

numéro 23

la lettre

de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie

Inflammation chronique de bas grade : la prise en charge micronutritionnelle comme alternative aux traitements médicamenteux

Anne-Marie Roussel, Professeur Emérite de Biochimie
Université des Alpes - Grenoble - FRANCE

Introduction

La réaction inflammatoire, indissociable de la réponse immunitaire, est une réaction complexe de défense de l'organisme aux agressions (physiques, bactériennes ou virales, chimiques, composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques, cytokines...)).

Lorsque la réaction est adaptée, contrôlée et limitée dans le temps, elle est protectrice et indispensable à notre survie. En revanche, elle peut, à la faveur d'un déséquilibre entre facteurs pro- et anti-inflammatoires, devenir chronique, inadaptée et agressive (Figure 1).

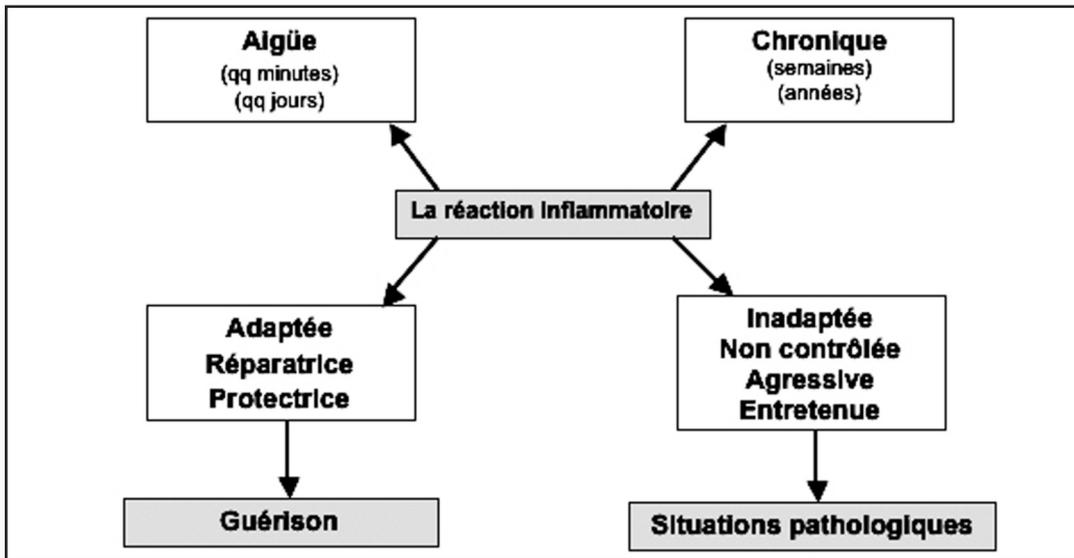


Figure 1 : La réaction inflammatoire

L'inflammation chronique de bas grade évolue alors silencieusement et devient un facteur de risque majeur d'apparition et/ou d'aggravation de nombreuses pathologies telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies auto-immunes, les MICI, les dépressions, les maladies respiratoires, les maladies neurodégénératives et les cancers... (Figure 2).

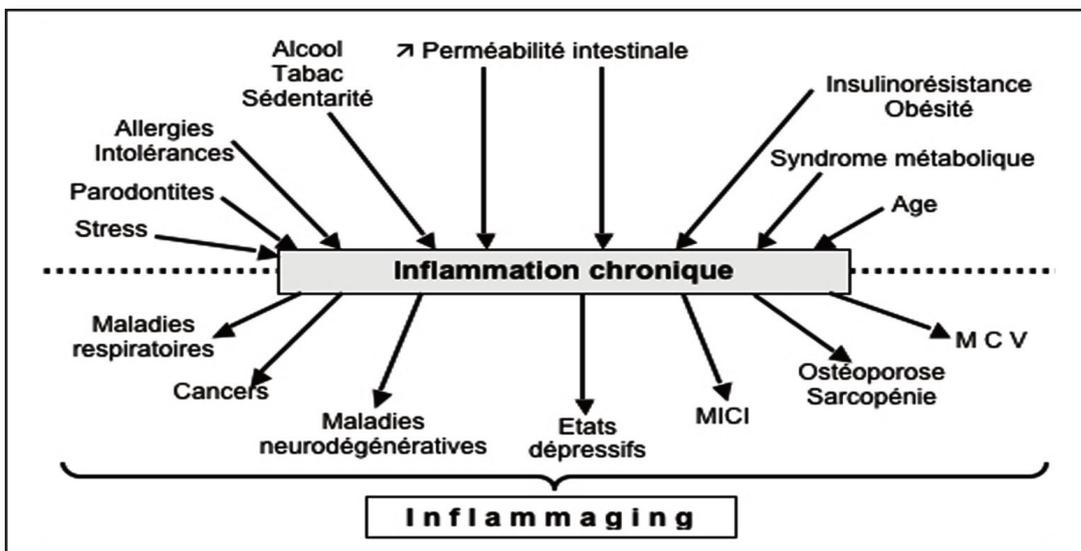


Figure 2 : L'inflammation chronique, l'ennemi silencieux

Traditionnellement, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui visent à inhiber la production des médiateurs lipidiques de l'inflammation sont très largement utilisés. Ces traitements ne sont pourtant pas dépourvus d'effets secondaires principalement dus à l'érosion du tractus gastro-intestinal et à l'augmentation de la perméabilité intestinale⁽¹⁾.

Comme alternative à ces traitements médicamenteux classiques, nous disposons de données nouvelles sur des molécules bioactives à propriétés anti-inflammatoires. Les mécanismes d'action de ces molécules d'origine naturelle, certaines anciennement connues, d'autres plus récemment étudiées, sont désormais identifiés. Dénués d'effets secondaires, les composés bioactifs ont une place de choix dans une stratégie anti-inflammatoire.

I - Rappels biochimiques : les principaux acteurs de la réponse inflammatoire et les mécanismes de l'inflammation

L'activation des cellules immunitaires, sentinelles ou circulantes en réponse à l'agression déclenche les mécanismes cellulaires de production des médiateurs de l'inflammation.

Rôle des récepteurs cellulaires de l'immunité innée dans le déclenchement de la réponse inflammatoire

La présence de signaux de danger (DAMP) ou de motifs pathogéniques (PAMP) est perçue par les cellules immunitaires sentinelles résidant dans les tissus (mastocytes, macrophages et cellules dendritiques) via leurs récepteurs de type « Pattern Recognition Receptors » (PRR) membranaires, en particulier les récepteurs Toll (TLR). Les conséquences fonctionnelles de cette réponse sont le recrutement de cellules circulantes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes, cellules NK et lymphocytes T et B), l'élimination de l'agresseur (phagocytose par exemple) et/ou la réparation de la lésion (remodelage de la matrice extracellulaire).

La transmission du signal du milieu extracellulaire vers le compartiment nucléaire

Schématiquement, les mécanismes moléculaires de l'inflammation, récemment décrits, reposent sur l'activation :

- de réactions de phosphorylation en série (cascade des kinases) qui induisent la production de facteurs de transcription nucléaires tels que NF- κ B et AP1 qui contrôlent l'expression génique de médiateurs pro-inflammatoires (TNF α , cytokines, ...),
- des protéines des inflammasomes qui induisent la synthèse des interleukines (IL-1),
- du métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique avec production de prostaglandines et de leuco-triènes pro-inflammatoires,
- de la NADPH oxydase et de la NO synthase inducible, enzyme génératrice d'espèces oxydantes et nitrosantes.

