

PLASTIFERRINE®

COMPLEXE MICRO-NUTRITIONNEL
POUR UNE CONTRIBUTION MÉTABOLIQUE
À LA QUALITÉ DES TISSUS DE SOUTIEN

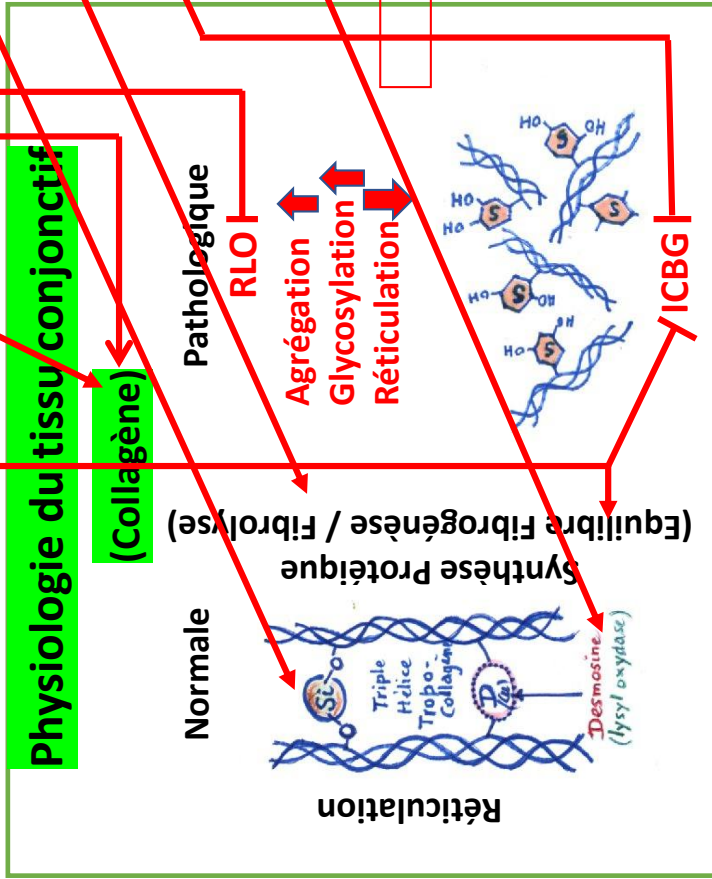
PROFESSEUR MICHEL MASSOL¹

RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

PLASTIFERRINE®* : souplesse et résistance des tissus de soutien

Composition : Lfb, Centella Asiatica, Vitamine C, Silicium, Cuivre, Bromélaïne, Curcumine

