

Immunométabolisme



Au sommaire de ce numéro

- P.4 Généralités concernant l'immunométabolisme ainsi que sur son rôle dans la santé et la pathologie
- P.9 Cas cliniques - Diabète de type 2, troubles immunitaires et infections : cause ou conséquence ?
- P.15 Immunométabolisme et infections virales



Au sommaire

- p.2** Sommaire
- p.3** Éditorial
- p.4** Généralités concernant l'immunométabolisme ainsi que sur son rôle dans la santé et la pathologie
Dr Pascal Mensah (France)
- p.9** Cas cliniques
Diabète de type 2, troubles immunitaires et infections : cause ou conséquence ?
Dr Renate Schied (Autriche)
- p.15** Immunométabolisme et infections virales
Dr Ingrid Baquero (Espagne)
- p.21** ICoMI 2022 : International Congress of Micro-Immunotherapy
- p.22** Du côté de la recherche
- p.24** L'IFMi vous accompagne
- p.25** Activités de l'Institut



2^e congrès
international de
Micro-immunothérapie
2 - 4 juin 2022



Immunomodulation, santé et maladie :

l'immunométabolisme, élément clé
de la stratégie thérapeutique



Éditorial

L'immunométabolisme est à l'honneur en 2022 ! Notamment à travers le nouveau congrès ICoMI. C'est pourquoi ce nouveau numéro de **Micro-immuno le mag** est consacré à ce sujet.

Le premier article rédigé par le Dr Pascal Mensah explique la relation entre le métabolisme et l'immunité mais aussi comment **la santé dépend de l'homéostasie immunitaire et métabolique**. Il souligne ainsi que la régulation de la fonction immunitaire et du métabolisme cellulaire peut permettre de prévenir mais aussi traiter certaines maladies chroniques. **La combinaison de stratégies immunorégulatrices** comme l'immunothérapie *low dose* et **d'interventions ciblant le métabolisme** cellulaire et systémique comme le régime alimentaire, peuvent de ce fait, se révéler efficaces.

Dans un deuxième article, le Dr Renate Schied évoque la relation étroite entre les processus immunologiques et métaboliques dans le cadre du **diabète de type 2**. En effet, **les infections et l'inflammation chronique** peuvent être **facteur de risque** du diabète de type 2 et inversement, les perturbations métaboliques liées à cette maladie peuvent accroître la vulnérabilité du système immunitaire. Au travers de deux cas cliniques, elle démontre l'importance de prendre en compte les infections et l'inflammation chronique dans l'approche diagnostique et thérapeutique des patients diabétiques ou des personnes prédisposées.

Enfin, le Dr Ingrid Baquero nous fait part de ses réflexions dans le cadre des **infections virales**. Elle considère que la connaissance précise des mécanismes immunitaires prioritaires dans la résolution d'une infection virale, en fonction de ses caractéristiques, ainsi que des mécanismes d'échappement immunitaire du virus, **permet de mettre en place des stratégies de reprogrammation métabolique et d'immunothérapie** visant à favoriser la prolifération et l'activation des phénotypes cellulaires et la synthèse des médiateurs impliqués dans la résolution de l'infection.

Vous trouverez également dans notre rubrique « **Du côté de la recherche** », des informations sur les actualités scientifiques en immunologie en particulier sur des sujets liés à l'immunométabolisme tels que les **fonctions immunitaires de la mitochondrie** ainsi que l'**immunité du système musculo-squelettique**, mais aussi les dernières actualités en micro-immunothérapie.

Pour terminer nous détaillerons les **activités** que nous vous proposerons les prochains mois ainsi que des informations sur l'actualité et les services de l'IFMi.

Je vous laisse découvrir ce nouveau numéro et surtout, continuez à prendre soin de vous et de vos proches !

Bonne lecture,

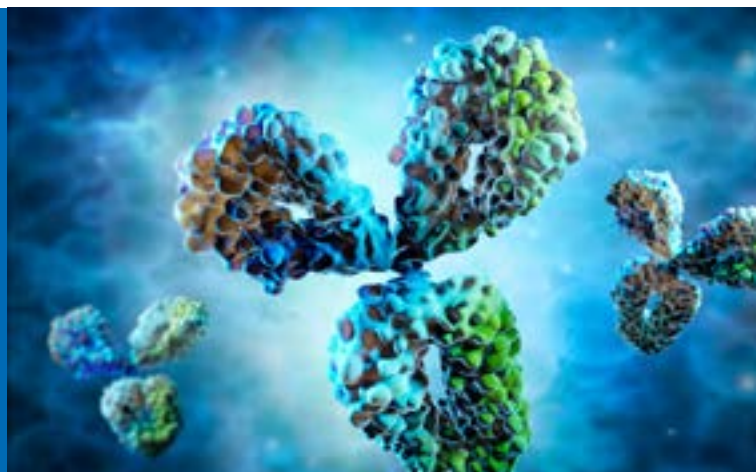
Bien cordialement,

Anne Gaborit

Coordnatrice de la communication francophone

Généralités concernant l'immunométabolisme ainsi que sur son rôle dans la santé et la pathologie

Dr Pascal Mensah (France)



Introduction

L'immunométabolisme est un domaine émergent qui se centre sur l'interaction entre les processus immunologiques et métaboliques¹. Le premier indice de la relation entre l'immunité et le métabolisme est venu à la fin du 20^{ème} siècle de la pratique clinique. Les médecins ont observé que les patients souffrant de méningite présentaient un syndrome diabétique transitoire². Des recherches novatrices menées par la suite ont donné un aperçu des mécanismes sous-jacents, révélant que les cytokines pro-inflammatoires comme le $TNF-\alpha$, qui sont de plus en plus sécrétées dans le contexte d'une infection ou de l'obésité, peuvent altérer le métabolisme du glucose et provoquer une insulino-résistance³. À l'inverse, au cours de la dernière décennie, le rôle essentiel du métabolisme dans le contrôle de l'immunité est devenu évident³.

De nos jours, les connaissances dans le domaine de l'immunométabolisme se sont considérablement élargies. Il est désormais reconnu que la santé dépend de l'homéostasie immunitaire et métabolique, tandis que les déséquilibres de ces deux systèmes augmentent la sensibilité à de nombreuses maladies comme le diabète de type 2, le cancer, les maladies cardiovas-

culaires, auto-immunes et neurodégénératives, entre autres^{3,4}. Plusieurs exemples des interactions bidirectionnelles et à plusieurs niveaux entre les processus immunologiques et métaboliques sont présentés ci-dessous.

Relation entre métabolisme et immunité

Impact du micro-environnement sur les cellules immunitaires et vice-versa

Toutes les cellules vivantes, y compris les cellules immunitaires, ont besoin d'énergie et de blocs de construction pour mener à bien des processus vitaux comme la croissance, la prolifération et l'entretien⁵. Les nutriments tels que les glucides, les lipides et les acides aminés, entre autres, alimentent les voies métaboliques et biosynthétiques permettant ainsi de réaliser ces fonctions. Par conséquent, il est évident que, non seulement les antigènes et les cytokines, mais également la disponibilité de ces nutriments dans le micro-environnement déterminent le destin des cellules^{6,7}. Par exemple, il a été reconnu que la privation de glucose et de glutamine dans le micro-environnement altère la capacité des cellules T à proliférer et à remplir leur fonction effectrice⁷.

