



Effets bénéfiques du Imunobran/MGN-3, un son de riz arabinoxylane, sur la qualité de vie liée à la santé de personnes âgées en bonne santé: essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé contre placebo

A. F. Elsaid¹ · R. M. Fahmi² · M. Shaheen³ · M. Ghoneum⁴

Accepté le : 24 août 2019
© Springer Nature Switzerland AG 2019

Résumé

Objectif La population âgée mondiale augmente rapidement et le besoin de trouver des moyens de lutter contre le déclin des fonctions physiques, mentales et cognitives lié à l'âge et d'améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) de ces personnes ne cesse de croître. Le ImunoBran/MGN-3, un son de riz arabinoxylane, a déjà fait l'objet de publications rapportant une amélioration de la qualité de vie chez des patients atteints de cancer. L'objectif de la présente étude était d'examiner l'effet d'une supplémentation à faible dose en ImunoBran/MGN-3 sur la QVLS d'une population âgée en bonne santé.

Méthodes Soixante sujets apparemment en bonne santé — 40 hommes et 20 femmes, âgés de plus de 56 ans — ont été recrutés et répartis en aveugle et de manière randomisée en deux groupes recevant soit un placebo, soit du ImunoBran/MGN-3 (250 mg/jour pendant 3 mois). Les participants n'ont pris aucune vitamine ni aucun médicament durant l'étude et leur état de santé a été étroitement surveillé. La QVLS a été évaluée au début et à la fin de l'étude au moyen de la version arabe préalablement validée du questionnaire SF-12v2.

Résultats Pour l'ensemble des domaines de QVLS mesurés, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes concernant les scores initiaux. Par rapport aux valeurs initiales et aux sujets sous placebo, la supplémentation en ImunoBran/MGN-3 a significativement amélioré les scores résumés des composantes physique et mentale, ainsi que les scores des sous-domaines « limitations liées à l'état physique » (role-physical), « douleurs physiques », « vitalité » et « fonctionnement social ».

Conclusion Ces résultats montrent que le ImunoBran/MGN-3 est un agent psycho-neuro-immunomodulateur prometteur, susceptible d'améliorer la QVLS chez les personnes âgées en bonne santé.

Mots-clés ImunoBran/MGN-3 · Personnes âgées · Qualité de vie liée à la santé · Comportement social · Activité cognitive

Matériel supplémentaire électronique La version en ligne de cet article (<https://doi.org/10.1007/s11136-019-02286-7>) contient du matériel supplémentaire, accessible aux utilisateurs autorisés.

□ M. Ghoneum mghoneum@ucla.edu

¹ Département de médecine communautaire et de santé publique, Université de Zagazig, Al Sharqia, Égypte

² Département de neurologie, Faculté de médecine, Université de Zagazig, Al Sharqia, Égypte

³ Département de médecine interne, Charles R. Drew University of Medicine and Science, 1621 E. 120th St., Los Angeles, CA 90059, USA

⁴ Département de chirurgie, Charles R. Drew University of Medicine and Science, 1621 E. 120th St., Los Angeles, CA 90059, USA

Abréviations

QVLS	Qualité de vie liée à la santé
PCS	Composante physique
MCS	Composante mentale
PF	Fonctionnement physique
RP	Limitations état physique
RE	Limitations état émotionnel
BP	Douleurs physiques
MH	Santé mentale
VT	Vitalité
SF	Fonctionnement social
OMS	Org. mondiale de la Santé
QOL	Qualité de vie
GH	Santé générale
PA	Activité physique

Introduction

Le vieillissement de la population s'impose rapidement comme un défi majeur de santé publique, avec des répercussions sérieuses attendues dans presque tous les aspects de la vie : social, professionnel, financier, ainsi que dans les soins de santé et l'ensemble des services publics [1]. La population mondiale âgée de plus de 60 ans a atteint 962 millions de personnes en 2017, soit plus du double du chiffre de 1980 [2]. Ce nombre devrait encore doubler d'ici 2050 pour atteindre près de 2,1 milliards [2]. Définir la vieillesse est un processus complexe qui dépend non seulement de l'âge chronologique, mais aussi des normes culturelles à travers lesquelles chaque société appréhende le grand âge. Alors que les Nations Unies retiennent généralement le seuil de 60 ans pour définir la population âgée [3], la plupart des pays développés utilisent l'âge chronologique de 65 ans. Pour les pays africains, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) propose un seuil situé entre 50 et 55 ans [3]. Le vieillissement s'accompagne typiquement d'une augmentation significative du risque de développer des maladies chroniques et entraîne souvent un déclin de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), laquelle englobe la santé physique, mentale et psychologique [4]. Le développement d'interventions favorisant un vieillissement en bonne santé et contrecarrant le déclin de la QVLS lié à l'âge figure parmi les priorités de la recherche médicale recommandées par le plan d'action global de l'OMS face au défi du vieillissement démographique [1].

La QVLS est un concept large qui regroupe les notions de santé et de qualité de vie (QOL), elles-mêmes très étendues par définition. L'OMS définit la santé comme un état de complet bien-être physique, mental et social, et non pas seulement comme l'absence de maladie ou d'infirmité [5]. L'OMS définit la qualité de vie comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes » [6]. L'intégration des concepts de santé et de qualité de vie se reflète dans la définition de la QVLS, qui évalue dans quelle mesure une personne fonctionne dans sa vie et son bien-être perçu dans les domaines physique, mental et social de la santé [7]. La QVLS est de plus en plus utilisée comme critère de résultat en santé. Elle a servi à évaluer l'impact de la maladie, des interventions thérapeutiques, des interventions en essai clinique et des services de santé fournis [8, 9].

Plusieurs instruments ont été développés pour évaluer la QVLS. L'un des plus étudiés est le questionnaire abrégé de santé en 12 items, version 2 (SF-12v2) (Quality Metric Inc., Lincoln, RI, États-Unis). Le SF-12v2 est un questionnaire générique polyvalent développé aux États-Unis à partir de la première version, le SF-12v1. Ces versions courtes ont été conçues comme des substituts abrégés du SF-36 en 36 items. Il a été démontré que le SF-12v2 fournit une évaluation valide et fiable, comparable à celle du SF-36, tout en présentant l'avantage d'être plus simple et plus rapide à remplir [10, 11]. Le SF-12v2 est ainsi utilisé par plusieurs organismes de soins de santé, comme la National Commission on Quality Assurance (NCQA) et le Pacific Business Group, respectivement pour réaliser l'enquête annuelle de santé auprès des adhérents et pour suivre les résultats des traitements [12]. Le SF-12v2 est en outre devenu l'instrument de référence dans les enquêtes de santé en population et les études cliniques de

grande envergure. L'instrument a été validé pour plusieurs maladies et affections chroniques ainsi que dans la population générale de divers groupes ethniques [10, 13–16].

Le SF-12v2 évalue la manière dont le sujet note huit domaines de la QVLS : le fonctionnement physique (PF), les limitations liées à l'état physique (RP), les douleurs physiques (BP), la perception de la santé générale (GH), la vitalité (VT), le fonctionnement social (SF), les limitations liées à l'état émotionnel (RE) et la santé mentale (MH). Deux scores résumés — le score de la composante physique (PCS) et le score de la composante mentale (MCS) — peuvent en outre être dérivés des huit scores de domaine [10, 17]. Le PCS et le MCS sont calculés au moyen d'une analyse en composantes principales (ACP). Les coefficients de pondération obtenus par ACP ont été établis à partir de données de la population générale des États-Unis [17]. Il a été proposé d'appliquer ces coefficients à différents pays et groupes ethniques afin de faciliter la comparaison entre les études [17]. Cette approche offre un avantage considérable dans les pays où aucune donnée normative à grande échelle n'est disponible. Plusieurs études ont montré que les scores résumés du SF-12v2 ne reflètent pas nécessairement les scores des domaines individuels. Il importe donc que tous les scores de domaine du SF-12v2 soient rapportés et interprétés parallèlement aux scores résumés [18].