*Laboratoire LISARCE



Sigles : DDB dilatation des bronches

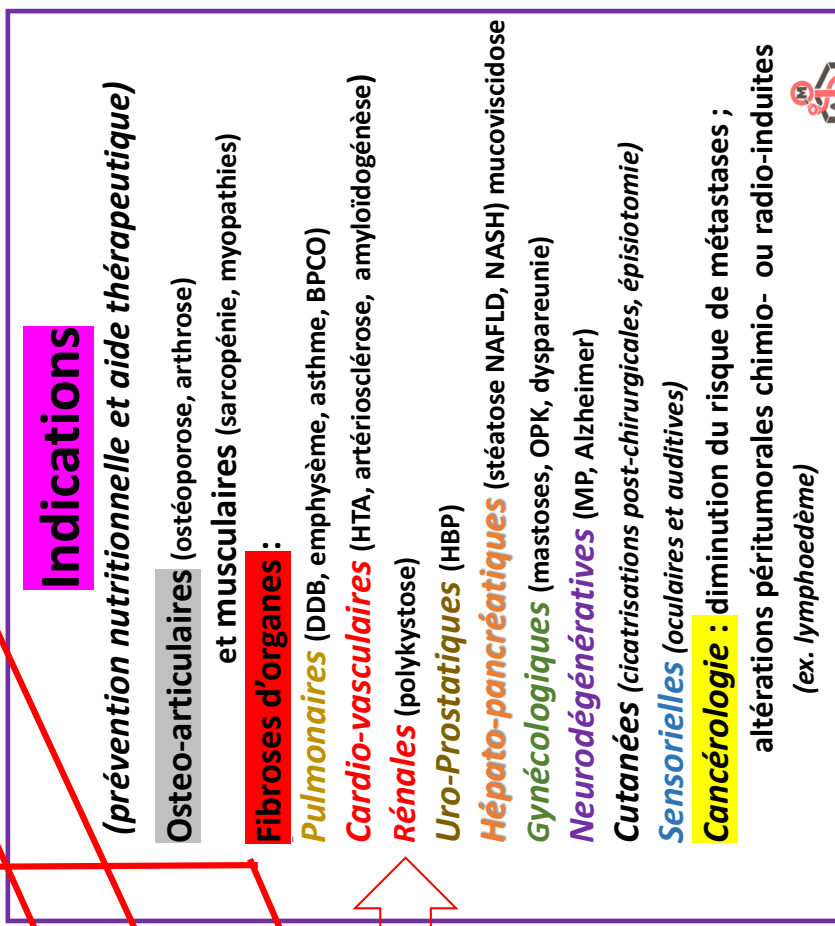
HBP hypertrophie bénigne de la prostate

OPK ovaires polykystiques

NAFLD non alcoholic fatty liver disease

NASH non alcoholic steatosis hepatitis

effet positif → effet inhibiteur



Introduction

Dénaturation protéique, fibrose, sclérose, lathyrisme, kystes, anévrysmes, cicatrices chéloïdes, plaques amyloïdes, sont autant de processus biologiques délétères qui se manifestent dans l'organisme au décours de la vie et surtout du vieillissement. Que des corrections au niveau du métabolisme cellulaire devraient aider à contrôler malgré de possibles prédispositions génétiques; afin de retarder ou d'éviter des traductions cliniques invalidantes: *maladies musculo-squelettiques, pathologies cardio-vasculaires, processus neuro-dégénératifs, altérations glandulaires, affections cutanées* dont la plus préoccupante est la sclérodermie systémique, maladie orpheline qui se caractérise par des anomalies de la microcirculation et des lésions de fibrose cutanée et/ou viscérale.

Tout ceci relève **de modifications acquises de structure - et par**

conséquent de fonction - du tissu conjonctif et des tissus de soutien, autrement qualifiées de « **connectivites** » : ce sont les fibres périvasculaires, aponévroses, fascias, tendons, capsules, ligaments, charpente osseuse, fibres astrocytaires, derme, dont la nature est quasi exclusivement **le collagène** (et sa variante l'élastine). C'est une protéine fibreuse à la structure « torsadée » et « réticulée » qui assure souplesse et résistance (l'association à **des protéoglycanes** confère à ces tissus un degré d'hydratation adéquat qui contribue aux qualités mécaniques). Quelles soient d'origine pathologique ou simplement liées à l'âge, les altérations des tissus de l'organisme à base de collagène, sont liées à **un déséquilibre entre synthèse et dégradation protéique, suivi d'une perte d'élasticité et d'une moindre résistance mécanique**, sources de symptômes cliniques invalidants et douloureux.

Physiopathologie

Les deux principaux mécanismes moléculaires en jeu sont: -*la glycosylation excessive non enzymatique des chaînes polypeptidiques* (réaction de Maillard par condensation d'une structure glucidique sur des fonctions amines NH₂ des amino-acides peptidiques) qui modifie la structure des

fibres protéiques d'une part (exemple de l'amyloïdogénèse) ; -*et la perte de réticulation de ces assemblages pluricaténaires* d'autre part, qui fragilise leur capacité de résistance à la traction lors des contraintes mécaniques. Ces mécanismes s'inscrivent dans le contexte d'une signalisation moléculaire

1*Dr Sc., Dr Med., DERBH, Professeur Honoraire de Chimie Biologique et Médicale, Université Toulouse III, Médecin Nutritérapeute

de type immuno-dépendante où **le processus d'inflammation chronique de bas grade préside au déséquilibre entre synthèse protéique et protéolyse** (le rapport fibrogénèse/fibrolyse constitue le déterminant de la «typologie des maladies des protéines fibreuses matricielles et interstitielles» (M/S vol 10, N°12, 1994).

Au niveau des cellules effectrices (fibroblastes, ostéoblastes, parenchyme d'organes, endothéliums...) s'expriment **des dualités du type protéases/antiprotéases** (métalloprotéases tels que lysyl-oxydases, glycosyl-transférases/collagénases, stromélysine) ; dont les facteurs de régulation génétique sont **les cytokines pro- (IL1, IL6, TNF α) ou anti-inflammatoires** et des médiateurs eux-mêmes protéiques (PAI1, TIMP, FGF, TGF β 1). Toutes ces entités moléculaires sont issues de l'apport nutritionnel, grâce à l'expression des gènes pour la synthèse protéique et les activités enzymatiques. **L'optimisation du métabolisme par l'équilibre alimentaire -et la supplémentation si nécessaire- constitue l'approche la plus naturelle pour atteindre les causes d'une pathologie et non pas seulement les effets !** A ce titre le métabolisme qui dérive de l'apport alimentaire et de l'expression génétique (l'héritage parental !) préside au concept de **nutrigénétique** (cas particulier de l'épigénétique).

Expérimentalement chez l'animal, le lathyrisme est dû à l'absence de deux «**Éléments Trace minéraux Essentiels**» à la structure du collagène, **le silicium et le cuivre (ETE : Si et Cu)** en raison d'apports nutritionnels carencés ; ou à

l'absorption d'agents de complexation métallique (chélateurs du type β -amino-propionitrile BAPN des graines de *Lathyrus Sativus*) qui prive l'organisme du rôle du Cuivre comme coenzyme des lysyl-oxydases ! La traduction en est -par exemple chez le poulet- la fracture spontanée d'une patte, voire la dissection aortique dont la fragilité ne résiste pas à la pression sanguine !