La cascade de phosphorylation par les kinases⁽²⁾ (Figure 3)

Une série de réactions de phosphorylation « en cascade », catalysées par des enzymes cytoplasmiques, les protéines kinases, est nécessaire à la transduction du signal inflammatoire vers le compartiment nucléaire. On parle de « cascade de phosphorylation par les kinases ». Plusieurs voies ont été identifiées parmi lesquelles, la voie des MAP kinases (Mitogen Activated Protein Kinase), des IKKs et celle des JAK/STAT (Janus Kinase et Signal Transducers and Activators of Transcription).

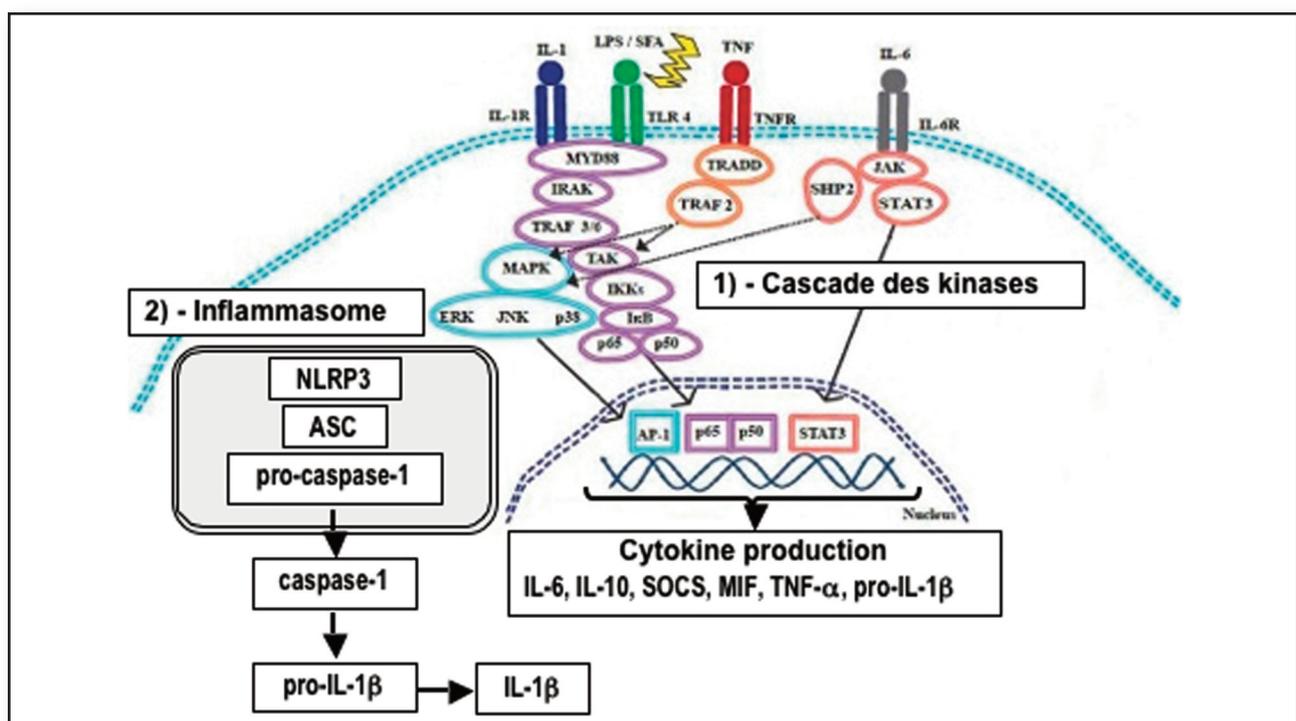


Figure 3 : La transmission du signal inflammatoire : cascade des kinases et activation de l'inflammasome

La phosphorylation des MAPK (p38, JNK, ERK) et/ou des JAK est un élément clef de la régulation de la biosynthèse des cytokines pro-inflammatoires.

La phosphorylation active d'autres molécules de signalisation (STATs, NF- κ B, AP-1 activator protein1 par exemple). Ces substrats sont des facteurs de transcription. Ils migrent jusqu'au noyau pour y moduler l'expression de gènes cibles qui codent pour des protéines pro-inflammatoires. Ainsi, NF- κ B, libéré de sa protéine inhibitrice (I- κ B) au cours de la cascade de phosphorylation⁽³⁾, migre dans le noyau et y induit l'expression de gènes qui codent pour les cytokines (IL1 β , TNF α , IL2,6,8,12), pour les enzymes du métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique, phospholipase A2 (PLA2), cyclo oxygénase (COX-2), lipo-oxygénases (5-LOX) ou encore pour une sous-unité activatrice de la NADPH oxydase, enzyme génératrice d'espèces radicalaires oxygénées⁽⁴⁾ (Figure 4).

Inhiber la cascade de phosphorylation par les kinases, c'est inhiber la production des protéines pro-inflammatoires. C'est de ce fait un objectif majeur de la stratégie anti-inflammatoire.