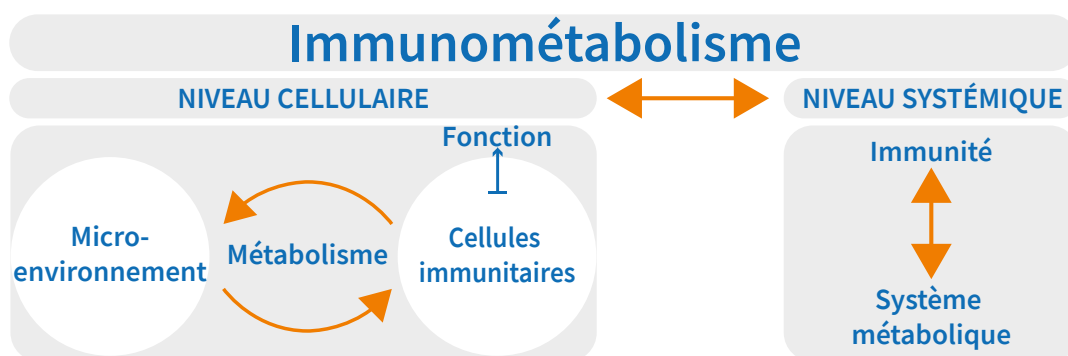


Figure 1 : Relation entre immunité et métabolisme à plusieurs niveaux

De plus, de nouvelles preuves montrent que les nutriments et métabolites servent non seulement de « carburant » pour les voies métaboliques, mais peuvent également influencer activement le métabolisme des cellules immunitaires via des voies de détection des nutriments (par exemple AMPK, mTOR, PPAR γ), affectant ainsi leurs fonctions effectrice / régulatrice^{6,7}. En ce sens, il est connu que l'apport d'acides gras saturés (comme le palmitate et le stéarate) entraîne un état pro-inflammatoire dans les cellules immunitaires, tandis que les acides gras insaturés (en particulier les acides gras polyinsaturés tels que les oméga-3) peuvent réduire l'inflammation⁸. Un autre exemple est le lactate, connu pour exercer un effet immunosuppresseur important et, par conséquent, pouvant réduire considérablement l'immunité anti-tumorale⁹. De plus, il a été démontré que les métabolites dérivés du microbiote comme les acides gras à chaîne courte (AGCC) agissent comme des molécules de signalisation¹⁰.

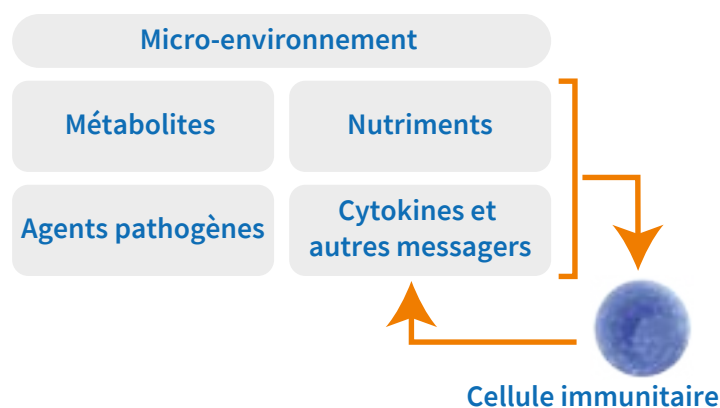


Figure 2 : Interactions entre le micro-environnement et les cellules immunitaires

À l'inverse, les cellules immunitaires ainsi que les agents pathogènes et les cellules malignes libèrent une variété de composés qui façonnent le micro-environnement^{6,7}.

Pertinence pour la pratique clinique : Des interventions diététiques et nutritionnelles mais aussi des thérapies basées sur le microbiome peuvent être associées à des immunothérapies comme la micro-immunothérapie pour favoriser l'équilibre métabolique et immunitaire dans différentes maladies comme les maladies auto-immunes, le cancer ou les troubles métaboliques, entre autres.

Le métabolisme cellulaire en tant que régulateur clé du destin des cellules immunitaires

De nombreuses études ont maintenant clairement montré que la fonction des cellules immunitaires détermine l'état mé-

tabolique cellulaire et que, inversement, le métabolisme cellulaire joue un rôle dans la fonction des cellules immunitaires¹¹.

En ce sens, il a été observé que différentes sous-populations de cellules immunitaires présentent des caractéristiques métaboliques distinctes. Par exemple, les cellules immunitaires quiescentes utilisent des voies énergétiques efficaces telles que le cycle de Krebs qui conduit à la génération d'ATP via la phosphorylation oxydative (OXPHOS). Cependant, lors de l'activation, les macrophages induits par le LPS et/ou l'IFN- γ (phénotype M1) ainsi que les cellules T activées par un antigène subissent une reprogrammation métabolique considérable et passent vers un état de glycolyse aérobie. Cette voie métabolique, bien que moins efficace (génération de 2 molécules d'ATP à partir d'une molécule de glucose au lieu de 36 en temps normal), fournit rapidement non seulement de l'ATP mais aussi les blocs de construction pour la synthèse des protéines et des nucléotides, nécessaires à la prolifération de ces cellules et à la réalisation de leurs fonctions effectrices (comme par exemple la production de cytokines)^{12,13,14}.

De plus, il semble que les cellules immunitaires pro-inflammatoires comme les macrophages M1 ou les cellules T effectrices utilisent principalement la glycolyse et la synthèse des acides gras, tandis que les macrophages induits par l'IL-4 (phénotype M2) et les cellules T régulatrices préfèrent la phosphorylation oxydative et l'oxydation des acides gras^{12,13,14}.

De plus, des études soulignent que la reprogrammation du métabolisme cellulaire peut avoir un impact sur la fonction immunitaire. Par exemple, dans un modèle animal de lupus, l'inhibition de la glycolyse et du métabolisme mitochondrial avec une combinaison de metformine et de 2-déoxy-d-glucose (2DG) a normalisé le métabolisme des cellules T et inversé les biomarqueurs de la maladie¹⁵. De plus, les cytokines sont également capables de modifier le métabolisme et le destin des cellules immunitaires. En ce sens, il a été démontré que l'IL-10 intervient comme un anti-inflammatoire en inhibant la glycolyse aérobie et en favorisant la phosphorylation oxydative des macrophages¹⁶.

Pertinence pour la pratique clinique : La reprogrammation métabolique des cellules immunitaires via des inhibiteurs ou des activateurs des voies métaboliques, respectivement, ainsi que des thérapies à base de cytokines peuvent être utiles pour rediriger sélectivement la réponse immunitaire et modifier les pathologies comme l'auto-immunité ou le cancer, entre autres.