De telles traductions cliniques ne doivent jamais intervenir chez l'homme où des carences majeures de ce type sont inimaginables. Le lathyrisme acquis de certaines populations (Ethiopie, Inde ,...) par consommation de farines de *lathyrus* (gesse ou pois carrés) est une maladie opportuniste avec signes cliniques **neuro-sensoriels et comportementaux et/ou ostéoarticulaires** (Cohn DF., 1995). En dehors de telles situations, **des fragilités «collagéniques» ne sont pas rares, et les spécialités cardiovasculaire, uronéphro-, pneumo-, neuro-, rhumato-, hépato-, hormono- et dermatologie** décrivent maintes traductions cliniques que la prise en charge micro-nutritionnelle devrait pouvoir éviter, freiner, voire corriger ! (cf. indications ci-après).

Elles ont en effet un lien avec des apports nutritionnels marginaux (à l'exemple du scorbut, avec altération des ligaments alvéolo-dentaires par carence en vitamine C !) **ou avec des mal-absorptions intestinales** qui méritent avant tout de rétablir une fonction digestive correcte, au niveau gastrique comme intestinal (amélioration du microbiote, absence de dysbiose, corrections diététiques); en

un mot toute la stratégie de la **Nutrithérapie** dont l'application clinique est devenue aujourd'hui

performante après des débuts balbutiants à la fin des années 90 (Massol M., 1997, 1998, 2000).

Supplémentation nutritionnelle

Telle est l'ambition du complément phyto-nutritionnel **PLASTIFERRINE®²** conçu pour la correction d'une éventuelle couverture marginale des besoins en minéraux et autres facteurs de régulation métaboliques, avec l'objectif d'améliorer la relation **structure anatomique/fonction physiologique**, et par conséquent les signes cliniques. Son utilisation par voie orale facilite l'observance, qu'elle soit d'usage exclusif ou associé à un autre complément nutritionnel (*cf. indications*). Notamment dans le cadre de conseils nutritionnels en synergie

avec une prise en charge d'un possible **syndrome métabolique** qui favorise *l'hyperglycosylation protéique* (hyperglycémie due à une résistance à l'insuline, péjorative pour la dénaturation du collagène). Des corrections diététiques (dont la restriction glucidique) sont alors bienvenues, avec un recours éventuel à un facilitateur d'optimisation métabolique du glucose comme la **berbérine**, dont l'action est comparable à celle de la metformine, classiquement prescrite en cas de diabète II ; voir **annexe** ci-après.

Composition de Plastiferrine®

Elle est basée sur la complémentarité d'extraits végétaux, d'un dérivé physiologique d'origine animale et d'un complexe chimique essentiel, sources d'éléments micro-nutritionnels bénéfiques pour le métabolisme cellulaire programmé génétiquement.

Présentation sous forme de gélules végétales (hydroxy propyl-méthyl cellulose) sans colorant, sans additif, sans gluten.

Teneurs pour 2 gélules/ en :

- **Lactoferrine** 96% : 30 mg (protéine physiologique d'origine bovine extrait du lait de vache)

- **Centella Asiatica** 10% : 240 mg soit 24 mg d'Acide Madécassique
- **Acérola** 50% : 160 mg soit 80 mg de **Vitamine C** (100% des VNR*)
- **Bambou** titré à 75% : 200 mg soit 150 mg de Silice ou 70 mg de **Silicium**
- **Bis-glycinate de Cuivre** 11% : 9,09 mg soit 1 mg de Cuivre (100% des VNR)
- **Bromélaïne** 2500 GDU : 200 mg
- **Curcuma Longa** 95% : 120 mg soit 114 mg de **Curcumine**
- **Pipper** 98% : 1 mg soit 0,98 mg de Piperine

² Laboratoire LISARCE

Propriétés des constituants

Lactoferrine : la lactoferrine *Lf* constitue le socle de cette complémentarité ; elle est le **facteur physiologique essentiel dans l'équilibre du statut métabolique du fer et participe à l'efficacité des fonctions immunitaires**, notamment par ses propriétés anti-infectieuses bien reconnues (Pierce A. et Mazurier J., 2009). Elle est essentiellement d'origine endogène, sécrétée par les cellules hépatiques, endothéliales, immunitaires et endocrines. La **lactoferrine** bovine *Lfb* utilisée en complément nutritionnel s'ajoute à celle d'origine endogène. Le pool ainsi constitué contribue à la régulation de la croissance cellulaire et à ce titre **participe d'une stratégie métabolique de «prévention, voire de réparation de tissus lésés»**. Sur la base de la supplémentation orale expérimentale chez l'animal et in vivo chez l'homme (Yamauchi K., 1998), la *Lfb* a montré des propriétés «de régulation de la division cellulaire» selon plusieurs mécanismes moléculaires liés à : -l'activation ou l'inhibition de gènes qui contrôlent la croissance cellulaire, au carrefour des processus de division (cycle) et de mort (apoptose) cellulaire (Tsuda H., 2002) ; -activation de la transcription du facteur nucléaire NfκB qui permet une sur-expression du gène de la protéine P53 (suppresseur de tumeur) (Oh SM., 2004) ; -arrêt du cycle cellulaire en G1/S, associé à la phosphorylation de kinases, -promotion de l'apoptose en activant des capsases 3 et 8 et la

voie Fas - inhibition de la néo-vascularisation des tumeurs (effet **anti-angiogénique** Takata T., 2015) avec réduction de la dissémination de métastases.