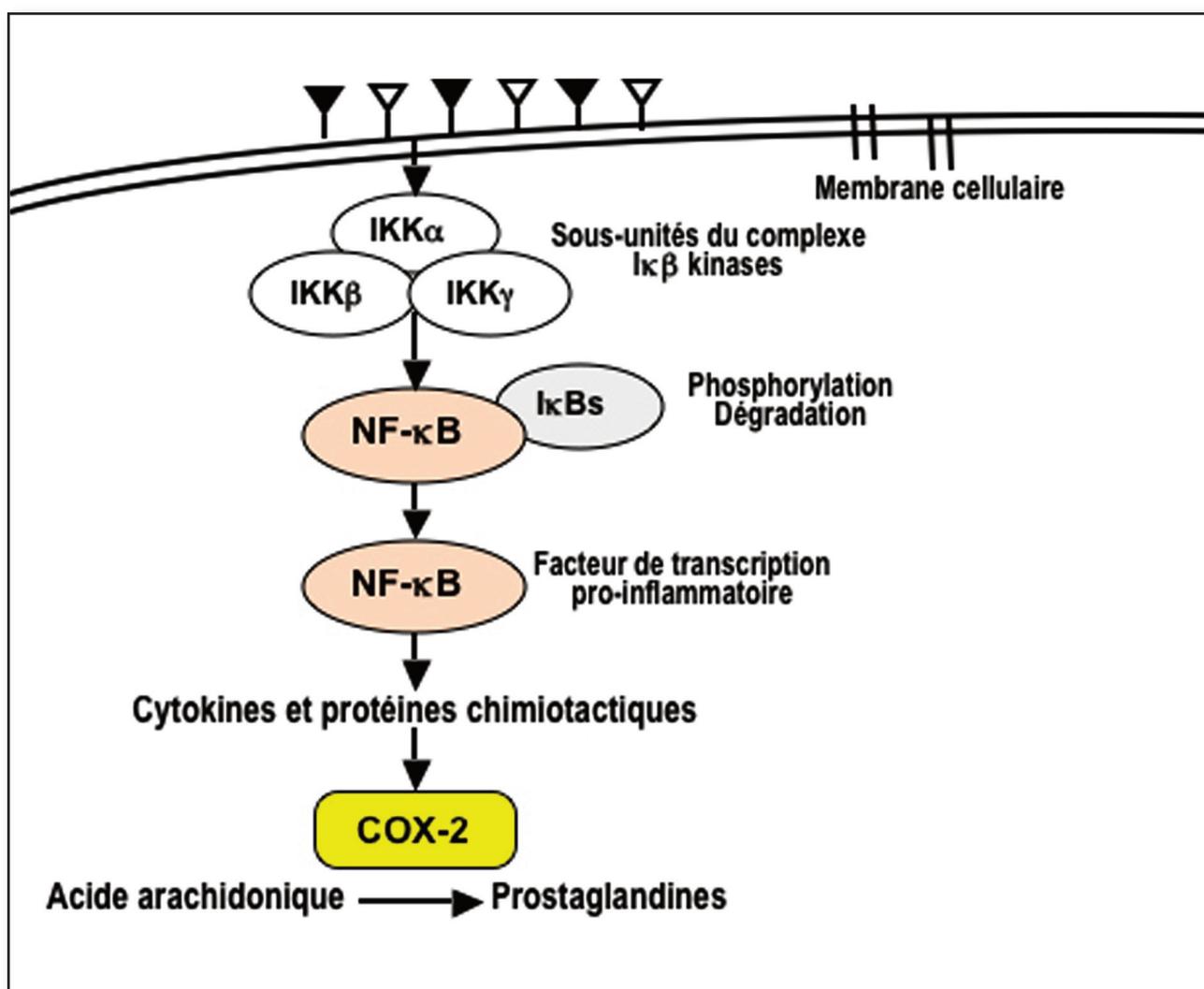


Figure 4 : Activation du NF- κ B

Les inflammasomes⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Un inflammasome est un complexe membranaire constitué de plusieurs protéines, dont la caspase 1 qui est activée à la suite de la reconnaissance des signaux inflammatoires par une famille de protéines, les NLRP (Nod Like Receptor Protein). Différents inflammasomes ont été décrits à ce jour, dont le NLRP3 impliqué cliniquement dans l'obésité, l'insulinorésistance et l'inflammation de bas grade⁽⁷⁾. La caspase 1 du NLRP3 est responsable de la formation de IL1 β à partir de la pro-IL1 β inactive.

L'inhibition de NLRP3 est une priorité pour combattre l'inflammation de bas grade.

Les médiateurs de l'inflammation⁽⁸⁾

Parmi les nombreux médiateurs humoraux et cellulaires (Figure 5), on compte des cytokines, des prostaglandines, des leucotriènes, des formes activées de l'oxygène et de l'azote, des neuropeptides, des fractions du complément, des facteurs de coagulation ou encore des métalloprotéases.

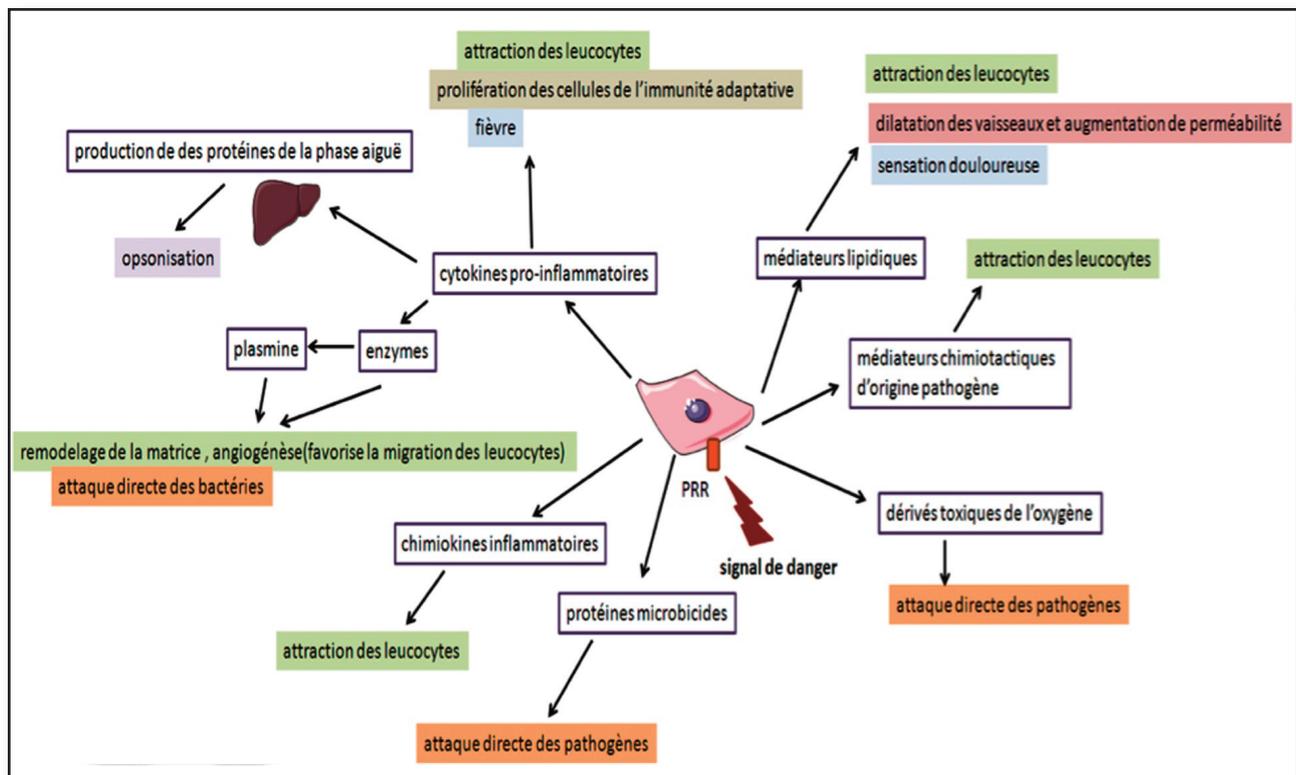


Figure 5 : Les médiateurs cellulaires de l'inflammation

On citera ici essentiellement :

- **Le TNF α** (Tumor Necrosis Factor α) produit par les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes après activation de NF- κ B⁽⁹⁾.

- **L'IL1 (interleukine 1)**, sécrétée par de nombreuses cellules (leucocytes, fibroblastes, cellules endothéliales) après reconnaissance du signal par les PAMP sous la forme de précurseurs inactifs. La transformation de la pro-IL1 β inactive en IL1 β est réalisée par la caspase 1 ou ICE (Interleukin 1 β converting enzyme), protéase membranaire, présente dans l'inflammasome.

- **Les médiateurs lipidiques de l'inflammation :**

La phospholipase A2 (PLA2) catalyse l'hydrolyse des phospholipides membranaires et la libération de l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est oxydé par les cyclo-oxygénases (COX 1 et 2) et lipo-oxygénases (LOX) en leucotriènes (LT) et prostaglandines (PG) (Figure 6). Ces composés sont chimiotactiques pour les neutrophiles et les macrophages et favorisent l'arrivée des leucocytes sur le site de l'inflammation.