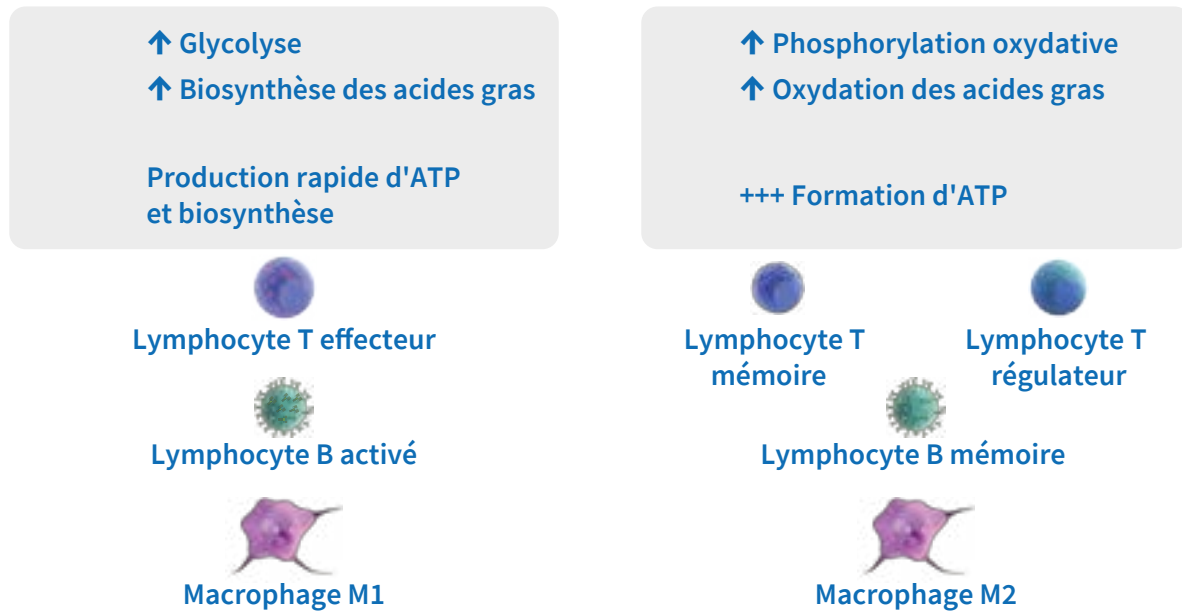


Figure 3 : Profil métabolique de différents types de cellules immunitaires

Relation immunométabolique systémique et cellulaire

Dans les principaux tissus et organes métaboliques, y compris le tissu adipeux, les muscles, le foie, le pancréas et le cerveau, les cellules spécialisées (c.-à-d. les cellules parenchymateuses) comme les adipocytes, les myocytes, les hépatocytes, les cellules bêta et les neurones, interagissent avec les cellules immunitaires et stromales, et maintiennent ainsi l'homéostasie tissulaire¹⁷. La moindre altération de cette relation peut entraîner un dysfonctionnement tissulaire et donc des anomalies métaboliques systémiques^{3,17}. À l'inverse, le métabolisme systémique, qui est fortement lié à la nutrition de l'hôte et aux métabolites dérivés du microbiote commensal, peut également avoir un impact sur l'immunité^{11,14,18}. Il a été démontré que la dénutrition induit une immunosuppression, qui est associée à une sensibilité accrue aux infections, mais peut en même temps offrir une protection contre plusieurs types de troubles auto-immuns. Par ailleurs, la suralimentation induit un état d'inflammation chronique de bas grade, augmentant le risque de nombreuses maladies chroniques, comme illustré dans le chapitre suivant^{11,18}.

Exemple de l'obésité et ses associations avec différents tableaux cliniques

Maladies cardiométaboliques

Chez la personne mince, les cellules immunitaires anti-inflammatoires, y compris les éosinophiles, les macrophages

de type M2 et les cellules T régulatrices (Tregs) prédominent dans le tissu adipeux blanc (TA blanc) et favorisent l'homéostasie tissulaire. En revanche, dans le cas de l'obésité induite par l'alimentation, un basculement vers un phénotype cellulaire pro-inflammatoire ainsi qu'une diminution du nombre de cellules anti-inflammatoires peuvent être observés. La dysfonction cellulaire des adipocytes associée au stress métabolique dû à la suralimentation chronique déclenche la production locale de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires avec le recrutement et l'activation des monocytes sanguins ainsi que d'autres cellules immunitaires. Ces cellules immunitaires s'accumulent dans le TA blanc et produisent à leur tour de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires et d'autres facteurs, qui exercent des effets paracrines, induisant une diminution de la signalisation de l'insuline et altérant le métabolisme du glucose et des lipides dans les cellules voisines comme les adipocytes^{17,19}.

De plus, ces facteurs pro-inflammatoires dérivés du tissu adipeux peuvent pénétrer dans la circulation et induire une inflammation chronique dans des organes distants (méta-inflammation), contribuant, via leurs effets sur d'autres cellules, à la résistance systémique à l'insuline, à la diminution de la sécrétion d'insuline et à d'autres altérations métaboliques¹⁹. Par conséquent, la méta-inflammation est un moteur clé du dysmétabolisme et participe à la pathogenèse de maladies comme le diabète de type 2 ou les maladies cardiovasculaires.

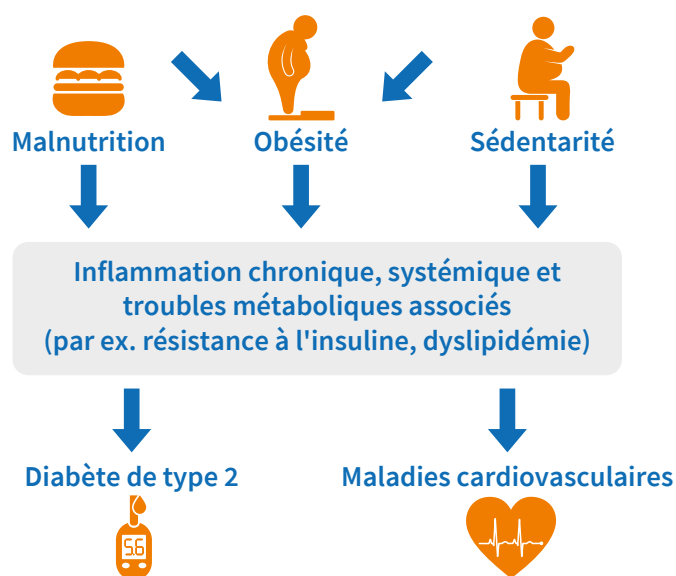


Figure 4 : L'obésité et l'inflammation comme facteurs de risque de maladies chroniques

Pertinence pour la pratique clinique : Les médicaments anti-inflammatoires et les stratégies immunomodulatrices comme la micro-immunothérapie pourraient être bénéfiques dans la gestion des maladies métaboliques et cardiovasculaires associées à l'obésité.

Infections

L'obésité est associée à une réactivité réduite aux lymphocytes T, compromettant ainsi la réponse antimicrobienne²⁰. En effet, des études suggèrent que les personnes ayant un IMC élevé sont plus à risque d'infections et sont plus susceptibles de développer des complications graves²¹.