Outre cette action « anti-prolifération » cellulaire (mise en exergue dans un autre complément **Métaferrine®** dans le cas des cancers), **les effets protecteurs de la lactoferrine limitent les conséquences des déséquilibres synthèse/ dégradation des fibres de collagène et leur dénaturation opportuniste** liée à des écarts nutritionnels évitables : excès de sucre et sub-carences vitamino-minérales principalement. En participant à la vectorisation du fer, elle joue indirectement **un rôle anti-oxydant et anti-inflammatoire**, évitant la présence de fer « libre » qui favorise la production d'espèces radicalaires agressives par réaction de Fenton. Ce sont **les Radicaux Libres Oxygénés RLO** pathologiques (tels OH°, RO°, ROO°, NOO°...) qui dégradent tous les composants structuraux et fonctionnels des cellules et tissus (**peroxydation lipidique membranaire, peroxydation protéique structurale et enzymatique, peroxydation chromosomique**). Lesquels RLO -mais physiologiques (O2°-, H2O2, ClO°-)- jouent en outre un rôle déterminant sur la régulation génétique de la synthèse du collagène, et par conséquent déterminent l'intérêt de **maintenir un**

statut anti-oxydant correct de l'organisme.

[NB. :Concernant l'origine et les propriétés physico-chimiques de **Lfb**, l'extraction du lait de vache dans des conditions douces de solubilisation en milieu aqueux puis de recristallisation à température ambiante et pH neutre, permet de conserver la forme « native » de cette glycoprotéine (grande affinité pour le fer, absence de germe bactérien, charge électrique globale positive, glycosylation de surface par des résidus glycanes de type N-acétyl galactosamine qui favorisent l'hydrosolubilité et protègent la protéine d'une éventuelle dégradation enzymatique). La structure globulaire en 3D de **Lfb**, associée à une conformation majoritaire en hélice alpha (par rapport aux feuilletts bêta) est adaptée à une meilleure réversibilité de la fixation du fer et confère une grande résistance à la protéolyse lors de la digestion, ainsi qu'une bonne « rétention » du fer au pH gastrique très acide. **Lfb** n'étant pas dégradé dans le parcours du tube digestif, la voie orale est la meilleure et la plus simple pour assurer l'homéostasie du fer et le maintien des propriétés biologiques au niveau plasmatique et cellulaire (cf. Point de vue sur Lactoferrine et Santé, Massol M., 2016)].

En résumé **la lactoferrine favorise la régulation de la division cellulaire, la capacité de produire et de détruire des fibres de collagène, bref de lutter contre l'anarchie métabolique qui**

contribue aux pathologies des tissus de soutien.

Hydrocotyle : l'extrait de **centella asiatica** (ou Hydrocotyle, plante vivace, rampante, semi-aquatique originaire de pays tropicaux, autrement dénommée griffe du tigre) est caractérisé par la présence de divers flavonoïdes et stérols, parmi lesquels deux molécules à structure terpénique, **l'acide madécassique** et **l'acide asiatique**. Ce sont deux molécules aux propriétés largement éprouvées depuis des décennies, qui **stimulent la synthèse du collagène sont réparatrices des tissus conjonctifs, favorisant la cicatrisation et réduisant les processus de fibrose et de sclérose** (Lee J., 2006). A ce titre les indications cosmétiques (cutanées, articulaires) ont été largement l'œuvre de produits d'application locale externe (Bylka W., 2013). L'indication « réparation » des tissus péri-tumoraux est la suite logique de l'utilisation de ces extraits par voie générale (ex Madecassol®) en phlébologie et rhumatologie. **La lutte contre la fibrose liée à la radiothérapie, la cicatrisation post chirurgicale, l'accompagnement de la chimiothérapie qui altère des tissus sains, sont donc trois indications revendiquées ici pour Plastiferrine®**. D'autant que les autres ingrédients concourent en synergie au même objectif.

Vitamine C : c'est donc **l'acide ascorbique** (présente dans les extraits d'Acérola) sans laquelle il n'est point de synthèse et de réticulation correcte du collagène (Boyera N., 1998). La carence crée en effet le scorbut, manifestation clinique la plus connue,

avec le signe majeur du déchaussement dentaire par fragilisation des ligaments alvéolodentaires. **L'ascorbate participe par ailleurs à l'équilibre du statut antioxydant** (essentiellement régénération de la vitamine E au niveau des membranes cellulaires) et contribue à moduler l'expression des gènes (épigénétique) par déméthylation de l'ADN et des histones (Camarena V., 2016). A ce titre et en rapport avec la relation établie entre la carence en vitamine C et les variations phénotypiques caractéristiques des altérations conjonctives, la supplémentation en ascorbate paraît indispensable en pratique clinique.

Silicium et Cuivre : le **silicium Si** apporté sous forme **d'acide silicique** dans les extraits de bambou ainsi que le **cuivre Cu** (sous forme de **bis glycinate**) participent chimiquement à la **réticulation des fibres de collagène**. Les pontages -ou «*cross links*»- entre molécules de tropocollagène (ou de tropocollagène et d'élastine) sont respectivement sous forme : -de liaisons de type **silicone C-O-Si-O-C** (entre groupes hydroxyles des acides aminés hydroxyproline et hydroxylysine) (Massol M., 2007) -et de **desmosine** formée par la catalyse d'aldolisation des fonctions amines de la lysine et de l'arginine (activité lysyl-oxydase cuivre dépendante). Ainsi est-il assuré le maintien et la restauration des qualités mécaniques du collagène (souplesse et résistance) et par conséquent la plasticité des tissus de soutien (conjonctif, cutané, ligaments, capsules, névroglie).