- **Les formes actives de l'oxygène :**

La NADPH oxydase est l'enzyme qui catalyse la réduction de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde (O $_2^{\circ-}$), d'où vont découler les deux principales familles d'oxydants : les formes réactives de l'oxygène et les formes réactives de l'azote, qui comprennent notamment le peroxy-nitrite (ONOO $^{\circ}$) et les nitrosamines. La transduction du signal inflammatoire stimule l'activité cellulaire de la NADPH oxydase et celle des NO synthases inducibles.

En résumé

L'effet anti-inflammatoire passera par le blocage de :

- l'expression des cytokines pro-inflammatoires,
- l'activité des enzymes du métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique (PLA2, COX-2 et LOX-5),
- l'activité de la NADPH oxydase, de la iNOs et l'augmentation de la production des espèces oxydantes.

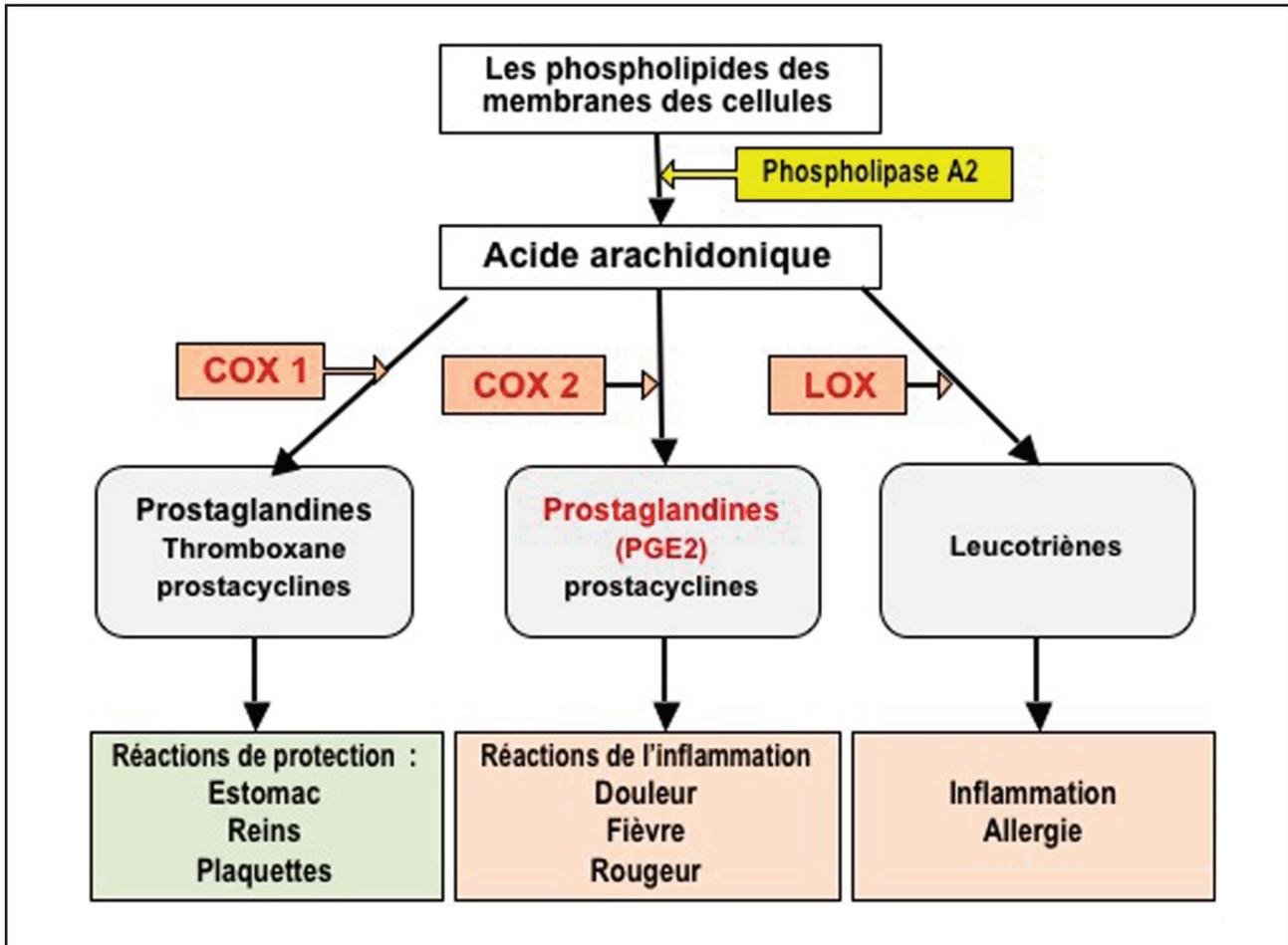


Figure 6: Médiateurs lipidiques de l'inflammation

● II - L'inflammation chronique de bas grade : l'ennemi silencieux : Quelles situations à risque ?⁽¹⁰⁾

Un déséquilibre dans la balance pro- et anti-inflammatoire, entretenu par certains facteurs dont plusieurs dépendants de notre alimentation et de notre mode de vie, conduit à la chronicité de la réaction inflammatoire.

Très destructrice, l'inflammation à bas bruit s'installe à la faveur de nombreux facteurs (Figure 2), comme les perturbations de l'écosystème digestif favorisant l'augmentation de la perméabilité intestinale (leaky gut)⁽¹¹⁾, les états d'insulino résistance, l'obésité et le syndrome métabolique⁽¹²⁾, les états dépressifs⁽¹³⁾, le vieillissement, celui des articulations⁽¹⁴⁾, de l'appareil dentaire⁽¹⁵⁾ mais aussi le déclin de la fonction immunitaire ou de la détoxification hépatique. On parle alors d'« inflammaging », inflammation de bas grade liée à l'âge⁽¹⁶⁾.

Certaines habitudes de vies au long cours telles qu'une alimentation de type occidental « Western Diet », riche en graisses saturées et en sucres, déficitaire en micronutriments (Mg, Zn, Se, Vitamines D, C, E, B6)⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾, le tabagisme⁽¹⁹⁾, l'alcool, le manque de sommeil⁽²⁰⁾, la sédentarité⁽²¹⁾, le stress⁽²²⁾, la pollution⁽²³⁾ induisent également une inflammation chronique.

Parmi les principaux facteurs favorisant l'inflammation de bas grade, il faut essentiellement retenir :

- **L'hyperperméabilité intestinale**, qui, en ouvrant une brèche dans la muqueuse digestive, est la **cause première de l'inflammation de bas grade**⁽²⁴⁾.
- **L'âge**, qui nous expose également à une réponse inflammatoire de bas grade persistante⁽²⁵⁾. Très étudié, l'« inflammaging » est un facteur prédictif de vieillissement pathologique et de mortalité⁽²⁶⁾. L'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires, les dépressions et les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer sont, chez les sujets âgés, des foyers d'inflammation chronique à bas bruit souvent ignorés.