La recherche en psychoneuro-immunologie apporte des preuves solides de l'interaction réciproque entre le système immunitaire et les fonctions psychosociales et cognitives chez l'être humain [19–21]. Le stress psychosocial chronique, la dépression et le vieillissement s'accompagnent de taux anormaux de cytokines pro-inflammatoires, d'une diminution de la prolifération et de la réactivité lymphocytaire, d'une baisse de l'activité des cellules natural killer (NK) et d'une réduction de l'immunité à médiation cellulaire [22, 23]. À l'inverse, la modulation thérapeutique des fonctions immunitaires influence les fonctions physiologiques, psychosociales et cognitives [24, 25]. Ainsi, la réduction des cytokines pro-inflammatoires peut atténuer les troubles de l'humeur et les symptômes dépressifs de la dépression résistante au traitement [25, 26].

Le ImunoBran/MGN-3, un complément nutritionnel dérivé du son de riz, s'est révélé être un puissant agent immunomodulateur doté d'une activité anticancéreuse convaincante, tant dans des modèles animaux que chez des patients atteints de cancer [27, 28]. Il a également été montré que le ImunoBran/MGN-3 améliore la QVLS chez les patients cancéreux [29–31]. Le renforcement immunitaire pourrait constituer le mécanisme sous-jacent commun à l'effet anticancéreux du ImunoBran/MGN-3 et à sa capacité à améliorer la QVLS chez ces patients. Dans la présente étude, nous formulons l'hypothèse que le ImunoBran/MGN-3, du fait de son puissant effet de renforcement immunitaire, pourrait induire des effets psycho-neuro-immunomodulateurs détectables et mesurables au moyen des scores de QVLS chez les personnes âgées.

Sujets et méthodes

ImunoBran/MGN-3

Le ImunoBran/MGN-3 est une hémicellulose dénaturée obtenue par réaction de l'hémicellulose du son de riz avec plusieurs enzymes hydrolysant les glucides, issues du champignon shiitake. Il s'agit d'un arabinoxylane dont la chaîne principale est constituée de xylose et la chaîne latérale d'un polymère d'arabinose [32]. Les sujets ont reçu du ImunoBran/MGN-3 à la dose de 250 mg/jour, conditionné en sachets et pris par voie orale au cours des repas pendant 3 mois. Le ImunoBran/MGN-3 a été fourni par Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japon.

Plan de l'étude

Soixante personnes âgées apparemment en bonne santé (≥ 56 ans) des deux sexes (40 hommes et 20 femmes) ont été recrutées parmi les résidents locaux consultant en ambulatoire à l'hôpital universitaire de Zagazig, Zagazig, Égypte, selon une technique d'échantillonnage aléatoire systématique (sélection aléatoire de la première personne, puis sélection d'une personne sur quatre). Le seuil de 56 ans a été retenu car l'OMS propose, pour les pays africains, un âge chronologique limite situé entre 50 et 55 ans pour définir la vieillesse [3]. Les hommes et les femmes ont été affectés de façon aléatoire soit au groupe ImunoBran/MGN-3 ($n = 30$, 20 hommes et 10 femmes, 250 mg/jour par voie orale pendant 3 mois), soit au groupe témoin placebo ($n = 30$, 20 hommes et 10 femmes, 250 mg/jour par voie orale pendant 3 mois). L'aveugle a été garanti à tous les niveaux de l'étude, y compris lors du processus de randomisation, de la participation des sujets et du médecin, et de l'analyse statistique. Un consentement éclairé a été obtenu des participants volontaires après explication de l'objectif et du plan de l'étude. Pendant l'étude, les sujets inclus ont reçu pour consigne de ne prendre aucun médicament en vente libre, vitamines comprises, sans consulter l'investigateur principal. Chaque participant devait signaler la survenue de tout effet indésirable. Le cas échéant, une vérification clinique était réalisée par un examen approfondi, avec avis d'un spécialiste si nécessaire. Après vérification, la décision était prise soit d'interrompre la supplémentation en ImunoBran/MGN-3, soit de poursuivre le traitement nécessaire à domicile sans interrompre la supplémentation. Le suivi se poursuivait jusqu'à la disparition complète du trouble ou jusqu'à la mise en place d'un traitement complémentaire. L'évaluation de la QVLS des participants a été réalisée au début et à la fin de l'étude (3 mois après le début de l'intervention) au moyen de la version arabe préalablement validée du questionnaire SF-12v2 (www.optum.com).

Le protocole de l'étude était conforme aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki de 1975 et a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel (approbation IRB n° 1507, juin 2018) de l'hôpital universitaire de Zagazig, Faculté de médecine.

Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les sujets âgés de 56 ans ou plus acceptant de donner leur consentement écrit à une participation volontaire.

Critères d'exclusion

Ont été exclus les sujets présentant des infections ou des tumeurs malignes actuelles ou passées, des maladies auto-immunes, une hypertension portale marquée et une pancytopenie, ou un traumatisme psychologique majeur. Ont également été exclues les personnes sous traitement antiviral, sous supplémentation vitaminique ou antibiotique, ainsi que les patients recevant d'autres traitements antiviraux ou anticancéreux (radiothérapie, chimiothérapie).

Instrument et calcul des scores

La version arabe validée du questionnaire de qualité de vie liée à la santé SF-12v2 a été utilisée. Le questionnaire fournit deux scores résumés (composantes physique et mentale) et huit scores de domaines liés à la santé (GH, PF, RP, RE, BP, MH, VT et SF). Les scores ont été calculés selon la méthode décrite par le développeur [10]. En résumé : après saisie des données, toute valeur hors intervalle, saisie par erreur au-dessous ou au-dessus des valeurs minimales ou maximales prédéfinies, a été recodée comme donnée manquante. Les scores de santé générale (Q1), de douleurs physiques (Q5), de vitalité (Q6b) et de calme/sérénité mentale (Q6a) ont été inversés de sorte que des scores plus élevés traduisent un meilleur état de santé (les libellés commençant par Q renvoient à des numéros et parties de questions précis du questionnaire SF-12v2). Le codage de la santé générale, d'« excellente » à « mauvaise », a été recalibré aux valeurs 5,0, 4,4, 3,4, 2,0 et 1,0, ce qui a été rapporté comme assurant un meilleur ajustement linéaire à la réponse de santé sous-jacente mesurée. Les huit composantes de domaine ont été construites comme suit : $GH = Q1$, $PF = Q2a + Q2b$, $RP = Q3a + Q3b$, $RE = Q4a + Q4b$, $BP = Q5$, $MH = Q6a + Q6c$, $VT = Q6b$ et $SF = Q7$.