[NB. Le cuivre souvent considéré comme pro-oxydant (à l'image du fer) ne mérite nullement ce qualificatif, car

contrairement au fer son potentiel de réduction électrochimique est plus faible et non apte à déclencher une réaction de type Fenton péjorative ; seul un apport excessif de Cu au-delà des AQR représente un risque toxique par accumulation tissulaire. L'usage du cuivre en oligothérapie remonte à plusieurs décennies faisant la preuve de son intérêt en rhumatologie et en psychiatrie en raison de son rôle de cofacteur de multiples enzymes, oxydases, oxygénases, hydroxylases, désaminases.]

Bromélaïne : Complexe protéique, la bromélaïne extraite des tiges d'ananas est connue pour ses propriétés anti-inflammatoires et anti-cancéreuses (Baez R., 2007 ; Chobatova K., 2010), en liaison avec la présence d'enzymes protéolytiques (95% de protéases). Les données issues d'observations cliniques ainsi que d'expérimentations animales et sur cultures de cellules suggèrent que l'action est de nature systémique (modulations de l'inflammation et de l'hémostase) et locale sur diverses cibles cellulaires et moléculaires, *notamment les cellules cancéreuses et leur micro-environnement*. L'action de dégradation de protéines transmembranaires (récepteurs, agents de transfert) constituerait le mécanisme moléculaire de potentialisation de traitements conventionnels, par effet «détergeant» péritumoral. Cette application en oncologie ne peut qu'être extrapolée aux détériorations conjonctives, sous ses diverses formes cliniques. Pour bénéficier de l'effet antiprolifératif et pro-apoptose de la bromélaïne relevé sur des modèles de cancer colique, qui est associé à la sous-expression («down-

regulation expression») de plusieurs kinases et à la réduction de la production d'espèces actives de l'oxygène (Romano B., 2014). Une question demeure au sujet d'une éventuelle compétition avec les enzymes protéolytiques physiologiques mentionnées en introduction.

Curcumine : la curcumine est un polyphénol dérivé d'une plante, le **curcuma**, utilisée depuis des siècles comme épice et pour ses propriétés thérapeutiques. La littérature scientifique la concernant est abondante, et son usage médical en phytothérapie ou nutrithérapie ne peut être considéré comme marginal. Cette molécule possède en effet, **des propriétés anti-inflammatoires et anticancéreuses** après administration orale, avec une parfaite innocuité, même à fortes doses (Cynober L., 2005). Comme pour beaucoup de flavonoïdes, la capacité antioxydante explique ces propriétés, agissant à plusieurs niveaux de signalisation cellulaire, transcription génique, activités enzymatiques, avec induction de l'apoptose, réduction de l'angiogénèse et de la dissémination tumorale (Qadir Ml., 2016). Le mécanisme serait en partie une « sous-

expression » des voies COX-2 et NFκB (Yang H., 2017). Au-delà de ces aspects fondamentaux en oncologie, l'intérêt du curcuma dans d'autres domaines cliniques (notamment en cardiologie) a toutes les raisons de faire l'objet d'études fondamentales et cliniques.

L'excipient **pipérine** permet de potentialiser l'absorption digestive des actifs vitaminiques et flavonoïdes peu hydrosolubles (dont la curcumine) par amplification de la perméabilité digestive. Sans pour autant favoriser des réactions d'intolérance au niveau de la muqueuse, caractéristique des dysbioses intestinales, à la dose de 1mg/2gel (soit 1% de l'apport de 100mg de curcumine, considéré comme le plus efficace). **Il faut avant tout que la qualité de l'apport nutritionnel soit irréprochable en termes de composition protéique** (exempte de protéines dénaturées par transformation industrielle) **et que l'équilibre du microbiote intestinal soit assuré par la diversification alimentaire et la consommation éventuelle de probiotiques qui peut être associée à la stratégie de supplémentation synergique nutritionnelle.**

Indications cliniques

La supplémentation avec de multiples constituants ne peut classiquement faire l'objet d'études cliniques selon les règles du «*double aveugle contre placebo*» ! L'observation de résultats «*en ouvert*» peut suffire à confirmer l'intérêt d'une telle pratique ;

l'expérience du clinicien constitue alors la meilleure appréciation pour justifier l'intérêt d'une formulation sur la seule base théorique de l'action de chacun des constituants et l'hypothèse d'un effet synergique de l'ensemble.

De manière schématique on peut énumérer les principales indications cliniques **qui peuvent relever de la supplémentation exclusive par Plastiferrine®**, mais aussi **celles qui peuvent justifier la synergie avec une seconde formulation** (du même ou d'un autre Laboratoire) à visée plus spécifique, voire avec tout traitement conventionnel déjà prescrit. Diverses indications sont citées comme potentielles et même probablement nécessaires !