• **L'obésité et le syndrome métabolique**, qui en favorisant le déséquilibre glycémique, l'insulino-résistance et l'expansion du tissu adipeux, sont des causes majeures d'inflammation chronique⁽²⁷⁾. Dans la lipo-inflammation, les cellules immunitaires, macrophages et lymphocytes T infiltrent le tissu adipeux des sujets obèses, créant un environnement inflammatoire via la surproduction de cytokines : IL1 β , produite par les macrophages et IL17 et 22, produites par les lymphocytes⁽²⁸⁾. L'interaction entre les macrophages et les lymphocytes entretient dans le tissu adipeux de l'obèse la sécrétion de leucotriènes et une inflammation chronique⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. L'hyperleptinémie du surpoids est corrélée aux taux circulants de TNF- α , IL12, IL10 et d'insuline, ce qui suggère que l'élévation du taux sanguin de leptine est un marqueur de l'inflammation de bas grade⁽³¹⁾.

L'inflammation de bas grade induite par le surpoids serait donc le commun dénominateur qui relie l'obésité à l'incidence élevée des MCV, des cancers, de l'arthrite, du déclin cognitif, de l'asthme et des maladies respiratoires et de l'ostéoporose.

• **La chronicité du stress psychologique** qui génère, elle aussi, une neuro-inflammation à bas bruit. La transcription du NF- κ B est activée dans les états de stress chronique. La production des médiateurs lipidiques de l'inflammation et d'espèces oxydantes nitrosantes qui suit cette activation entraîne des dommages tissulaires et des altérations du fonctionnement neuronal⁽³²⁾. La dépression apparaît dans ce contexte comme une maladie inflammatoire de bas grade, alimentée par un ensemble de stress environnementaux (pression sociale, stress alimentaire, stress physique, stress métabolique)⁽³³⁾.

● III - Les pathologies chroniques inflammatoires (figure 2) :

Très répandues à tous les âges de la vie, les pathologies chroniques inflammatoires évoluent, entrecoupées de poussées avec signes parlants. Au premier rang des pathologies inflammatoires chroniques, on trouve les maladies de la tolérance (intolérances alimentaires, allergies), les maladies autoimmunes (maladie de Crohn, maladie coeliaque, vitiligo, diabète de type 1, thyroïdite d'Hashimoto, sclérose en plaques...) et les affections respiratoires comme l'asthme.

Il est également désormais acquis que la composante inflammatoire est indissociable de l'athérosclérose, des cancers, des maladies neurodégénératives et des dépressions, le cerveau étant très vulnérable à l'inflammation.

● IV - Quelle stratégie anti-inflammatoire ?

• **Restauration la barrière intestinale : le traitement de l'hyperperméabilité intestinale est la condition préalable et impérative à toute prise en charge de l'inflammation de bas grade**, la muqueuse intestinale étant la barrière où notre système immunitaire déploie l'essentiel de ses défenses.

• **Modification des facteurs environnementaux** : la lutte contre l'inflammation de bas grade passe également par une modification des habitudes de vie : habitudes alimentaires saines, perte de poids, activité physique régulière, gestion du stress, abandon du tabac et de l'alcool.

• **Équilibre de la balance oméga 6/oméga 3** : il est désormais acquis que l'excès d'apports en oméga 6 et le déséquilibre de la balance oméga 6/oméga 3, caractéristiques de l'évolution de notre alimentation, sont des facteurs d'inflammation chronique.

La supplémentation des apports en acides gras oméga 3 à longue chaîne sous une forme biodisponible (triglycérides) est fondamentale au même titre que la restauration de la barrière intestinale pour combattre la chronicité de l'inflammation.

• **Prise en charge par les composés bioactifs anti-inflammatoires :**

Cette prise en charge doit prendre en compte les différents mécanismes qui induisent l'inflammation chronique à savoir :

- l'action directe sur la cascade des kinases pour bloquer la phosphorylation des kinases et la transcription de gènes pro-inflammatoires induite en particulier par le NF- κ B, les STATs et l'AP-1 nucléaire,
- l'inhibition des gènes qui codent pour les protéines de l'inflammasome, en particulier la caspase 1, responsable de la production d'IL1 β ,
- le blocage des enzymes COX-2 et 5-LOX qui catalysent la production des médiateurs lipidiques issus du métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique,
- la lutte contre le stress oxydant et nitrosant, la relation stress oxydant/inflammation étant bien établie.

1- Les fucoïdanes, inhibiteurs des kinases

Comme décrit plus haut, l'implication des kinases dans la cascade pro-inflammatoire est désormais bien connue. Plus de 400 pathologies sont directement ou indirectement associées à l'activation des protéine-kinases⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾.

Les fucoïdanes, polysaccharides sulfatés d'origine marine présents dans les algues, ont été identifiés comme des inhibiteurs de la cascade des kinases pro-inflammatoires. Ils font l'objet d'une recherche intense, avec plus de 700 publications qui leur sont consacrées depuis 1970⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾.

Les fucoïdanes inhibent l'activation du NF-κB et répriment les activités des protéines-kinases ERK, JNK (c-jun terminal kinase), P38 MAP kinase, et AKT⁽³⁸⁾.

L'effet anti-inflammatoire dose-dépendant des fucoïdanes comme inhibiteurs des kinases est décrit sur adipocytes⁽³⁹⁾ et sur cellules musculaire lisses de l'aorte, suggérant un mécanisme protecteur contre l'inflammation de bas grade dans l'athérosclérose du sujet en surpoids⁽⁴⁰⁾.

2- Les polyphénols du gingembre, inhibiteurs des kinases et de NF-κB, mais aussi inhibiteurs de COX2 et de 5-LOX

Le gingembre (*zingiber officinale*) est riche en composés bioactifs phénoliques tels que les gingérols, les shogaols. Ce sont de puissants inhibiteurs de la cyclo-oxygenase 2 (COX2), ce qui en partie explique leurs propriétés anti-inflammatoires⁽⁴¹⁾. Les extraits de gingembre régulent aussi la cascade des kinases suggérant, au-delà de l'inhibition de la COX-2, plusieurs mécanismes d'action anti-inflammatoires complémentaires⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾. Les bénéfices des apports de gingembre ou d'extraits riches en gingérol sont décrits dans plusieurs situations inflammatoires⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾ : dans l'arthrite rhumatoïde, maladie auto-immune caractérisée par une inflammation chronique qui irréversiblement entraîne la destruction de l'os et des cartilages⁽⁴⁶⁾, chez l'adulte obèse et chez le diabétique de type 2, l'inflammation de bas grade est significativement diminuée (réduction des taux plasmatiques de TNF-α, de CRP ultrasensible et d'IL6) après 3 mois de supplémentation⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾.

3- La quercétine, le resvératrol : inhibiteurs à la fois des protéines de l'inflammasome et de la cascade des kinases

La quercétine est, avec la rutine, parmi les plus actifs des flavonoïdes. C'est un antioxydant et un anti-inflammatoire dont le mécanisme d'action est seulement partiellement connu. L'inflammasome semble la cible principale de la quercétine. Récemment, il a été décrit, in vivo, un blocage de l'expression des protéines de l'inflammasome NLRP3 par la quercétine⁽⁵⁰⁾ et un effet régulateur sur la cascade des kinases avec capacité à réduire l'activation des MAPKs⁽⁵¹⁾.