Pertinence pour la pratique clinique : Une perte de poids adéquate et des traitements immunomodulateurs peuvent aider à inverser les déficits immunitaires et à améliorer la protection de l'hôte contre les agents pathogènes.

Cancer

Les changements métaboliques induits par l'obésité peuvent compromettre la réponse immunitaire anti-tumorale. À cet égard, une accumulation de gouttelettes lipidiques dans les cellules Natural Killer a été observée chez les patients obèses, conduisant à une diminution des voies métaboliques comme la glycolyse et la phosphorylation oxydative, limitant ainsi leurs fonctions effectrices comme la cytotoxicité ou la production de cytokines. Par conséquent, ces patients sont plus à risque de développer un cancer. En reprogrammant le mé-

tabolisme lipidique (par exemple le blocage de PPAR α/δ), la cytotoxicité de ces cellules pourrait être restaurée²².

Pertinence pour la pratique clinique : La surveillance des niveaux d'acides gras libres dans le plasma et de leur normalisation par différentes méthodes (diète, jeûne, exercice physique) ou des approches pharmacologiques peuvent contribuer à la prévention du cancer chez les patients obèses. De plus, dans le domaine de l'oncologie, ces mesures pourraient contribuer à améliorer l'efficacité des stratégies immunomodulatrices comme la micro-immunothérapie.

Maladies auto-immunes

Dans le contexte de l'obésité induite par l'alimentation, les niveaux d'adipokines comme la leptine, une hormone systémique connue pour influencer la réponse immunitaire, augmentent. La leptine régule à la hausse le métabolisme du glucose des cellules T, favorise l'activation de ces cellules et leur différenciation en cellules Th1 et Th17. Dans le même temps, il limite la prolifération des cellules Treg, augmentant ainsi le risque de maladies auto-immunes. Dans les modèles animaux, le jeûne a montré qu'il diminuait les niveaux de leptine et améliorait ainsi l'issue des maladies auto-immunes^{11,18,23}.

Pertinence pour la pratique clinique : Le jeûne peut être bénéfique chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou même contribuer à la prévention de ce type de maladies.

Résumé

Le domaine émergent de l'immunométabolisme ouvre de nouvelles perspectives pour la prévention et le traitement des maladies chroniques. De plus, il devient de plus en plus évident que la combinaison de :

- ▶ stratégies visant à réguler la fonction immunitaire comme l'immunothérapie (par exemple micro-immunothérapie)
- ▶ et des interventions (par exemple régime alimentaire) ainsi que des traitements ciblant le métabolisme cellulaire et systémique peut aider à parvenir à une gestion plus efficace et précise de maladies telles que :
 - ▶ diabète de type 2
 - ▶ cancer
 - ▶ troubles cardiovasculaires
 - ▶ maladies auto-immunes
 - ▶ maladies neurodégénératives
 - ▶ etc.

La micro-immunothérapie à la pointe de l'immunité et du métabolisme

La micro-immunothérapie, c'est-à-dire l'immunothérapie *low dose*, est un traitement qui utilise des cytokines pour réguler la fonction immunitaire et le métabolisme cellulaire vers l'homéostasie, et peut jouer un rôle important dans le cadre d'un plan de traitement global.

Bibliographie

1. Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):81.
2. Fox MJ, Kuzma JF, Washam WT. Transitory Diabetic Syndrome Associated with Meningococcal Meningitis. *Archives of internal medicine*. 1947;79:614-621.
3. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*. 2017;47(3):406-420.
4. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
5. Wang A, Luan HH, Medzhitov R. An evolutionary perspective on immunometabolism. *Science*. 2019;363(6423):eaar3932.
6. Lötscher J, Balmer ML. Sensing between reactions - how the metabolic microenvironment shapes immunity. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(2):161-169.
7. Kedia-Mehta N, Finlay DK. Competition for nutrients and its role in controlling immune responses. *Nat Commun*. 2019;10:2123.
8. Hubler MJ, Kennedy AJ. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells. *J Nutr Biochem*. 2016;34:1-7.
9. Fischer K et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109(9):3812-9.
10. Li M. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:52-59.
11. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front Immunol*. 2018;9:1055.
12. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(9):553-565.
13. Loftus RM, Finlay DK. Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. *J Biol Chem*. 2016;291(1):1-10.
14. Norata GD et al. The Cellular and Molecular Basis of Translational Immunometabolism. *Immunity*. 2015;43(3):421-34.
15. Yin Y et al. Normalization of CD4+ T cell metabolism reverses lupus. *Sci Transl Med*. 2015;7(274):274ra18.
16. Ip WKE et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513-519.
17. Man K, Kuttyavin VI, Chawla A. Tissue Immunometabolism: Development, Physiology, and Pathobiology. *Cell Metab*. 2017;25(1):11-26.
18. Cohen S, Danzaki K, MacIver NJ. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. *Eur J Immunol*. 2017;47(2):225-235. doi:10.1002/eji.201646423.
19. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An Integrated View of Immunometabolism. *Cell*. 2018;172(1-2):22-40.
20. Tanaka S et al. Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(11):631-6.
21. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(7):438-46.
22. Michelet X et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol*. 2018;19(12):1330-1340.
23. de Candia P et al. Immunometabolism of human autoimmune diseases: from metabolites to extracellular vesicles. *FEBS Lett*. 2017;591(19):3119-3134.

Cas cliniques

Diabète de type 2, troubles immunitaires et infections : cause ou conséquence ?

Dr Renate Schied (Autriche)



Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la santé, le diabète touche près de 422 millions de personnes dans le monde¹. Il s'agit d'une maladie métabolique chronique caractérisée par un taux élevé de glucose dans le sang (hyperglycémie) et associée à divers symptômes. Selon la sévérité ou la durée de l'état hyperglycémique, ils vont notamment de la fatigue, de la soif accrue et de l'impériosité urinaire à des lésions à long terme ou à des troubles fonctionnels de divers tissus et organes (yeux, reins, nerfs, cœur et vaisseaux sanguins)¹. Il existe différents types de diabète :

- Diabète de type 1
- Diabète de type 2
- Autres types spécifiques de diabète (y compris les troubles du pancréas exocrine, le diabète de l'adulte chez les jeunes, le diabète auto-immun latent chez l'adulte),
- Diabète gestationnel

Le diabète de type 2 est de loin la forme la plus courante de diabète, représentant plus de 90 % de tous les cas. En plus des facteurs de prédisposition génétiques, une alimentation déséquilibrée, une mauvaise hygiène de vie (par exemple le manque d'exercice) ainsi que le surpoids ou l'obésité jouent un rôle majeur dans le développement ou l'évolution de cette maladie.

Comme nous le verrons plus loin, les infections chroniques et l'inflammation sont également considérées comme des facteurs de risque². À l'inverse, le diabète peut augmenter la vulnérabilité des patients face aux infections. Bien que ces constatations soient également valables pour d'autres types de diabète, dans cet article, nous allons nous intéresser au diabète de type 2.