Ce sont :

- **l'Ostéoporose** pour laquelle le réconfort de la « charpente protéique osseuse » (collagène et protéoglycanes) doit précéder la supplémentation vitamine D-calcium, afin d'évaluer la bonne minéralisation (par la densitométrie osseuse) ; car cette charpente est nécessaire à la fixation minérale du calcium sous forme d'hydroxyapatite, favorisée par la Lactoferrine (Malet A., 2010 ; Toshihiro I, 2012). L'hypothèse d'une amélioration des traitements conventionnels (phosphonates, hormones,...) mériterait d'être cliniquement évaluée. Pour d'autres **pathologies ostéo-articulaires**, cette même supplémentation ne peut que favoriser la biomécanique articulaire, élasticité des capsules et des tendons, les effets anti-inflammatoires, les sécrétions synoviales, au bénéfice du traitement des rhumatismes inflammatoires (mais aussi probablement à limiter l'hyperlaxité ligamentaire de nombreux jeunes au statut vitamino-minéral défectueux, dû à une alimentation ultra-transformée insuffisamment équilibrée).

Au niveau musculaire dont les aponévroses cloisonnent les fibres prolongées par les tendons, une telle approche métabolique systémique pourrait contribuer à la prévention de la sarcopénie du vieillissement, avec maintien de l'activité physique. Le cas des myopathies pourrait-il également relever de cette stratégie ?

- **la Fibrose pulmonaire**, qu'elle soit d'origine inflammatoire immuno-génétique (*dilatation des bronches, emphysème, BPCO, asthme*), ou d'origine infectieuse (par exemple le Covid 19 !) peut relever aussi de ce réconfort tissulaire. Eventuellement en association dans ce dernier cas avec une supplémentation anti-infectieuse telle que celle de **Septiferrine®**, mise au point pour ses effets barrière à la pénétration virale et bactérienne, ainsi que pour ses propriétés immuno-modulatrices et anti-inflammatoires.

- **l'hypertension artérielle HTA** ainsi que **les fibroses cardio-vasculaires** sont autant d'indications concernant l'appareil circulatoire, pour lequel le maintien de la souplesse des vaisseaux artériels et du parenchyme cardiaque sont garants d'une fonction optimale physiologique. On peut citer *l'artériosclérose*, mais aussi *l'amyloïdose cardiaque* ou encore la fibrose ventriculaire spécifique du *Syndrome de Brugada* (Miles et al., 2021); de même que les *insuffisances veineuses* des membres inférieurs (varices, télangiectasies). La fibrose associée à la fibrillation atriale pourrait également relever de cette stratégie de réconfort du tissu conjonctif (Fares J., 2020).

En outre deux autres maladies génétiques pourraient relever d'un appoint thérapeutique nutritionnel : ce sont le syndrome de *Ehlers-Danlos*, caractérisée par des déformations squelettiques et des échymoses multiples (non dues à des contusions) qui traduisent la fragilité capillaire musculaire et sous-cutanée. Et le *Syndrome de Marfan*, maladie génétique de la synthèse de la fibrilline (divers gènes impliqués) affectant de multiples organes relevant de l'altération du tissu conjonctif (vaisseaux, os, articulations, peau, yeux, ...) (dont le principal risque est la dissection aortique rappelant celle du lathyrisme expérimental). Au niveau **rénal** la *polykystose* ne serait-elle pas également concernée ?

- **L'Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)** : sur le plan physiopathologie, l'adénome prostatique avec augmentation du stroma conjonctif et fibrose (sans élévation notable du nombre des *acinis* glandulaires) résulte d'un déséquilibre entre l'accroissement du nombre des fibroblastes (élévation du FGF) et la diminution du TGF (Transforming Growth Factor) qui inhibe la biosynthèse des fibres collagéniques). La formulation de **Plastiferrine®** s'adapte à ce type de déséquilibre, qui pourrait être encore mieux corrigé par l'apport d'autres facteurs micro-nutritionnels (tels que le Zinc, les extraits végétaux inhibiteurs de la 5-alpha réductase) devant constituer ultérieurement une partie d'une formulation nouvelle pour cette indication.

- **la Fibrose hépatique** qui apparaît dans les syndromes **NAFLD** et **NASH**,

respectivement la situation de stéatose hépatique (foie gras !) non alcoolique peu inflammatoire (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) ou avec d'avantage d'inflammation (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*). Dont l'origine relève d'une dérive du métabolisme glucidique, avec résistance à l'insuline, hyper-insulinémie et hyper-glycémie ; mais aussi avec prolifération fibreuse au sein du parenchyme hépatique. L'association avec **Hepaferrine®** conçu pour accompagner le traitement de ces affections et tenter d'éviter le glissement vers le cancer du foie (hépatocarcinome) est envisageable. Quant à la *mucoviscidose (cystic fibrosis)* dont l'origine génétique crée une perturbation des sécrétions de mucus et une fibrose, avec traduction pancréatique exocrine et surtout pulmonaire, la supplémentation à visée mucolytique et simultanément proélastique ne peut être ignorée, voire revendiquée. !

