liver Physiol* 283:G256–G265
- Tanaka T, Tsutsui H, Yoshimoto T, Kotani M, Matsumoto M, Fujita A et al (2001) Interleukin-18 is elevated in the sera from patients with atopic dermatitis and from atopic dermatitis model mice, NC/Nga. *Int Arch Allergy Immunol* 125:236–240
- Tsutsui H, Matsui K, Okamura H, Nakanishi K (2000) Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases. *Immunol Rev* 174:192–209
- Tsutsui H, Adachi K, Seki E, Nakanishi K (2003) Cytokine-induced inflammatory liver injuries. *Curr Mol Med* 3:545–559
- Vecchiet J, Falasca K, Cacciatore P, Zingariello P, Dalessandro M, Marinopicolli M et al (2005) Association between plasma interleukin-18 levels and liver injury in chronic hepatitis C virus infection and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 35:415–422
- Wang B, Chewchuang C, Egashira Y, Ohta T, Sanada H (1995) Effects of oligosaccharides on galactosamine hepatitis in rats. *Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi* 48:181–187
- Wang B, Egashira Y, Ohta T, Sanada H (1998) Effect of indigestible oligosaccharides on the hepatotoxic action of D-galactosamine in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 62:1504–1509
- Zheng S, Sanada H, Dohi H, Hirai S, Egashira Y (2012a) Suppressive effect of modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3) on D-galactosamine-induced IL-18 expression and hepatitis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 76:942–946
- Zheng S, Sugita S, Hirai S, Egashira Y (2012b) Protective effect of low molecular fraction of MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, on acute liver injury by inhibition of NF- κ B and JNK/MAPK expression. *Int Immunopharmacol* 14:764–769

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.