Les infections et les inflammations chroniques en tant que facteur de risque du diabète de type 2

Les infections et inflammations chroniques peuvent favoriser le développement du diabète de type 2, en particulier chez les patients présentant des dysfonctionnements du métabolisme préexistants, comme le prédiabète². En fait, dans la pratique quotidienne, cette maladie est souvent diagnostiquée peu de temps après une infection.

Par exemple, des études indiquent que les infections notamment à cytomégalovirus, peuvent diminuer la sensibilité systémique à l'insuline et augmenter le risque de diabète de type 2^{3,4}. En effet, les infections déclenchent une réponse immunitaire antivirale associée à la production de cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine 1 (IL-1) ou l'interleukine 6 (IL-6)². Ces cytokines peuvent entraîner une résistance à l'insuline par différents mécanismes. Outre les infections, l'obésité est également considérée comme une cause importante d'inflammation chronique de bas grade et peut donc favoriser l'apparition du diabète de type 2.

Le diabète de type 2 en tant que facteur de risque de troubles immunitaires et d'infections

À l'inverse, plusieurs études ont montré que le diabète de type 2 augmente la susceptibilité aux infections ainsi que leur durée et influence négativement la morbidité ou la mortalité associées à l'infection. Cela est dû, notamment, au fait que les troubles métaboliques associés au diabète, comme l'hyperglycémie, altèrent les mécanismes de défense de l'organisme. Ainsi, une glycémie élevée a été associée à divers troubles immunitaires^{2,5} :

- Altération de la production de cytokines (notamment IL-12 et IFN- γ)
- Diminution de l'activation des cellules dendritiques
- Diminution du recrutement de leucocytes
- Diminution de la capacité de phagocytose des macrophages et des granulocytes neutrophiles
- Altération des fonctions des cellules effectrices (y compris les cellules cytotoxiques et les cellules NK)

L'hyperglycémie favorise également la prolifération de divers agents pathogènes. Par ailleurs, comme indiqué précédemment, les diabétiques présentent des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires dans le sang, ce qui accroît le risque de complications en cas d'infection. Cela a été particulièrement mis en évidence lors de la pandémie de la Covid-19⁶.

Il est donc essentiel d'inclure les infections et les inflammations chroniques dans l'approche diagnostique et thérapeutique des patients diabétiques ou des personnes prédisposées. Les deux cas cliniques suivants permettent de le démontrer.

Cas clinique 1

En 2010, après une infection banale des voies respiratoires supérieures, un patient de 57 ans atteint de diabète de type 2 se présente à mon cabinet avec les symptômes suivants :

- Faiblesse des jambes et incapacité à franchir des seuils de porte
- Paresthésies qui s'étendent aux mains après environ 4 semaines

Il convient également de souligner qu'il souffre d'hypertension ainsi que d'obésité et qu'il ne fait pas beaucoup d'exercice. Dans le cadre de l'anamnèse, il signale également des angines récurrentes et la prise fréquente d'antibiotiques pendant l'enfance.

Diagnostic

Le typage lymphocytaire (Fig. 1) indique que le nombre de lymphocytes totaux ainsi que le nombre de lymphocytes T4, lymphocytes T8, lymphocytes T8 cytotoxiques et lymphocytes B sont dans la norme. En outre, on peut noter une image en forme de « podium » peu prononcée dans la zone extracellulaire ainsi qu'une image en forme de « cathédrale » dans la zone intracellulaire.

Le profil protéique (Fig. 2) montre une tendance à l'augmentation des taux d'IgA. En outre, l'haptoglobine est nettement élevée, ce qui suggère une inflammation.

Les sérologies (Fig. 3) mettent en évidence une réactivation du virus d'Epstein-Barr (EBV). De plus, les taux d'anticorps dirigés contre Yersinia sont positifs, alors que ceux dirigés contre Borrelia sont négatifs. Les titres d'anticorps du virus varicelle-zona (VZV) sont à la limite de la normale.

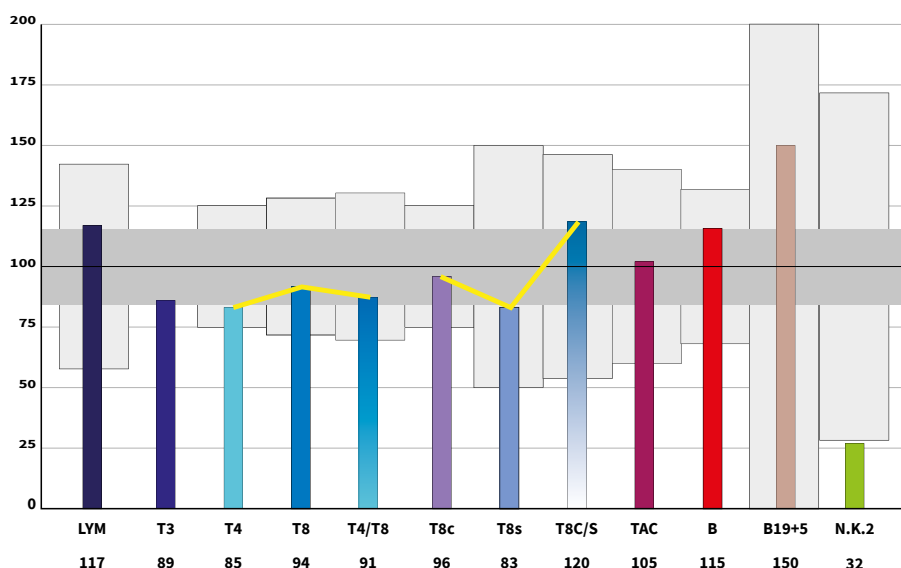


Fig. 1 : Typage lymphocytaire (2010)

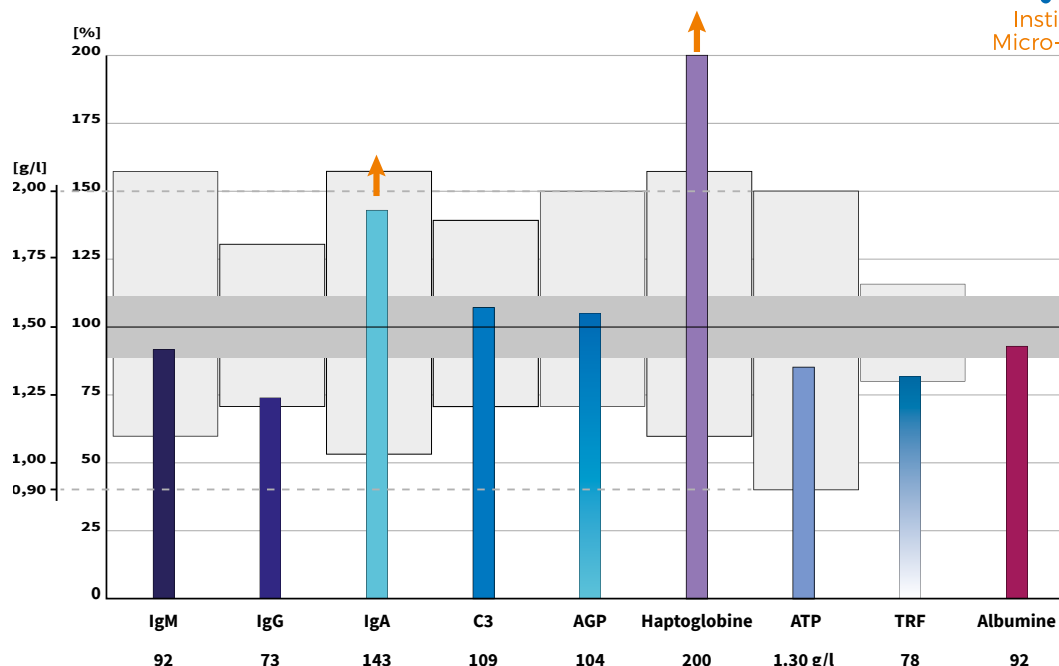


Fig. 2 : Profil protéique (2010)