- **sur le plan gynécologique**, la première indication est le *syndrome des ovaires polykystiques (OPK)*; pour lequel l'association avec **Opékaferine®** est suggérée, de façon à réduire les causes (syndrome métabolique et hormonal) et les conséquences androgéniques (hirsutisme, prise de poids) de cette affection. Dans le cas des mastoses non hormono-dépendantes (non rythmées par le cycles ovariens), avec traduction « granuleuse » du parenchyme mammaire, l'essai d'assouplissement tissulaire peut être imaginé. De même que l'inconfort vaginal des *dyspareunies* et autres *vaginismes*, en accompagnement d'une thérapie psycho-comportementale !

- **les pathologies neuro-dégénératives** qui entrent dans la catégorie des amyloses (repliement raté de protéines, Grateau G., 2005) sont des indications potentielles, pour tenter de freiner l'apparition des agrégats protéiques d' α -synucléine de la *maladie de Parkinson* ou de protéines Tau de celle d'*Alzheimer*. L'association avec le complément **Neuroplastine®** conçu pour aborder l'aspect métabolique de ces affections, peut se révéler très judicieuse ! Qu'en serait-il des affections *sensorielles oculaires et auditives* liées à la perte d'élasticité de structures essentielles, sclérotique et organe de Corti respectivement ?

- **les indications dermatologiques** (*chéloïdes, kératoses* du vieillissement) sont également à prendre en considération, parmi lesquelles **la prise en charge des cicatrisations** post-chirurgicales, ainsi que la prévention d'éventuelles complications (par exemple lors d'une *épisiotomie*). Des études cliniques en ouvert apportant des arguments d'effets

bénéfiques justifieraient l'effet synergique attendu des divers constituants. L'hypothèse d'une aide thérapeutique à la prise en charge multidisciplinaire (médicamenteuse et non médicamenteuse) de la *sclérodémie* est séduisante, y compris en termes d'éducation thérapeutique pour améliorer la qualité de vie des personnes concernées.

- **en cancérologie** : le maintien de la structure du tissu conjonctif est de nature à réduire la dissémination cellulaire tumorale, donc à freiner le risque de métastases (*Hejman J., 2024*). Enfin **la prévention des altérations péritumorales** liées au traitement conventionnel (chimio et radiothérapie anticancéreuses), c'est-à-dire le *lymphœdème*, la *sclérose conjonctive*, **la nécrose cutanée** méritent une attention particulière [par exemple dans le traitement du cancer du sein, en association avec **Métaferrine®** (*Massol M., 2019*) grâce notamment à la présence de Bromélaïne et d'Hydrocotyle (cf constituants)].

Conclusion

Une formulation comme celle de **Plastiferrine®**, **plurifactorielle en micronutriments d'origine végétale, animale et simplement chimique**, répond à l'attente du médecin confronté à des signes cliniques divers et variés, **traduisant une altération manifeste du tissu conjonctif et des tissus de soutien**. Elle peut être qualifiée de «à indications multiples» en raison des mécanismes fondamentaux mis en jeu, qui

concernent de nombreuses cibles de l'organisme. Dont l'évaluation clinique doit être laissée à l'appréciation du prescripteur, meilleur garant de l'observation bénéfique de cette formulation.

La possibilité de traitements locaux régionaux externes (cutanés, articulaires) est une première option ; mais **une préférence pour la voie générale per os** afin d'atteindre les

fonctions cellulaires métaboliques, cherche à bénéficier de l'effet synergique des divers constituants d'un seul ou de deux compléments (parmi les «duos» mentionnés ci-dessus dans les indications cliniques), pour aborder les

causes plus que les conséquences de ces affections. ***Car l'idée est bien de contribuer à la prévention et au traitement des altérations fibreuses d'organe et des troubles fonctionnels locomoteurs.***

Michel Massol - avril 2023

Annexe

Prescription complémentaire d'un supplément à base de Berbérine : la berbérine extraite de *Berberis Vulgaris*, est depuis longtemps reconnue pour ses propriétés de réduction de la glycémie (taux plasmatique de glucose) (Lee YS et al., 2006) et peut donc être considéré comme un médicament anti-diabétique efficace et sûr. Ces observations suggèrent que la berbérine est capable d'exercer un effet hypoglycémiant dans les hépatocytes, sans lien avec l'action de l'insuline, ni de sa sécrétion pancréatique, similaire à celui de la metformine (Jun Yin et al., 2002). Cet effet ainsi que celui d'une amélioration du métabolisme des lipides résulte d'une stimulation de la glycolyse, en relation avec une inhibition de l'oxydation dans les mitochondries. (Jun Yin et al., 2008). Or à l'interface entre métabolisme glucidique et protéique, la glycosylation des protéines, est importante du point physiologique (grâce aux **glycosyl-transferases** Mn dépendantes pour la synthèse des protéoglycanes). Par contre la réaction de Maillard non enzymatique source d'un excès de « brunissement protéique » revêt un caractère pathologique, qui contribue à la perte d'élasticité et de résistance des tissus de soutien. A ce titre l'apport de **berbérine** par voie orale représente un atout supplémentaire contre cette orientation péjorative, si caractéristique du vieillissement et des pathologies dégénératives.