Les scores bruts de chaque domaine ont été calculés par sommation algébrique des scores des items du même domaine, puis transformés sur une échelle de 0 à 100 selon l'équation suivante : $\text{score transformé} = ((\text{score brut réel} - \text{score brut le plus faible possible}) / (\text{étendue du score brut possible})) \times 100$. Le score normalisé (score Z) de chaque domaine a été obtenu à partir de la moyenne et de l'écart-type (ET) de la population de référence des États-Unis. Cette approche, applicable à différents pays, a été recommandée pour faciliter la comparaison des différents domaines de score de santé ainsi que les comparaisons interculturelles des résultats [33]. Les scores résumés agrégés physique (AGGPHYS) et mental (AGGMENT) ont été calculés par addition linéaire des huit scores Z des composantes de santé, après multiplication par leur coefficient respectif issu de l'analyse en composantes principales avec rotation orthogonale des données de la population générale américaine de 1990, comme suit :

$AGGPHYS = (\text{score Z PF} \times 0,42402) + (\text{score Z RP} \times 0,35119) + (\text{score Z BP} \times 0,31754) + (\text{score Z GH} \times 0,24954) + (\text{score Z VT} \times 0,02877) + (\text{score Z SF} \times -0,00753) + (\text{score Z RE} \times -0,19206) + (\text{score Z MH} \times -0,22069)$; et $AGGMENT = (\text{score Z PF} \times -0,22999) + (\text{score Z RP} \times -0,12329) + (\text{score Z BP} \times -0,09731) + (\text{score Z GH} \times -0,01571) + (\text{score Z VT} \times 0,23534) + (\text{score Z SF} \times 0,26876) + (\text{score Z RE} \times 0,43407) + (\text{score Z MH} \times 0,48581)$.

Enfin, les scores T normalisés des composantes physique et mentale, ainsi que les scores Z des huit domaines de santé, ont été obtenus par une transformation linéaire consistant en une multiplication par dix suivie de l'addition de 50, ce qui donnait une moyenne de 50 et un ET de 10 dans la population générale américaine de 1998.

Analyse statistique

Les variables continues sont exprimées en moyenne $\pm$ ET et les variables catégorielles en effectif et pourcentage. Le test t de Student bilatéral pour les variables continues de distribution normale, ou le test exact de Fisher pour les données catégorielles éparées, ont été utilisés pour comparer le groupe d'intervention et le groupe placebo ; le test t apparié bilatéral a été employé pour examiner l'effet de l'intervention au sein d'un groupe (comparaison des valeurs post-traitement aux valeurs pré-traitement). Pour les données de distribution non normale, le test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées a été utilisé afin d'examiner l'effet du traitement au sein des groupes. Une analyse de covariance non paramétrique sur les rangs (RANCOVA) a servi à comparer les scores de domaines de QVLS après 3 mois de traitement entre les groupes ImunoBran/MGN-3 et placebo. Afin d'ajuster sur les différences de niveaux initiaux, les valeurs de base ont été utilisées comme covariable. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Les graphiques ont été construits à partir des moyennes $\pm$ ET. Les logiciels SPSS version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, États-Unis) et GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, États-Unis) ont été utilisés pour l'analyse statistique.

Taille de l'échantillon

Une analyse de puissance fondée sur une taille d'effet de 0,4 pour une analyse de variance à mesures répétées comportant deux mesures dans deux groupes, tenant compte de la possibilité d'interactions intra-groupe (entre les deux temps de mesure) et inter-groupes (ImunoBran/MGN-3 et temps), a été réalisée à l'aide du logiciel G*Power (version 3.1.9.2 ; Franz Faul, Allemagne). La taille d'effet de 0,4 a été choisie sur la base de notre hypothèse d'une corrélation positive entre le renforcement immunitaire induit par le ImunoBran/MGN-3 et l'amélioration de la QVLS. Cette valeur de 0,4 est liée à — mais nettement inférieure à — celle de 0,8, que nous avons précédemment jugée adaptée pour détecter l'effet immunomodulateur du ImunoBran/MGN-3 [34]. Avec un seuil de signification (α) fixé à 0,05, un échantillon de 30 sujets par groupe (soit 60 sujets au total) confère une puissance supérieure à 0,95 pour obtenir des résultats statistiquement significatifs.

Résultats

Les résultats de cette étude résument les modifications de la QVLS chez des personnes âgées après exposition au ImunoBran/MGN-3 à raison de 250 mg/jour pendant 3 mois. Les résultats ont été comparés aux valeurs initiales ainsi qu'à un groupe placebo.

Les scores des domaines de QVLS ne différaient pas entre les groupes au début de l'étude

Le tableau 1 présente les valeurs médianes et les quartiles des paramètres initiaux pour les deux groupes de l'étude. Aucune différence statistiquement significative mesurable n'a été observée entre les valeurs initiales des sujets du groupe placebo et celles des sujets du groupe ImunoBran/MGN-3.

La supplémentation par placebo n'a induit aucune modification des scores de QVLS

Les effets d'une supplémentation par placebo pendant 3 mois sur les différents paramètres de la QVLS sont présentés dans le tableau 2 et la figure 1. La supplémentation par placebo n'a modifié aucun des paramètres de QVLS étudiés par rapport aux valeurs initiales.

La supplémentation en ImunoBran/MGN-3 a amélioré les scores des domaines de QVLS

Les effets d'une supplémentation en ImunoBran/MGN-3 pendant 3 mois sur les domaines de QVLS sont présentés dans le tableau 3 et la figure 2. À l'exception des domaines « fonctionnement physique » et « santé générale », les personnes âgées ayant reçu du ImunoBran/MGN-3 ont montré une amélioration significative de l'ensemble des domaines de QVLS par rapport aux valeurs initiales ($p < 0,05$).

Tableau 1

Comparaison des scores initiaux des domaines de QVLS entre les groupes ImunoBran/MGN-3 et placebo

Domaine de QVLS ^a	Placebo ^b	ImunoBran/MGN-3 ^b	Valeur de p ^c
Score résumé composante physique	48,3 (38,7–52,8)	44,7 (40,0–48,0)	0,487
Score résumé composante mentale	40,2 (32,4–47,3)	40,3 (29,8–52,1)	1,000
Fonctionnement physique	47,9 (47,9–56,5)	47,9 (39,3–47,9)	0,404
Limitations état physique	43,4 (29,5–52,6)	38,7 (34,1–48,0)	0,659
Douleurs physiques	47,3 (37,1–47,3)	37,1 (37,1–47,3)	0,489
Santé générale	44,7 (29,6–44,7)	44,7 (29,7–44,7)	0,651
Score de vitalité	47,7 (37,7–57,8)	47,7 (27,6–57,8)	0,777
Fonctionnement social	36,4 (26,3–46,5)	41,4 (26,3–56,6)	0,404
Limitations état émotionnel	39,3 (33,7–44,9)	33,7 (28,1–44,9)	0,289
Santé mentale	43,2 (34,1–52,3)	46,3 (34,1–52,3)	0,994

^a Les données initiales et finales, ou l'une des deux, ne suivaient pas une distribution normale d'après les tests de Shapiro–Wilk et de Kolmogorov–Smirnov. ^b Valeur médiane (quartile inférieur–quartile supérieur). ^c Déterminée par le test de Mann–Whitney.