En accord avec ces propriétés, les biomarqueurs de l'inflammation de bas grade sont améliorés après 4 semaines de supplémentation chez l'adulte hypertendu⁽⁵²⁾.

Le resvératrol : les bénéfices des apports de resvératrol, polyphénol de la famille des stilbènes, sont bien connus dans les pathologies inflammatoires chroniques⁽⁵³⁾. Comme la quercétine, le resvératrol agit à la fois sur la cascade des kinases et sur l'inflammasome. Le resvératrol bloque les kinases génératrices de NF-κB et inhibe l'étape d'activation de l'inflammasome NLRP3 et la sécrétion de l'IL1β qui lui est associée⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾. Chez l'homme, les effets anti-inflammatoires des apports en resvératrol sont rapportés par plusieurs études : chez des patients hypertendus ou diabétiques de type 2 en situation d'inflammation chronique, un an de supplémentation se traduit aussi par l'amélioration des marqueurs de l'inflammation⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾. Enfin, l'inflammation chronique post-prandiale induite par un régime gras et sucré est diminuée chez des sujets apparemment sains quand le repas est supplémenté en resvératrol⁽⁵⁹⁾.

L'eugénol et l'iso-eugénol, inhibiteurs des MAPKs et de NF-κB

L'eugénol et l'iso-eugénol, deux composants du clou de girofle, sont également des antioxydants et des anti-inflammatoires puissants. Ils inhibent la cascade des MAPKs, le signaling Akt/IκB et la production de NF-κB. Ce mécanisme a été démontré in vivo dans le macrophage⁽⁶⁰⁾ et sur modèle animal d'asthme allergique⁽⁶¹⁾, d'inflammation hépatique⁽⁶²⁾ et d'arthrite⁽⁶³⁾.

5- Les acides boswelliques

Les acides boswelliques, dont l'acide acetyl-11-keto- β -boswellique (AKBA), extraits de résine de *Boswellia Serrata* sont de puissants anti-inflammatoires⁽⁶⁴⁾. Les acides boswelliques affectent la fonction immunitaire et la réponse inflammatoire via plusieurs mécanismes protecteurs : inhibition de l'activation du NF- κ B, puis de celle du TNF α , baisse des IL1,2,4,6 et IFN γ , inhibition du système du complément due au blocage de la conversion de C3 en C3a et C3b, blocage de la production des leucotriènes. Le mécanisme d'action des acides boswelliques dans l'inflammation chronique passe par un blocage de l'activité de 5 lipo-oxygénase (LOX-5), responsable de la production des leucotriènes pro-inflammatoires et par une inhibition des enzymes de dégradation des glycosaminoglycanes dans le cartilage⁽⁶⁵⁾. Sur modèle d'inflammation intestinale, les acides boswelliques (AKBA principalement) inhibent l'activation de NF- κ B et protègent la muqueuse intestinale en prévenant la dégradation des protéines (occludine) impliquées dans les tight junctions⁽⁶⁶⁾.

Ils sont efficaces dans le traitement des douleurs rhumatismales chroniques⁽⁶⁷⁾, de l'inflammation intestinale⁽⁶⁸⁾ et des voies respiratoires⁽⁶⁹⁾.

La complémentarité de ces mécanismes explique les effets positifs observés dans l'inflammation chronique, y compris l'arthrite rhumatoïde, l'asthme bronchique, la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn⁽⁷⁰⁾.

6- Les éléments-trace essentiels Zn et Se : antioxydants et anti-inflammatoires

Plusieurs études épidémiologiques rapportent une association inverse entre les taux de **sélénium** plasmatiques et les maladies inflammatoires, sans que le mécanisme de l'effet anti-inflammatoire du sélénium soit complètement connu⁽⁷¹⁾. Les séléno-protéines antioxydantes régulent l'expression des eicosanoïdes⁽⁷²⁾ et réduisent l'expression et la production des protéines pro-inflammatoires (iNOs, TNF α et COX-2).

Sur le plan clinique, les marqueurs de l'inflammation sont améliorés par la supplémentation sélénée dans l'asthme, le syndrome polykystique, les maladies inflammatoires de l'intestin, les colites et les allergies.

Le déficit en **zinc** s'accompagne d'un dysfonctionnement immunitaire et d'une inflammation chronique, avec, en particulier, une activation de la synthèse des IL6⁽⁷³⁾. La supplémentation en zinc bloque la NADPH oxydase et la production des espèces pro-oxydantes, participe à l'inactivation de NF- κ B et réduit les taux de cytokines pro-inflammatoires, avec un bénéfice dans les pathologies inflammatoires chroniques comme l'athérosclérose, les cancers, les maladies neurodégénératives, le diabète de type 2 et les maladies auto-immunes⁽⁷⁴⁾.

Conclusion

L'association de fucoïdanes, de polyphénols et d'éléments trace est active en synergie sur l'ensemble des voies cellulaires de transmission du signal inflammatoire et sur les métabolismes produisant les médiateurs de l'inflammation (**Tableau I**).

Ces mécanismes d'action anti-inflammatoire, associés à un contrôle de la balance oméga3/oméga 6 et de la perméabilité intestinale assurent une complémentarité d'action optimale pour combattre l'inflammation chronique de bas grade (**Figure 7**).