Bibliographie

Báez R. et al; In vivo antitumoral activity of stem pineapple (*Ananas comosus*) bromelain. *Planta Med.* 2007, 73(13), p.1377-83.

Boyera N. et al; Effect of vitamin C and its derivatives on collagen synthesis and cross-linking by normal human fibroblasts. *Int J Cosmet Sci.*, 1998, 20(3), p.151-158.

Bylka W. et al; Centella asiatica in cosmetology, *Postepy Dermatol Alergol.* 2013, 30(1), p. 46–49.

Camarera V. et al., The Epigenetic Role of Vitamin C in Health and Disease, *Cell Mol Life Sci.* 2016, 73(8), p.1645–1658.

Chobotova K. et al., Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives. *Cancer Lett.* 2010, 28 : 290(2), p.148-56.

Cohn, D.F. (1995) "Are other systems apart from the nervous system involved in human lathyrism?" in *Lathyrus sativus and Human Lathyrism: Progress and Prospects.* Ed. Yusuf H, Lambein F. University of Dhaka. Dhaka pp. 101-2.

Cynober L. et al., Les aliments traditionnels : remèdes de bonne femme ou pharmacopée du XXIème siècle l'exemple de la curcumine. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2005, 40, p.325-333.

Fares J. et al., Molecular principles of metastasis : a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5, article number :28, (2020).

Grateau G. et al., Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines Amyloidosis: a model of misfolded protein disorder, *M/S : médecine sciences* Volume 21, Number 6-7, juin-juillet 2005.

Hejman J. et al., Translational Challenges in Atrial Fibrillation, *Circulation Research*, 2024, 122, 5. doi :org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311081

Lee J. et al., Asiaticoside induced human collagen I synthesis through TGF-beta Receptor I Kinase (TbetaRI Kinase) – independent smad signaling. *Planta Med.* 2006, 72, p.324–8.

Lee YS. et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes.* 2006 ; 55: 2256–64.

Malet et al., Relation entre l'amélioration du statut osseux induite par la lactoferrine et ses capacités immuno-stimulantes. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2010, 24(81):34.

Massol M., Trilogie : La nutriprévention : l'aliment et l'assiette santé 1997 ; La nutrithérapie : l'aliment et le nutriment médicaments, 1998 ; La nutrimédecine : l'art et la science du nutriclinicien 2000, Ed. Presses Universitaires de France (PUF).

Massol M., Silicium: le discret architecte de la santé (une réflexion prospective, de l'atome aux maladies dégénératives), 2007, www.mmnutrimed.fr

Massol M., Lactoferrine et Santé; Intérêt de la supplémentation par voie orale (un rôle déterminant dans le métabolisme du fer), 2016, www.mmnutrimed.fr

Massol M., Synergie nutritionnelle dans le traitement métabolique des cancers (un nouveau duo de compléments alimentaires en oncologie Métaferrine® et Plastiferrine®, 2019, www.mmnutrimed.fr

Miles et al., Biventricular Myocardial Fibrosis and Sudden Death in Patients With Brugada Syndrome, *J Am Coll Cardiol.* 2021 Oct 12; 78(15): 1511–1521. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.010

Oh SM. et al., Neutrophil lactoferrin regulates the human p53 gene through induction of NFkB activation cascade. *Oncogene*, 2004, 23, p.8282-91.

Pierce A. et Mazurier J., La lactoferrine : une protéine multifonctionnelle. *Médecine/ Science M/S*, 2009, 25, p.361-369.

Qadir MI et al., Curcumin: a Polyphenol with Molecular Targets for Cancer Control. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016, 17(6), p.2735-9.

Romano B et al., The chemopreventive action of bromelain, from pineapple stem (*Ananas comosus* L.), on colon carcinogenesis is related to antiproliferative and proapoptotic effects. *Mol Nutr Food Res.* 2014, 58(3), p.457-65.

Takata T. Bovine lactoferrin specifically inhibits tumor angiogenesis XIIth int. Conf. on lactoferrin Nagoya Japan 02-06 nov 2015.

Toshihiro I. et al., Molecular Mechanisms of the Inhibitory Effects of Bovine Lactoferrin on Lipopolysaccharide-mediated Osteoclastogenesis, *J Biol Chem.* 2012 Jul 6; 287(28): 23527–23536.

Tsuda H. et al., Cancer prevention by bovine lactoferrin and underlying mechanisms: a review of experimental and clinical studies. *Biochem Cell Biol*, 2002, 80, p.131-136.

Yamauchi K. et al., Effects of orally administered bovine lactoferrin on the immune system of healthy volunteers. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 443, p.261-265.

Yang H. et al., Curcumin Enhances the Anticancer Effect Of 5-fluorouracil against Gastric Cancer through Down-Regulation of COX-2 and NF- κB Signaling Pathways. *Journal of Cancer*, 2017, 8(18), p.3697-3706.

Yin Jun et al., Effects of berberine on glucose metabolism in vitro. *Metabolism.* 2002 Nov ;51(11):1439-43.

Yin jun et al.; Efficacy of Berberine in Patients with Type 2 Diabetes, *Metabolism.* 2008 May ; 57(5): 712–717. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.013