Tableau 2

Une supplémentation par placebo (250 mg/jour) pendant 3 mois n'a affecté aucun des domaines de QVLS du SF-12v2

Domaine de QVLS ^a	Valeur initiale ^b	Supplémentation placebo ^b	Valeur de p ^c
Score résumé composante physique	48,3 (38,7–52,8)	44,0 (38,9–50,8)	0,441
Score résumé composante mentale	40,2 (32,4–47,3)	39,6 (32,7–49,8)	0,813
Fonctionnement physique	47,9 (47,9–56,5)	47,9 (47,9–56,5)	0,857
Limitations état physique	43,4 (29,5–52,6)	38,7 (29,5–48,0)	0,539
Douleurs physiques	47,3 (37,1–47,3)	37,1 (26,9–47,3)	0,134
Santé générale	44,7 (29,6–44,7)	44,7 (29,6–44,7)	0,970
Score de vitalité	47,7 (37,7–57,8)	37,7 (37,7–47,7)	0,345
Fonctionnement social	36,4 (26,3–46,5)	36,4 (26,3–36,4)	0,380
Limitations état émotionnel	39,3 (33,7–44,9)	39,3 (33,7–44,9)	0,969
Santé mentale	43,2 (34,1–52,3)	40,2 (34,1–52,3)	0,818

^a Les données initiales et finales, ou l'une des deux, ne suivaient pas une distribution normale d'après les tests de Shapiro–Wilk et de Kolmogorov–Smirnov

^b Médiane (quartile inférieur–quartile supérieur)

^c Déterminée par le test des rangs signés de Wilcoxon

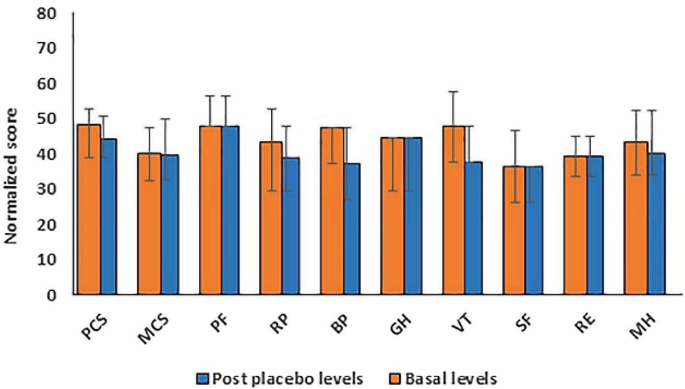


Fig. 1 Effet du placebo sur les domaines de QVLS des personnes âgées, évalués par le SF-12v2. La supplémentation par placebo (250 mg/jour, 3 mois) n'a amélioré aucun domaine de QVLS (N = 30). Barres et barres d'erreur : médianes et écarts interquartiles. PCS — score résumé de la composante physique ; MCS — score résumé de la composante mentale ; PF — fonctionnement physique ; RP — limitations liées à l'état physique ; BP — douleurs physiques ; GH — santé générale ; VT — vitalité ; SF — fonctionnement social ; RE — limitations liées à l'état émotionnel ; MH — santé mentale.

Tableau 3

Une supplémentation en ImunoBran/MGN-3 (250 mg/jour) pendant 3 mois a significativement amélioré la plupart des domaines de QVLS du SF-12v2 chez les personnes âgées

Domaine de QVLS ^a	Valeur initiale ^b	Supplémentation ImunoBran/MGN-3 ^b	Valeur de p ^c
Score résumé composante physique	44,7 (40,0–48,0)	49,21 (38,5–57,7)	0,047*
Score résumé composante mentale	40,3 (29,8–52,1)	46,6 (43,6–52,1)	0,003*
Fonctionnement physique	47,9 (39,3–47,9)	47,9 (39,3–56,5)	0,660
Limitations état physique	38,7 (34,1–48,0)	48,0 (38,7–57,2)	0,002*
Douleurs physiques	37,1 (37,1–47,3)	47,3 (37,1–57,4)	0,006*
Santé générale	44,7 (29,7–44,7)	44,7 (29,6–55,5)	0,083
Score de vitalité	47,7 (27,6–57,8)	57,8 (47,7–57,8)	0,001*
Fonctionnement social	41,4 (26,3–56,6)	46,5 (36,4–56,6)	0,012*
Limitations état émotionnel	33,7 (28,1–44,9)	42,1 (39,3–44,9)	0,003*
Santé mentale	46,3 (34,1–52,3)	52,3 (40,2–52,3)	0,002*

* Significatif à $p \leq 0,05$

^a Les données initiales et finales, ou l'une des deux, ne suivaient pas une distribution normale d'après les tests de Shapiro–Wilk et de Kolmogorov–Smirnov

^b Valeurs médianes (quartile inférieur–quartile supérieur)

^c Déterminée par le test des rangs signés de Wilcoxon

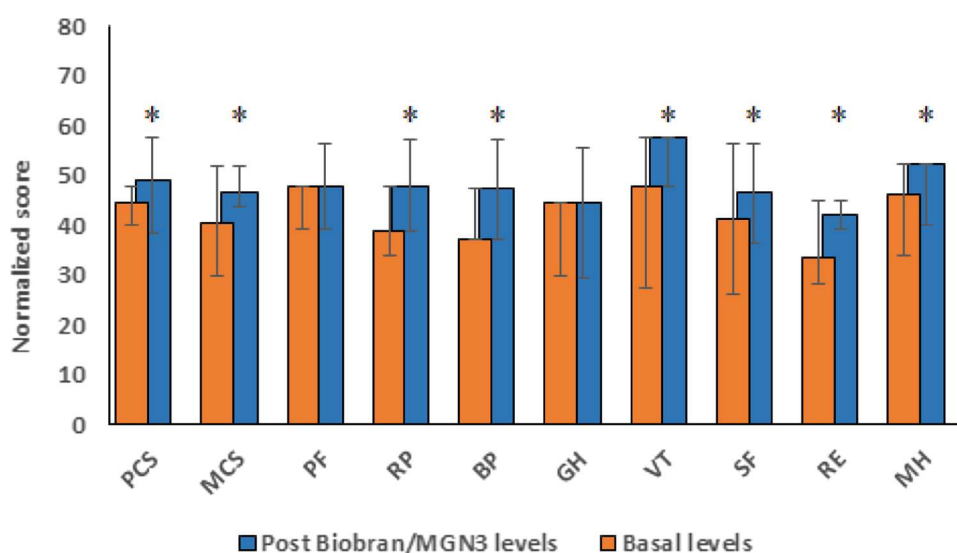


Fig. 2 Effet du ImunoBran/MGN-3 sur les domaines de QVLS des personnes âgées, évalués par le SF-12v2. La supplémentation en ImunoBran/MGN-3 (250 mg/jour, 3 mois) a significativement amélioré de nombreux domaines de QVLS (N = 30). Barres et barres d'erreur : médianes et écarts interquartiles. PCS — score résumé de la composante physique ; MCS — score résumé de la composante

mentale ; PF — fonctionnement physique ; RP — limitations liées à l'état physique ; BP — douleurs physiques ; GH — santé générale ; VT — vitalité ; SF — fonctionnement social ; RE — limitations liées à l'état émotionnel ; MH — santé mentale.

* Différence significative par rapport à la valeur initiale du groupe traité par ImunoBran/MGN-3, au seuil $p < 0,05$

Comparaison entre placebo et ImunoBran/MGN-3

Les différences entre les domaines de QVLS après 3 mois de traitement chez les sujets recevant le placebo et chez ceux recevant le ImunoBran/MGN-3 sont illustrées dans le tableau 4. Les résultats montrent des différences statistiquement significatives des scores de domaines de QVLS après traitement pour 6 des 10 paramètres ($p < 0,05$). Les améliorations notables obtenues par les sujets supplémentés en ImunoBran/MGN-3

concernaient le score résumé de la composante physique ainsi que les scores de limitations liées à l'état physique, de santé mentale, de douleurs physiques, de fonctionnement social et de vitalité. Nos résultats indiquent qu'une supplémentation en ImunoBran/MGN-3 pendant 3 mois améliore significativement ces paramètres chez des personnes âgées en bonne santé, comparativement au groupe placebo à 3 mois.