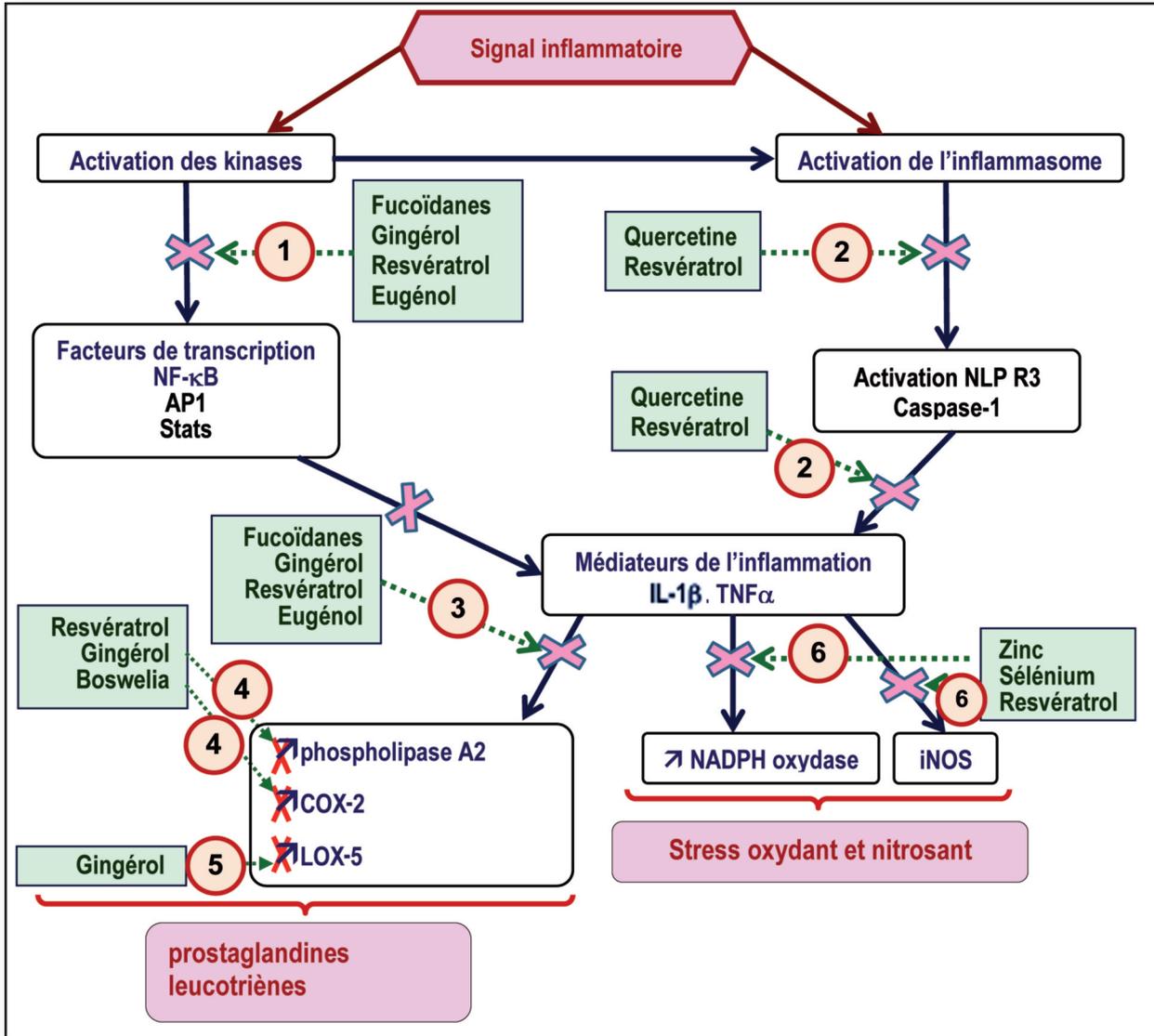


Figure 7 : Les composés bio-actifs / une synergie d'action anti-inflammatoire

Inhibition de la cascade d'activation des kinases pro-inflammatoires: ∇ MAPK, ∇ JAK/STAT1, ∇ IKK ∇ NF-κB, ∇ AP1, ∇ IL1β, TNFα, IL2,6,8,12	Fucoïdanes (Laminaria Japonica) Gingérol (gingembre) Resvératrol (Polygonum) Eugénol (clou de girofle) Zinc
Régulation de l'inflammasome ∇ NLRP3 ∇ caspase1, ∇ IL1	Quercétine Resvératrol
Inhibition des enzymes COX-2 et LOX-5. ∇ production des médiateurs pro-inflammatoires : prostaglandines 2 leucotriènes LT4	Acides boswelliques (Boswellia Serrata) Gingérol (extraits de gingembre) Sélénium
Inhibition du stress oxydant et du stress nitrosant.	Zinc Sélénium Resvératrol (Polygonum)

Tableau I : Mécanismes et cibles cellulaires de l'effet anti-inflammatoire de la formule proposée

Glossaire

DAMP : Danger Associated Molecular Pattern
PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern
PRR : Pattern Recognition Receptor
TLR : Toll receptor
MAPK : Mitogen activated Protein kinase
JAK : Janus Kinase Signal
STAT : Signal transducers and Activators of Transcription
NFkB : Nuclear Factor Kappa B

AP-1 : Activator Protein 1
NLRP : Nod Like Receptor Protein
COX-2 : Cyclooxygénase inductible
LOX-5 : 5 lipooxygénase
LT : Leucotriènes
PG : Prostaglandines
IL : Interleukines

Références

1. Moore N et al. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11:1061-75.
2. Patterson H et al. Protein kinase inhibitors in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2013; 176:1-10.
3. Hinz M et al. the I κ Bkinase complex in NF- κ B regulation and beyond; *EMBO rep.* 2014; 15(1):46-61.
4. Ledoux AC et al. NF- κ B and the cell cycle. *Biochem Soc Trans.* 2014; 42(1):76-81.
5. Latz E et al. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol;* 2013; 13(6).
6. Lamkanfi M et al. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell.* 2014; 157:1013-1022.
7. Abderrazak A et al. NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biol.* 2015; 4:296-307.
8. Henrotin Y et al. Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Rev Med Liege.* 2001; 56:6:433-442.
9. Lawrence T. The nuclear Factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1(6).
10. Minihane AM et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015; Jul 31:1-14.
11. Barbara G et al. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002; 51 Suppl 1:i41-4.
12. Chen L et al. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:508409.
13. Zalli A et al. Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology.* 2015 ; Apr16.
14. Singh A, karrar S. The role of intracellular organisms in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Int J Inflamm.* 2014; 2014:158793.
15. Podzimek S et al. C reactive protein in peripheral blood of patients with chronic and aggressive periodontitis, gingivitis and gingival recessions; *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:564858 .
16. Baylis D et al. understanding how we age: Insights into inflammaging. *Longev Health Span.* 2013; 2(1):8.
17. Thornburn AN et al. Diet, metabolites and western life style inflammatory diseases. *Immunity.* 2014; 40(6):833-42.
18. Lopez-Alarcon M et al. Excessive refined carbohydrates and scarce micronutrients intakes increase inflammatory mediators and insulin resistance in prepubertal and pubertal obese children independently of obesity. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:849031.
19. Aldaham S et al. Smoking status effect on inflammatory markers in a randomized trial of current and former heavy smokers. *Int J Inflamm.* 2015; 2015:439396.
20. Troester N et al. Sleep related breathing disorders and inflammation. The missing link? A cohort study evaluating the interaction of inflammation and sleep related breathing disorders and effects of treatments. *PLoS One.* 2015; 10(9):e0137594.
21. Pruijboom L et al. Physical activity protects against metabolic stress induced by a post prandial and chronic inflammation.