	Résultat	Unité de mesure	Plage de référence
Sérologie du virus d'Epstein-Barr			
EBV-VCA-IgG (IFT)	1:1280		négatif : < 1:80
EBV-VCA-IgM (IFT)	négatif		négatif : < 1:10
EBV-EA-IgG (IFT)	négatif		négatif : < 1:20
EBV-EBNA-IgG (IFT)	1:40		négatif : < 1:20

D'un point de vue sérologique, on peut supposer une infection EBV (latente) de longue date.

Sérologie des Yersinia

Yers. IgA-Ak (EIA)	15	U/ml	négatif : < 20 norme : 20 - 24 positif : > 24
Yers. IgG-Ak (EIA)	↑ 30	U/ml	négatif : < 20 norme : 20 - 24 positif : > 24
Yers. IgG-Ak (Immunoblot)	positif		

D'un point de vue sérologique, on peut supposer une infection de longue date. Aucune preuve d'un processus actif.

Sérologie de Borrelia

Borrelien IgG-Ak (ILMA)	négatif	AU/ml	négatif : < 10
Borrelien IgM-Ak (ILMA)	négatif	AU/ml	négatif : < 18 norme : 18 - 22 positif : > 22

Aucun anticorps anti-Borrelia détecté.

Au stade I de la maladie de Lyme (érythème migrant), les résultats séronégatifs sont fréquents, de sorte que si une infection est suspectée, un contrôle dans les 4 semaines semble utile.

Sérologie du virus varicelle-zona

VZV IgA-Ak (IFT)	↑ 1:40	< 1:40
VZV IgG-Ak (IFT)	↑ 1:640	< 1:20
VZV IgM-Ak (IFT)	négatif	< 1:10

D'un point de vue sérologique, il n'y a pas d'indication d'une infection primaire aiguë.

En cas de suspicion clinique de réactivation (zona), il est recommandé de procéder à un contrôle des titres dans les 8 jours.

Fig. 3 : Sérologies (2010)

Traitement

Le traitement suivant est instauré :

- **Formule de micro-immunothérapie EBV** pour soutenir le système immunitaire lors d'infection ou de réactivation à l'EBV (1 gélule/jour pendant 6 mois)
- **Formule de micro-immunothérapie ZONA** pour soutenir le système immunitaire en cas d'infection ou de réactivation du VZV (1 gélule/jour pendant 6 mois)
- Nosode Yersinia C9/K200 en alternance pendant 6 mois
- Globules rouges autologues et globules HLA comme traitement à long terme pour équilibrer les processus auto-immuns

Lors du contrôle après six mois, le traitement est poursuivi sans changement pendant six mois supplémentaires.

Évolution et examens de suivi

Le typage lymphocytaire réalisé 1 an plus tard indique un système immunitaire plus actif (Fig. 4). La forme en « podium » de la zone extracellulaire s'est dissoute et la forme en « cathédrale » dans la zone intracellulaire est plus prononcée, ce qui révèle la capacité d'adaptation du système immunitaire à prendre en charge les agressions virales et donc une meilleure possibilité de traitement. Cependant, les taux des lymphocytes T8 ont diminué par rapport à 2010.

En revanche, le profil protéique reste inchangé.

La nouvelle sérologie montre que les infections par l'EBV et le VZV sont mieux contrôlées par le système immunitaire, les titres d'anticorps ayant diminué. Les yersinia restent en revanche actives.

Plan et évolution du traitement

Le traitement est ensuite adapté en fonction des résultats des analyses biologiques et du tableau clinique du patient. De plus, des tentatives de jeûne thérapeutique intermittent ainsi qu'un changement de régime alimentaire sont entrepris, avec plus ou moins de succès. Le patient continue cependant à ne pas faire assez d'exercice, de sorte qu'en raison des fortes variations journalières de son taux de glycémie, il est nécessaire de recourir à un antidiabétique oral à l'insuline 5 ans après le diagnostic.

Actuellement, le patient prend régulièrement la **formule ARTH** en alternance de 10 jours avec la **formule INFLAM** pour traiter l'inflammation asymptomatique sous-jacente. Il utilise également la **formule MISEN** pour le soutien immunitaire ainsi que de fortes doses d'antioxydants.

Il a perdu du poids mais ne fait toujours pas beaucoup d'exercice. Cependant, le patient se sent plus en forme et plus apte physiquement et mentalement.

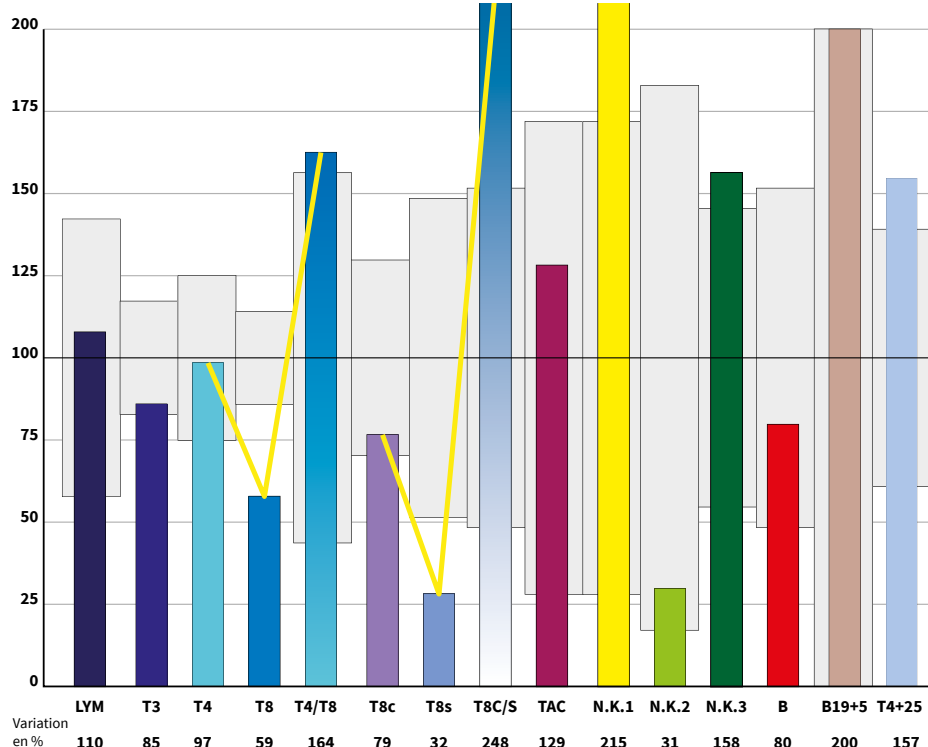


Fig. 4 : Typage lymphocytaire (2011)

Cas clinique 2

Il s'agit d'un patient de 80 ans présentant un diabète de type 2, avec des taux de glycémie stables. Il souffre également d'hypertension et d'obésité. Il n'avait jamais été malade jusqu'à l'âge de 75 ans.