Tableau 4

Comparaison des scores des domaines de QVLS après supplémentation entre les groupes ImunoBran/MGN-3 et placebo, par analyse de covariance non paramétrique sur les rangs (RANCOVA)

Domaine de QVLS ^a	Après placebo ^b	Après ImunoBran/MGN-3 ^b	Test F (Quade)	Valeur de p
Score résumé composante physique	44,0 (38,9–50,8)	49,21 (38,5–57,7)	4,57	0,037*
Score résumé composante mentale	39,6 (32,7–49,8)	46,6 (43,6–52,1)	6,68	0,012*
Fonctionnement physique	47,9 (47,9–56,5)	47,9 (39,3–56,5)	0,23	0,645
Limitations état physique	38,7 (29,5–48,0)	48,0 (38,7–57,2)	8,01	0,006*
Douleurs physiques	37,1 (26,9–47,3)	47,3 (37,1–57,4)	12,49	0,001*
Santé générale	44,7 (29,6–44,7)	44,7 (29,6–55,5)	0,363	0,549
Score de vitalité	37,7 (37,7–47,7)	57,8 (47,7–57,8)	21,15	0,000*
Fonctionnement social	36,4 (26,3–36,4)	46,5 (36,4–56,6)	12,96	0,001*
Limitations état émotionnel	39,3 (33,7–44,9)	42,1 (39,3–44,9)	0,55	0,462
Santé mentale	40,2 (34,1–52,3)	52,3 (40,2–52,3)	3,42	0,070

Les rangs des scores initiaux ont été utilisés comme covariable

* Significatif à $p \leq 0,05$

^a Les données initiales et finales, ou l'une des deux, ne suivaient pas une distribution normale d'après les tests de Shapiro–Wilk et de Kolmogorov–Smirnov.

^b Valeur médiane (quartile inférieur–quartile supérieur)

Discussion

Les résultats de la présente étude démontrent que le ImunoBran/MGN-3, à la faible dose de 250 mg/jour pendant 3 mois, peut améliorer la QVLS dans plusieurs domaines clés de la vie, notamment les limitations liées à l'état physique, les douleurs physiques, la vitalité et le fonctionnement social. Le ImunoBran/MGN-3 a précédemment démontré ses propriétés d'agent anticancéreux puissant, de nombreuses études ayant mis en évidence ses effets antitumoraux chez l'animal porteur de tumeurs [27, 28] et chez les patients cancéreux [35]. Sa capacité à améliorer la QVLS chez les patients atteints de cancer a également été étudiée. Dans un essai clinique majeur portant sur 152 patients atteints de cancers évolutifs et partiellement métastasés de différents types (96 patients dans le groupe ImunoBran/MGN-3 et 56 dans le groupe témoin), les patients traités par ImunoBran/MGN-3 en association avec un traitement conventionnel (TC) ont présenté une amélioration marquée de l'appétit par rapport au TC seul [29]. Dans une autre étude portant sur 35 patients atteints de divers types de cancers, le traitement par lectine de gui associée au ImunoBran/MGN-3 a entraîné des améliorations significatives des paramètres de QVLS : diminution de la douleur, réduction de l'anxiété, augmentation de l'activité physique, amélioration de l'appétit, du sommeil et de la digestion, et diminution des effets secondaires pendant l'oncothérapie [30]. Une amélioration de la QVLS a également été rapportée dans une observation de cas : une femme de 64 ans atteinte d'un cancer terminal de pronostic extrêmement défavorable (métastase ombilicale d'un cancer colorectal récidivant), traitée par une association de chimiothérapie et de ImunoBran/MGN-3, a vu sa survie prolongée (2 ans) tout en conservant sa QVLS [31].

L'amélioration de la QVLS observée dans la présente étude découle de progrès dans plusieurs domaines essentiels de la vie des personnes âgées en bonne santé : leur niveau d'activité physique, leur vitalité, leur santé mentale, leur activité cognitive, la douleur et leur fonctionnement social. De nombreuses études ont établi qu'une amélioration de l'activité physique (AP) est associée à une

amélioration de la santé psychologique, cognitive et fonctionnelle [36–38]. Par ailleurs, une AP restreinte est associée à une baisse de la QVLS et à des taux plus élevés de morbidité et de mortalité [39]. Dans le prolongement de ces observations, les recommandations établies aux États-Unis en 2008 préconisent que toutes les personnes âgées pratiquent une AP régulière [40, 41], et l'OMS recommande 150 minutes d'exercice modéré par semaine pour les personnes âgées afin d'en tirer des bénéfices pour la santé [42]. Les résultats de la présente étude montrent qu'une supplémentation en ImunoBran/MGN-3 pendant 3 mois a aidé les personnes âgées à obtenir des améliorations significatives de leur AP par rapport au groupe placebo et aux valeurs initiales, ce qui suggère qu'elle pourrait favoriser leur capacité à pratiquer une activité physique régulière. Ce constat est particulièrement intéressant compte tenu de la grande variabilité des niveaux d'AP observée dans les études portant sur les personnes âgées. Dans une revue systématique de 53 études réalisée par Sun et ses collaborateurs, 45 études rapportaient que seuls 20 à 60 % des personnes âgées atteignaient les niveaux d'AP recommandés [43].

Dans le SF-12v2, le domaine « limitations liées à l'état physique » (RP) mesure les limitations perçues par le sujet dans son fonctionnement du fait de problèmes physiques ; le score RP combine la satisfaction personnelle perçue à l'égard des activités accomplies et l'abandon d'activités souhaitées en raison de limitations physiques. On peut donc concevoir qu'une amélioration de l'échelle RP soit obtenue par l'amélioration des fonctions corporelles, l'atténuation des limitations physiques ou l'augmentation de la satisfaction de la personne quant à la réalisation des activités accomplies. Nous n'avons pas détecté d'amélioration significative des domaines « fonctionnement physique » (PF) ou « santé générale » (GH) dans le groupe ImunoBran/MGN-3, ni par rapport aux valeurs initiales ni par rapport au groupe placebo. Le PF mesurant les limitations de capacité à réaliser des activités quotidiennes modérément intenses

— déplacer une table ou passer l'aspirateur, par exemple —, l'absence d'effet positif du ImunoBran/MGN-3 sur ce domaine n'est pas surprenante, compte tenu de l'hétérogénéité des causes de limitation physique lorsqu'elles existent. Le GH étant une évaluation générale de la santé physique et mentale du sujet, l'absence d'amélioration du PF pourrait expliquer l'absence d'amélioration du GH observée. S'il peut paraître déconcertant à première vue que le ImunoBran/MGN-3 améliore significativement le RP sans amélioration parallèle du PF et du GH, une explication tient au fait que la supplémentation en ImunoBran/MGN-3 a également induit des améliorations des scores de vitalité, de santé mentale, de fonctionnement social et de limitations liées à l'état émotionnel.