- Behav Neurol. 2015; 2015:569869.
22. Gouin JP et al. Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. *Health Psychol.* 2012; 31(2):264-8.
 23. Mostafavi et al. Inflammatory markers in relation to long term air pollution. *Environ. Int.* 2015; 81:1-7.
 24. Sung HL; Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2015; 13(1):11-18.
 25. Shaw AC et al. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Rev Immunol.* 2013; 13,875-887.
 26. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to ag-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 Suppl 1: S4-9.
 27. Apostopoulos V et al. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2015September.
 28. Izaola O et al. Inflammation and obesity (lipoinflammation). *Nutr Hosp.* 2015; 31(6):2352-8.
 29. Dalmas E et al. T cell-derived IL22 amplifies IL1beta driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014; 63(6):1966-77.
 30. Neels JG. A role for 5-lipoxygenase products in obesity-associated inflammation and insulin resistance. *Adipocyte.* 2013; 2(4):262-5.
 31. Leon-Cabrera S et al. Hyperleptinemia is associated with parameters of low-grade systemic inflammation and metabolic dysfunction in obese human beings. *Front Integr Neurosci.* 2013; 7:62.
 32. Munhoz CD et al. Stress-induced neuro-inflammation: mechanisms and new pharmacological targets. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(2):1037-46.
 33. Berk M et al. So depression is an anti-inflammatory disease, but when does the inflammation come from? *BMC Med;* 2013; 12:200.
 34. Kontzias A et al. Kinase inhibitors in the treatment of immune-mediated disease; *Med Rep.* 2012; 4:5.
 35. Asadullah K et al. Protein kinase inhibitors for the treatment of inflammation- an overview. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2007; 6:3-4.
 36. Fitton JH. Therapies from fucoidan: multifunctional marine polymers; *Mar Drugs.* 2011; 9(10):1731-1760.
 37. Cumashi A et al. A comparative study of the anti-inflammatory, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology.* 2007; 17:541-552.
 38. Park HY et al. Antiinflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF-kB, MAPK and AKT activation in LPS-induced BV2 microglia cells. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(8):1745-52.
 39. Kim KJ et al. Fucoidan, a sulfated polysaccharide, inhibits adipogenesis through the mitogen-activated protein kinase pathway in 3T-L1 preadipocytes. *Life Sci;* 2010; 86(21-22):791-7.
 40. Religa P et al. Fucoidan inhibits smooth muscle cell proliferation and reduces MAPK activity. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000; 20(5):419-26.
 41. Van Breemen RB et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Fitoterapia.* 2011; 82(1):38-43.
 42. Grzanna R et al. Ginger, an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J Med Food* 2005; 8(2):125-132.
 43. Lee TY et al. 6 gingerol inhibits ROS and iNOS through the suppression of PKC-alpha and NFkappaB pathways in LPS stimulated mouse macrophage. *Biochem Biophys Res Comm;* 2009; 382(1):134-139.
 44. Wang S et al. Biological properties of 6-gingerol: a brief review. *Nat Prod Commun.* 2014; 9(7):1027-30.
 45. Singletary K. Ginger, an overview of health benefits. *Nutrition Today.* 2010; 45:4,171-183.
 46. Al-Nahain A et al. *Zingiber officinale*: A potential plant against rheumatoid arthritis; *Arthritis* 2014; 2014:159089.
 47. Atashak S et al. Obesity –related cardiovascular risk factors after long-term resistance training and ginger supplementation; *J sports Sci Med.* 2011; 10(4):685-91.
 48. Mahluji S et al. Antiinflammatory effects of *Zingiber officinale* in type 2 diabetic patients. *Adv Pharm Bull.* 2013; 3(2):273-6.
 49. Arablou T et al. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile, and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Food Sci.* 2014; 65(4):515-20.

50. Wu J et al. Quercetin, luteolin, alleviate TXNIP and NLRP3-mediated inflammation and apoptosis with regulation of AMPK in endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2014; 745:59-68.
51. Vasquez Prieto MA et al. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Nutr Food Res.* 2015; 59(4):622-33.
52. Dower JI et al. Supplementation of the pure flavonoïds epicatechin and quercetin affects some biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation in hypertensive adults: a randomized double-blind placebo controlled crossover trial. *J Nutr* 2015; 145(7):1459-63.
53. Svajger U et Jeras M. Antiinflammatory effects of resveratrol and its 59. potential use in therapy of immune-mediated diseases. *Int Rev Immunol.* 2012; 31(3):202-22.
54. Bollmann F et al. Resveratrol post-transcriptionally regulates pro-inflammatory gene expression via regulation of KSRP RNA binding activity. *Nucleic acids Res.* 2014; 40(20):12555-69.
55. Chang YP et al. Resveratrol inhibits NLRP3 inflammasome activation by preserving mitochondrial integrity and augmenting autophagy. *J Cell Physiol.* 2015; 230(7):1567-79.
56. Ren Z et al. Resveratrol inhibits NFkB signaling through suppression of p65 and Ikb kinase activities. *Pharmazie.* 2013; 68(8):689-94.
57. Ghanim H et al. An anti-inflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of polygonum cuspidatum containing resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9):E 1-8.
58. Tome-Carneiro J et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Res.* 2013; 72:69-82.
59. Ghanim H et al. A resveratrol preparation suppresses oxidative and inflammatory stress response to a high fat high carbohydrate meal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(5):1409-14.
60. Yeh JL et al. Eugenol suppress LPS induced iNOS expression by down regulating NF-kappa B and AP1 through inhibition of MAPKs and AKT/IkBa signaling pathways in macrophages. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24(2):345-56.
61. Pan C et al. Antiasthmatic effects of eugenol in a mouse model of allergic asthma by regulation of NF-kB pathway; inflammation. 2015; 38(4):1385-93.
62. Abd El Motteleb DM et al. Differential effects of eugenol against hepatic inflammation and overall damage. *J immunotoxicol.* 2014; 11(3):238-45.
63. Kaur G et Sultana S. Evaluation of antiarthritic activity of isoeugenol in adjuvant induced arthritis in murine model. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50(8):2869-95.
64. Ammon JP. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Med.* 2006; 72(12):1100-16.
65. Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential anti-inflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci.* 2011; 73(3):255-61.
66. Catanzaro D et al. *Boswellia serrata* preserves intestinal epithelial barrier from oxidative and inflammatory damage. *PLoSOne* 2015; 10(5):e0125375.
67. Sengupta K et al. A double blind, randomized placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(4):R85.
68. Gupta I et al. Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta Med.* 2001; 67(5):391-5.
69. Gupta I et al. Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with bronchial asthma: results of a double blind, placebo controlled, 6 weeks clinically study. *Eur J Med Res.* 1998; 3(11):511- 14I.
70. Ammon JP. Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. *Phytomedicine.* 2010; 17(11):862-7.
71. Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res.* 2009; 41 (6): 443-7.
72. Mattmiller SA et al. Regulation of inflammation by selenium and selenoproteins: impact on eicosanoid biosynthesis. *J Nutr Sci.* 2013; 2:e28.
73. Bonaventura P et al. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(4):277-85.
74. Prasad AS. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr.* 2014.

physiomance CRP modul

- Renforce les défenses inflammatoires et immunitaires

Association de 7 bio-actifs nutritionnels, synergiques et naturels de 355 mg d'extrait de laminaria japonica, 250 mg d'extrait de gingembre, 100 mg d'extrait de boswellia serrata, 100 mg de resvératrol, 1 mg d'huile essentielle de clou de girofle, 200 mg de quercétine et d'un complexe micronutritionnel.

Analyse nutritionnelle pour 2 comprimés :

Extrait de laminaria japonica	355,0 mg
dont fucoïdane	301,8 mg
Extrait de gingembre	250,0 mg
dont gingérols	12,5 mg
Extrait de polygonum cuspidatum.....	200,0 mg
dont trans-resvératrol.....	100,0 mg
Extrait de boswellia serrata	100,0 mg
dont acide boswellique.....	65,0 mg
Huile essentielle de clou de girofle.....	1,0 mg
Quercétine	200,0 mg
Sélénium	50,0 µg
Zinc	10,0 mg

Conseil d'utilisation :

2 comprimés par jour, pendant 1 mois minimum. ARSB*

*ARSB : à renouveler si besoin

Conditionnement - Références

PHY283 - Nut/PI/As 526/252 - 60 comprimés- ACL 3401560096125 - CNK 3364-304

I.E.P.P.

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



VDOC764