Lors d'un contrôle de routine, une baisse brutale du taux de ferritine a été détectée, sans cause apparente. En outre, le patient a souffert de dyspnée, et deux stents lui ont été posés à titre prophylactique.

Lorsqu'il se présente à mon cabinet, il me signale que, depuis cette intervention, il ressent des douleurs passagères à différents endroits du corps et qu'il ne peut plus servir correctement lorsqu'il joue au tennis.

Diagnostic

Le typage lymphocytaire (Fig. 5) révèle un nombre total de lymphocytes très faible. Le taux de lymphocytes T4 est dans la norme, mais le taux de lymphocytes T8 ainsi que celui des lymphocytes T8 cytotoxiques sont en dessous. Cela nous indique une capacité de défense réduite du système immu-

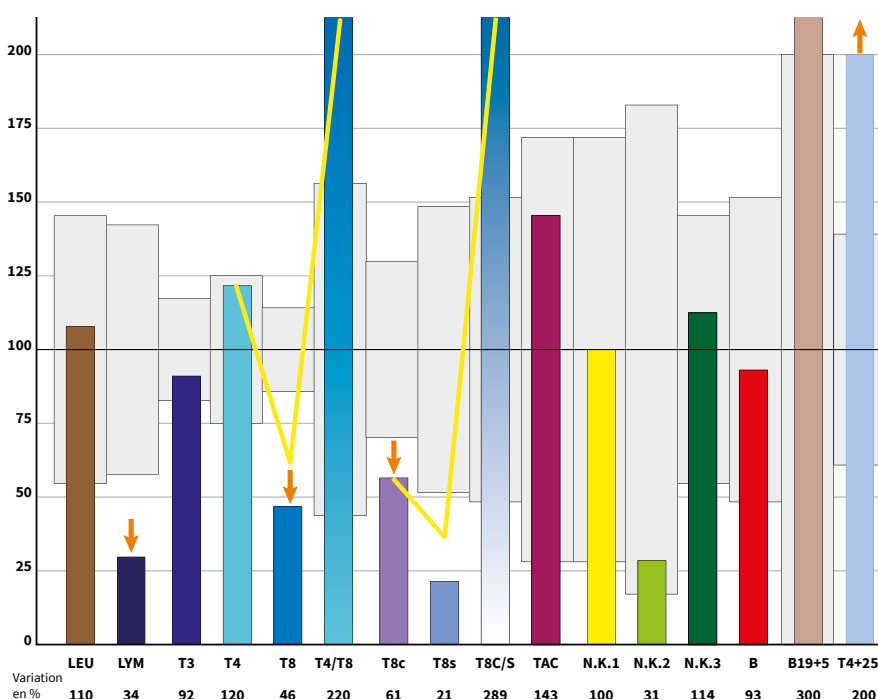


Fig. 5 : Typage lymphocytaire (2017)

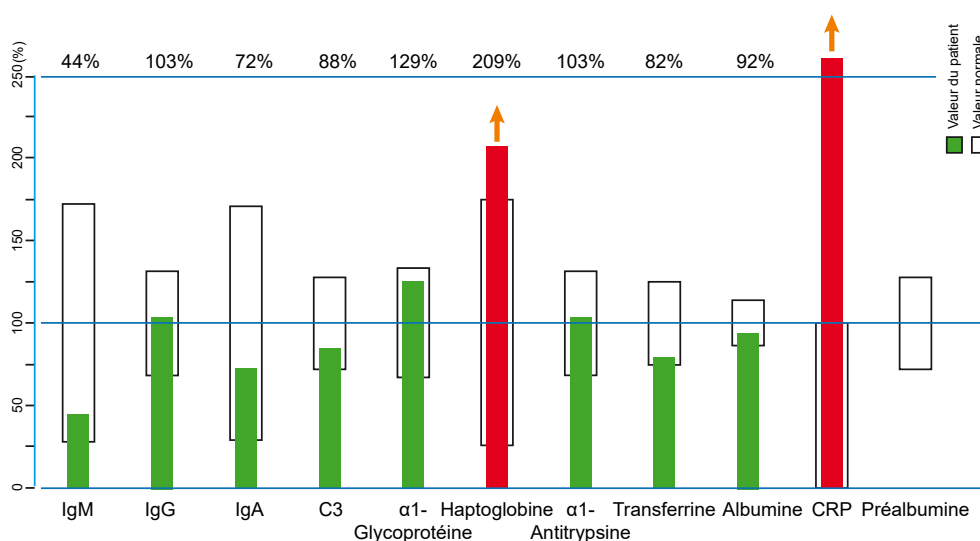


Fig. 6 : Profil protéique (2017)



nitaires face aux pathogènes intracellulaires. Ainsi, le système immunitaire est non adapté par défaut. En outre, il est possible d'observer une image en forme de « cathédrale » dans la zone intracellulaire. Le nombre élevé de lymphocytes T régulateurs indique une tolérance accrue du système immunitaire.

Le profil protéique (Fig. 6) indique des taux très élevés d'haptoglobine et de protéine C-réactive (CRP), signes de processus inflammatoires.

La sérologie (réalisée par immunofluorescence - IFT) montre des taux fortement élevés d'anticorps IgG contre le virus varicelle-zona (VZV) (anticorps IgG VZV 1:10240, réf. <1:20), ce qui indique une réactivation prononcée de ce virus. La sérologie du virus d'Epstein-Barr (EBV) est presque normale.

Traitement

- **Formule de micro-immunothérapie ZONA** pour soutenir le système immunitaire en cas d'infection ou de réactivation du VZV (2 gélules/jour pendant 2 mois, puis 1 gélule/jour pendant 4 mois)
- **Supplémentation en vitamine D3** : 20000 UI/jour (valeur du patient inférieure à la valeur normale : 19 ng/ml)

Évolution et examens de suivi

Les douleurs corporelles ont complètement disparu au cours du traitement.

Six mois plus tard, le profil protéique indique une amélioration des paramètres inflammatoires : les concentrations de la CRP et de l'haptoglobine ont diminué de manière significative et se situent dans la norme.

Les titres d'anticorps anti-VZV ont diminué de manière significative par rapport à la sérologie (IFT) réalisée il y a six mois (anticorps IgG VZV 1:2560, réf. <1:20). Néanmoins, ils sont encore trop élevés et ce virus représente donc une menace importante pour le système immunitaire. Par conséquent, le traitement avec la **formule de micro-immunothérapie ZONA** (1 gélule/jour) est poursuivi pendant 6 mois supplémentaires.