L'échelle de vitalité mesure le sentiment subjectif d'énergie et d'enthousiasme ; l'énergie positive qui en résulte renforce le rôle émotionnel, le fonctionnement social, la santé mentale et le rôle physique, tous psychologiquement interdépendants. Une amélioration synergique de ces domaines peut renforcer l'humeur positive du sujet ainsi que sa capacité à mieux planifier et à mobiliser un soutien social pour réaliser l'activité souhaitée. La mise en œuvre réussie de ces fonctions pour accomplir l'activité désirée peut accroître la satisfaction personnelle quant à ses propres capacités et, partant, le score de fonction de rôle. Globalement, le SF-12v2 fournit deux scores résumés — les composantes physique et mentale. Chacun a été calculé à partir des huit sous-domaines par analyse en composantes principales avec rotation varimax, et notre étude a montré que la supplémentation en ImunoBran/MGN-3 a significativement amélioré les deux.

La QVLS est très sensible à la douleur. La supplémentation en ImunoBran/MGN-3 a significativement réduit les douleurs physiques perçues dans le groupe traité, par rapport aux niveaux initiaux et au groupe placebo. Plusieurs études sur la QVLS de la population âgée ont examiné son lien avec l'intensité de la douleur. Un pourcentage considérable de personnes âgées souffre fréquemment de douleurs et d'inconfort, notamment de lombalgies, davantage que les groupes plus jeunes [44, 45]. De plus, les manifestations douloureuses peuvent se cumuler entre elles et avec d'autres facteurs de QVLS pour abaisser les scores globaux. Une lombalgie associée à une douleur du membre inférieur entraîne une QVLS plus dégradée qu'une lombalgie isolée [46], et la douleur s'accompagne de difficultés psychologiques et de restrictions sociales qui altèrent la QVLS. De nouveaux traitements sûrs permettant de surmonter la douleur sont donc nécessaires de toute urgence, et la capacité du ImunoBran/MGN-3 à réduire l'intensité de la douleur chez des personnes âgées en bonne santé, mise en évidence ici, présente un intérêt particulier.

Enfin, il a été démontré que la participation sociale active joue un rôle important dans le bien-être émotionnel de la population âgée et constitue un facteur déterminant de la QVLS. La capacité des individus à partager des émotions positives avec autrui a un effet bénéfique sur le maintien de relations sociales réussies et sur l'amélioration du bien-être personnel [47]. La rupture du lien social, connue sous le nom de solitude, a un impact profond sur la QVLS, car elle est généralement associée à un déclin cognitif, à la dépression et à la démence, lesquels conduisent à un isolement social accru [48, 49]. Les personnes âgées isolées présentent une surexpression du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) pro-inflammatoire et une sous-expression du récepteur anti-inflammatoire des glucocorticoïdes, par rapport aux personnes non

isolées [50, 51]. La réussite des relations sociales a été classée comme l'aspect le plus important associé à une QVLS élevée [52, 53]. Les résultats de la présente étude révèlent que les personnes âgées en bonne santé supplémentées en ImunoBran/MGN-3 à la faible dose de 250 mg/jour pendant 3 mois présentent des améliorations significatives de leur comportement social.

Les mécanismes sous-jacents à l'effet du ImunoBran/MGN-3 sur les paramètres de la QVLS pourraient être dus, en partie, à son action sur le système immunitaire. Concernant la fonction cognitive et la santé mentale, les études de psychoneuro-immunologie ont mis en évidence un dialogue réciproque complet entre les systèmes nerveux et immunitaire [54–56]. L'inflammation périphérique peut influencer l'humeur et l'état psychologique. Les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interféron gamma (IFN- γ) ont été proposées comme neuromodulateurs impliqués dans la médiation des caractéristiques comportementales et neurochimiques des troubles dépressifs [57, 58], avec pour argument fort le constat que les anti-inflammatoires peuvent atténuer la dépression [59].

Le système immunitaire périphérique et le système nerveux central pourraient partager certaines molécules de signalisation clés, telles que les récepteurs des neurotransmetteurs classiques que sont l'acétylcholine et la dopamine [60, 61]. Les effets du stress psychologique sur les fonctions immunitaires ont été examinés dans plusieurs études. Une diminution de l'activité des cellules NK et de leur nombre absolu a été rapportée chez l'être humain après exposition à des facteurs de stress tels qu'une dépression consécutive à une fracture de la hanche [62], des événements de vie menaçants chez des patients dépressifs hospitalisés [63], un facteur de stress naturel limité dans le temps (stress universitaire) [64] et le stress des examens chez des étudiants en médecine [65, 66]. D'autres études ont rapporté une diminution des pourcentages de lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques chez les étudiants en médecine [67]. Le stress chronique réduit l'immunité à médiation cellulaire T, avec notamment une baisse de la réponse des lymphocytes T aux mitogènes, de la production de cytokines et des lymphocytes T CD4+ [68], ainsi que de faibles pourcentages de lymphocytes T totaux (OKT-3+) et de lymphocytes T auxiliaires (OKT-4+) chez les aidants familiaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer [69]. Il a été démontré que le ImunoBran/MGN-3 est un puissant immunomodulateur capable de renforcer l'activité des cellules NK humaines [34, 70] ainsi que les réponses des lymphocytes T CD4+ et CD8+ aux mitogènes [32]. Cela suggère que l'amélioration cognitive des personnes âgées observée dans la présente étude pourrait être attribuée à un meilleur fonctionnement des cellules immunitaires après traitement par ImunoBran/MGN-3.

Les personnes âgées sont connues pour leur sensibilité aux infections virales et au cancer ; dans ce contexte, les capacités immunomodulatrices du ImunoBran/MGN-3 permettent d'activer les cellules dendritiques (CD) [71, 72] et de renforcer l'activité des cellules NK humaines chez les jeunes adultes [70] comme chez les personnes âgées [34]. Nous estimons que l'amélioration du comportement social est due aux effets amplificateurs du ImunoBran/MGN-3 sur différentes composantes du système immunitaire, sachant que les cellules NK jouent un rôle essentiel dans la défense immunitaire de l'hôte contre les infections virales et les tumeurs [73] et que les cellules dendritiques exercent un puissant effet anticancéreux [74, 75]. Il est également intéressant de

noter que le syndrome de fatigue chronique (SFC), maladie caractérisée par une fatigue, des difficultés cognitives et des troubles de la mémoire, est associé à une diminution de l'activité des cellules NK et à une réponse réduite des lymphocytes T aux mitogènes et à d'autres antigènes spécifiques. Ces anomalies immunitaires pourraient entraîner des altérations du fonctionnement du système nerveux central chez les personnes atteintes de SFC [76]. Étant donné que le ImunoBran/MGN-3 induit une activation des cellules NK [34, 70] et une réponse des lymphocytes T aux mitogènes [32], il pourrait aider à améliorer les performances cognitives dans le SFC.

La force de notre étude tient à l'utilisation d'un protocole randomisé, en double aveugle et contrôlé contre placebo. Le complément placebo (fourni par le fabricant, Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japon) était impossible à distinguer du ImunoBran/MGN-3, si ce n'est par le code fourni. Les limites de l'étude — à savoir l'effectif réduit (30 sujets par groupe) et l'absence d'évaluation des modifications immunologiques induites par le ImunoBran/MGN-3, pour des raisons de coût — nous empêchent de formuler des affirmations plus fortes quant aux corrélations entre l'amélioration de la QVLS et les modulations immunologiques.

Nous concluons que la prise de ImunoBran/MGN-3 à faible dose (250 mg/jour) pendant 3 mois peut améliorer la qualité de vie liée à la santé chez les personnes âgées en bonne santé. Le ImunoBran/MGN-3 est un agent sûr et non toxique, et son effet sur la QVLS des personnes âgées mérite d'être étudié plus avant.

Remerciements Les auteurs remercient Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japon, pour la fourniture du ImunoBran/MGN-3. Ils remercient également le Dr B. J. Winjum pour son aide dans la préparation du manuscrit.

Respect des normes éthiques

Conflits d'intérêts Les Drs Elsaid, Fahmi et Shaheen n'ont rien à déclarer ; le Dr Ghoneum a reçu des subventions de Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd., Japon, en dehors du travail soumis.

Approbation éthique Toutes les procédures réalisées dans les études impliquant des participants humains étaient conformes aux normes éthiques du comité de recherche institutionnel et/ou national (Hôpital universitaire de Zagazig, Faculté de médecine, approbation IRB n° 1507, juin 2018) ainsi qu'à la Déclaration d'Helsinki de 1964 et à ses amendements ultérieurs, ou à des normes éthiques comparables.

Consentement éclairé Un consentement éclairé a été obtenu de tous les participants individuels inclus dans l'étude.

Références

1. He, W., Goodkind, D., & Kowal, P. (2016). *An aging world: 2015*. Washington, DC: U.S. Census Bureau, International Population Reports, U.S. Government Publishing Office.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. (2017). World population aging 2017- highlights. (ST/ESA/SER.A/397).
3. World Health Organization. (2002). "Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project." Retrieved July 11, 2019, from <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>.
4. Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., et al. (2014). Geroscience: Linking aging to chronic disease. *Cell*, 159, 709–713.
5. WHO. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19–22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948.
6. Kuyken, W., & Group, T. W. (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*, 41, 1403–1409.
7. Hays, R. D., & Reeve, B. B. (2010). Measurement and modeling of health-related quality of life. In J. Killewo, H. K. Heggenhougen, & S. R. Quah (Eds.), *Epidemiology and demography in public health* (pp. 195–205). San Diego: Academic Press.
8. Wilson, I. B., & Cleary, P. D. (1995). Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 273, 59–65.
9. Carr, A. J., & Higginson, I. J. (2001). Are quality of life measures patient centered? *British Medical Journal*, 322, 1357.
10. Ware, J. E., Kosinski, M., Turner Bowker, D. M., & Gandek, B. (2002). *How to score version 2 of the SF-12 health survey*. Lincoln: Quality Metrics.
11. Cheak-Zamora, N. C., Wyrwich, K. W., & McBride, T. D. (2009). Reliability and validity of the SF-12v2 in the medical expenditure panel survey. *Quality of Life Research*, 18, 727–735.
12. Islam, N., Khan, I. H., Ferdous, N., & Rasker, J. J. (2017). Translation, cultural adaptation and validation of the English "Short form SF 12v2" into Bengali in rheumatoid arthritis patients. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15, 109.
13. Montazeri, A., Vahdaninia, M., Mousavi, S. J., Asadi-Lari, M., Omidvari, S., & Tavousi, M. (2011). The 12-item medical outcomes study short form health survey version 2.0 (SF-12v2): A population-based validation study from Tehran, Iran. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9, 12.
14. Monteagudo Piqueras, O., Hernando Arizaleta, L., & Palomar Rodriguez, J. A. (2009). Reference values of the Spanish version of the SF-12v2 for the diabetic population. *Gaceta Sanitaria*, 23, 526–532.
15. Kim, S. H., Jo, M. W., Ahn, J., Ock, M., Shin, S., & Park, J. (2014). Assessment of psychometric properties of the Korean SF-12 v2 in the general population. *BMC Public Health*, 14, 1086.
16. Obtel, M., El Rhazi, K., Elhold, S., Benjelloune, M., Gnatiuc, L., & Nejari, C. (2013). Crosscultural adaptation of the 12-Item Short-Form survey instrument in a Moroccan representative Survey. *Southern African Journal of Epidemiology and Infection*, 28, 166–171.
17. Fleishman, J. A., Selim, A. J., & Kazis, L. E. (2010). Deriving SF-12v2 physical and mental health summary scores: A comparison of different scoring algorithms. *Quality of Life Research*, 19, 231–241.

18. Taft, C. (2001). Reply to Drs Ware and Kosinski. *Quality of Life Research*, 10, 415–420.
19. Zachariae, R. (2009). Psychoneuroimmunology: A bio-psychosocial approach to health and disease. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50(6), 645–651.
20. Antoni, H. M. (2003). Psychoneuroendocrinology and psychoneuroimmunology of cancer: Plausible mechanisms worth pursuing? *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(Suppl 1), S84–S91.
21. Green McDonald, P., O'Connell, M., & Lutgendorf, S. K. (2013). Psychoneuroimmunology and cancer: A decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30(Suppl), S1–S9.
22. Vitlic, A., Lord, J. M., & Philips, A. C. (2014). Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age*, 36, 1169–1185.
23. Morey, J. N., Boggero, I. A., Scott, A. B., & Segerstrom, S. C. (2015). Current directions in stress and human immune function. *Current Opinion in Psychology*, 5, 13–17.
24. Sartori, A. C., Vance, D. E., Slater, L. Z., & Crowe, M. (2012). The impact of inflammation on cognitive function in older adults: Implications for healthcare practice and research. *Journal of Neuroscience Nursing*, 44, 206–217.
25. Bhattacharya, A., Derecki, N. C., Lovenberg, T. W., & Drevets, W. C. (2016). Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 233, 1623–1636.
26. Li, C. T., Chen, M. H., Lin, W. C., Hong, C. J., Yang, B. H., Liu, R. S., et al. (2016). The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Human Brain Mapping*, 37, 1080–1090.
27. Noaman, E., Badr El-Din, N. K., Bibars, M. A., Abou Mossalam, A. A., & 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 Letters*, 268, 348–359.
28. Badr El-Din, N. K., Noaman, E., & Ghoneum, M. (2008). In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/ImunoBran on Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutrition and Cancer*, 60, 235–244.
29. Takahara, K., & Sano, K. (2004). The life prolongation and QOL improvement effect of rice bran arabinoxylan derivative (MGN-3, Bio-Bran) for progressive cancer. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 14, 267–271.
30. Hajto, T., Horvath, A., & Papp, S. (2016). Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoxylan plant extracts. *International Journal of Neurorehabilitation*, 3, 1–3.
31. Kawai, T. (2004). A case of a patient with umbilical metastasis of recurrent cancer (Sister Mary Joseph's Nodule, SMJN) who has survived for a long time under immunomodulatory supplement therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 14, 281–288.
32. Ghoneum, M. (1998). Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 243, 25–29.
33. Ware, J. E., Keller, S. D., Gandek, B., Brazier, J. E., & Sullivan, M. (1995). Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. International Quality of Life Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 11, 525–551.
34. Elsaid, A. F., Shaheen, M., & Ghoneum, M. (2018). ImunoBran/MGN-3, an arabinoxylan rice bran, enhances NK cell activity in geriatric subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15, 2313–2320.
35. Bang, M. H., Van Riep, T., Thinh, N. T., le Song, H., Dung, T. T., Van Truong, 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 Research*, 30, 5145–5151.
36. Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: The evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 174, 801–809.
37. Hong, S. Y., Hughes, S., & Prohaska, T. (2008). Factors affecting exercise attendance and completion in sedentary older adults: A meta-analytic approach. *Journal of Physical Activity and Health*, 5, 385–397.
38. Hupin, D., Roche, F., Gremaux, V., Chatard, J. C., Oriol, M., Gaspoz, J. M., et al. (2015). Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 49(19), 1262–1267.
39. Kohl, H. W., Craig, C. L., Lambert, E. V., Inoue, S., Alkandari, J. R., Leetongin, G., et al. (2012). The pandemic of physical inactivity: Global action for public health. *Lancet*, 380, 294–305.
40. Carlson, S. A., Fulton, J. E., Schoenborn, C. A., & Loustalot, F. (2010). Trend and prevalence estimates based on the 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. *American Journal of Preventive Medicine*, 39, 305–313.
41. Kruger, J., Carlson, S. A., & Buchner, D. (2007). How active are older Americans? *Preventing Chronic Disease*, 4, A53.
42. World Health Organization. (2010). *Global recommendations on physical activity for health*. Geneva: World Health Organization.
43. Sun, F., Norman, I. J., & While, A. E. (2013). Physical activity in older people: A systematic review. *BMC Public Health*, 13, 449.
44. Luthy, C., Cedraschi, C., Allaz, A. F., Herrmann, F. R., & Ludwig, C. (2015). Health status and quality of life: Results from a national survey in a community-dwelling sample of elderly people. *Quality of Life Research*, 24, 1687–1696.
45. Cedraschi, C., Luthy, C., Allaz, A. F., Herrmann, F. R., & Ludwig, C. (2016). Low back pain and health-related quality of life in community-dwelling older adults. *European Spine Journal*, 25, 2822–2832.
46. Hicks, G. E., Gaines, J. M., Shardell, M., & Simonsick, E. M. (2008). Associations of back and leg pain with health status and functional capacity of older adults: Findings from the retirement community back pain study. *Arthritis & Rheumatology*, 59, 1306–1313.
47. Morelli, S. A., Lieberman, M. D., & Zaki, J. (2015). The emerging study of positive empathy. *Social and Personality Psychology Compass*, 9, 57–68.
48. Gow, A. J., Corley, J., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2013). Which social network or support factors are associated with cognitive abilities in old age? *Gerontology*, 59, 454–463.
49. O'Lunaigh, C., O'Connell, H., Chin, A. V., Hamilton, F., Coen, R., Walsh, C., et al. (2012). Loneliness and cognition in older people: the Dublin Healthy Ageing study. *Aging & Mental Health*, 16, 347–352.
50. Cole, S. W., Hawkey, L. C., Arevalo, J. M. G., & Cacioppo, J. T. (2011). Transcript origin analysis identifies antigen presenting cells as primary targets of socially regulated leukocyte gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 15, 3080–3085.
51. Creswell, J. D., Irwin, M. R., Burkund, L. J., Lieberman, M. D., Arevalo, J. M. G., Ma, J., et al. (2012). Mindfulness-based stress reduction training reduces loneliness and pro-inflammatory gene expression in older adults: A small randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26, 1095–1101.
52. Berra, K. (2003). The effect of lifestyle interventions on quality of life and patient satisfaction with health and health care. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 18, 319–325.
53. Borg, C., Hallberg, I. R., & Blomqvist, K. (2006). Life satisfaction among older people (65+) with reduced self-care capacity:

- The relationship to social, health and financial aspects. *Journal of Clinical Nursing*, 15, 607–618.
54. Ader, R., Cohen, N., & Felten, D. (1995). Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 345, 99–103.
 55. Tracey, K. J. (2009). Reflex control of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 9, 418–428.
 56. Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2015). Neural circuitry and immunity. *Immunologic Research*, 63, 38–57.
 57. Schiepers, O. J., Wichers, M. C., & Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 201–217.
 58. Lotrich, F. E. (2015). Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Research*, 1617, 113–125.
 59. Zhang, X., Du, Q., Liu, C., Yang, Y., Wang, J., Duan, S., et al. (2016). Rhodioidside ameliorates depressive behavior via up-regulation of monoaminergic system activity and anti-inflammatory effect in olfactory bulbectomized rats. *International Immunopharmacology*, 36, 300–304.
 60. Pacheco, R., Prado, C. E., Barrientos, M. J., & Bernales, S. (2009). Role of dopamine in the physiology of T-cells and dendritic cells. *Journal of Neuroimmunology*, 216, 8–19.
 61. Rosas-Ballina, M., Olofsson, P. S., Ochani, M., Valdés-Ferrer, S. I., Levine, Y. A., Reardon, C., et al. (2011). Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*, 334, 98–101.
 62. Duggal, N. A., Upton, J., Phillips, A. C., Hampson, P., & Lord, J. M. (2015). NK cell immunosenescence is increased by psychological but not physical stress in older adults associated with raised cortisol and reduced perforin expression. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 37, 9748.
 63. Irwin, M., Patterson, T., Smith, T. L., Caldwell, C., Brown, S. A., Gillin, J. C., et al. (1990). Reduction of immune function in life stress and depression. *Biological Psychiatry*, 27, 22–30.
 64. Maydych, V., Claus, M., Dychus, N., Ebel, M., Damaschke, J., Diestel, S., et al. (2017). Impact of chronic and acute academic stress on lymphocyte subsets and monocyte function. *PLoS ONE*, 12, e0188108.
 65. Glaser, R., Rice, J., Speicher, C. E., Stout, J. C., & Kiecolt-Glaser, J. K. (1986). Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. *Behavioral Neuroscience*, 100, 675–678.
 - Kiecolt-Glaser, J. K., Garner, W., Speicher, C., Penn, G. M., Holliday, J., & Glaser, R. (1984). Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosomatic Medicine*, 46, 7–14.
 66. Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J. K., Stout, J. C., Tarr, K. L., Speicher, C. E., & Holliday, J. E. (1985). Stress-related impairments in cellular immunity. *Psychiatry Research*, 16, 233–239.
 67. Frick, L. R., Arcos, M. L., Rapanelli, M., Zappia, M. P., Brocco, M., Mongini, C., et al. (2009). Chronic restraint stress impairs T-cell immunity and promotes tumor progression in mice. *Stress*, 12, 134–143.
 68. Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Shuttleworth, E. C., Dyer, C. S., Ogrocki, P., & Speicher, C. E. (1987). Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosomatic Medicine*, 49, 523–535.
 69. Ghoneum, M. (1998). Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3). *International Journal of Immunotherapy*, 14, 89–99.
 70. Ghoneum, M., & Agrawal, S. (2011). Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by the biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 24, 941–948.
 71. Ghoneum, M., & Agrawal, S. (2014). MGN-3/ImunoBran enhances generation of cytotoxic CD8⁺ T cells via upregulation of dec-205 expression on dendritic cells. *International Journal of Immuno-pathology and Pharmacology*, 27, 523–530.
 72. Chiossone, L., Dumas, P. Y., Vienne, M., & Vivier, E. (2018). Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nature Reviews Immunology*, 18, 671–688.
 73. Anguille, S., Smits, E. L., Lion, E., van Tendeloo, V. F., & Berneman, Z. N. (2014). Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncology*, 15, e257–e267.
 74. Chrisikos, T. T., Zhou, Y., Slone, N., Babcock, R., Watowich, S. S., & Li, H. S. (2018). Molecular regulation of dendritic cell development and function in homeostasis, inflammation, and cancer. *Molecular Immunology*, 110, 24–39.
 75. Lorusso, L., Mikhaylova, S. V., Capelli, E., Ferrari, D., Ngonga, G. K., & Ricevuti, G. (2009). Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 8, 287–291.

Note de l'éditeur Springer Nature reste neutre quant aux revendications juridictionnelles concernant les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.

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.

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.