Durant cette période, le niveau de glycémie n'a pas trop fluctué, et l'état du patient est donc resté stable.

Évolution et état actuel

Le traitement est ensuite adapté en fonction des résultats des analyses biologiques et du tableau clinique du patient. Il présente actuellement un bon état général et continue à jouer fréquemment au tennis. Selon sa femme, il mange beaucoup de sucreries et a également repris du poids. Le patient se sent bien et décide donc d'arrêter le traitement.

Conclusion

Dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de diabète de type 2, on accorde encore trop peu d'attention au système immunitaire. Pourtant, un nombre croissant d'études dans le domaine de l'immunométabolisme mettent en évidence les interactions étroites entre les processus immunologiques et métaboliques dans cette maladie. Une inflammation chronique de bas grade, causée notamment par des infections persistantes et l'obésité, peut favoriser le développement du diabète de type 2. À l'inverse, les perturbations métaboliques qui surviennent dans le contexte du diabète de type 2 peuvent affecter le système immunitaire et accroître la vulnérabilité face aux infections et à leurs répercussions.

Comme l'illustrent ces deux cas cliniques, les outils de diagnostic de l'état immunitaire tels que le typage lymphocytaire, la sérologie et le profil protéique peuvent être utiles pour détecter un dysfonctionnement immunitaire ou une infection. La micro-immunothérapie peut être efficace pour aider le système immunitaire à lutter contre les agents pathogènes et l'inflammation chronique.

Bibliographie

1. World Health Organization. Diabetes. Online abrufbar unter: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
2. Turk Wensveen T, Gašparini D, Rahelić D, Wensveen FM. Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108637.
3. Šestan M et al. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity.* 2018;49(1):164-177.e6.
4. Yoo SG, Han KD, Lee KH, La Y, Kwon DE, Han SH. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched Case-Control Cohort Study. *Diabetes Metab J.* 2019;43(6):815-829.
5. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442-449.
6. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020:e3319.

Immunométabolisme et infections virales

Dr Ingrid Baquero (Espagne)



Introduction

Le système immunitaire réalise une chorégraphie remarquable. La préservation d'un équilibre parfait, qui garantit notre protection face aux pathogènes tout en prévenant l'apparition de maladies auto-immunes, est indispensable. Ces dernières années, la compréhension des mécanismes dont dépend cet équilibre est devenue un sujet de recherche majeur. Cela a incité les chercheurs à s'intéresser aux cellules immunitaires, à leur fonctionnement, à leur nutrition et à leur métabolisme. L'immunométabolisme est ainsi devenu un domaine de recherche émergent et a permis d'apporter un nouvel éclairage sur la régulation de l'activité immunitaire¹.

Contrôle métabolique de la fonction immunitaire

Les cellules immunitaires sont très dynamiques en termes de croissance, de prolifération et de fonctions effectrices lorsqu'elles répondent aux défis auxquels elles sont confrontées. Elles peuvent adopter diverses configurations métaboliques qui leur permettent d'équilibrer leurs besoins en énergie, la biosynthèse des molécules et leur longévité².

Six voies métaboliques principales et interconnectées jouent un rôle dans la réponse immunitaire : la glycolyse, la voie des pentoses phosphates, le cycle tricarboxylique (aussi appelé cycle de Krebs), l'oxydation des acides gras (bêta-oxydation), ainsi que la biosynthèse des acides gras et la synthèse des acides aminés (Fig. 1)³.

En fonction de l'état de santé de l'individu, on observe des sous-populations de cellules immunitaires aux profils métaboliques distincts. La réalisation des différentes fonctions régies par les cellules immunitaires repose, entre autres, sur leur stratégie spécifique et unique de reprogrammation métabolique

et leur dépendance à la présence de divers nutriments. Le système immunitaire suit donc, comme tous les systèmes de l'organisme, les principes de l'allostase, c'est-à-dire qu'il modifie son comportement face à une situation changeante qui altère l'homéostasie afin d'atteindre un nouveau point d'équilibre homéostatique. Des perturbations des voies métaboliques ou des carences nutritionnelles peuvent donc entraîner des pertes de la fonction immunitaire ou des altéra-

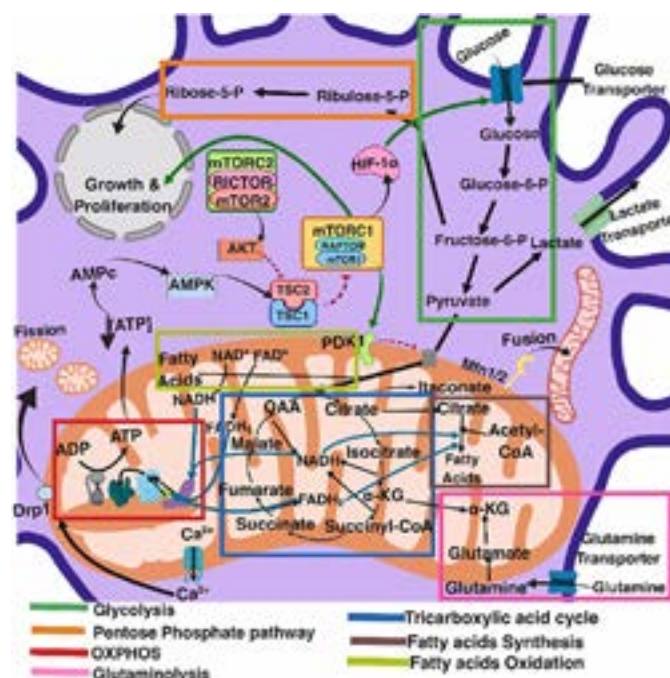


Figure 1 : Métabolisme de la cellule eucaryote et son influence sur le fonctionnement cellulaire. Image issue de : Moreno-Altamirano MMB, Kolstoe SE and Sánchez-García FJ. *Virus Control of Cell Metabolism for Replication and Evasion of Host Immune Responses. Front. Cell. Infect. Microbiol.* (2019) 9:95. © 2019 Moreno-Altamirano, Kolstoe and Sánchez-García. Sous licence Creative commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

tions lors de la différenciation des cellules immunitaires. De la même manière, la gestion de la disponibilité des nutriments, ou alternativement, l'intervention directe sur les voies d'action des nutriments, ainsi que la mise en place de stratégies visant à réguler la signalisation immunitaire elle-même, représentent une approche permettant de limiter les conséquences des maladies associées.

L'immunométabolisme cellulaire dans le cadre des infections virales : généralités

Les niveaux de nutriments et d'énergie métabolique des cellules immunitaires varient en fonction de leur état d'activation. De manière générale, il n'est pas surprenant de penser que la cellule active consomme et utilise l'énergie différemment de la cellule au repos. Lorsque le système immunitaire est au repos, par exemple en l'absence d'une menace représentant un risque d'infection, il utilise un minimum d'énergie et ne demande pas l'activation ni la prolifération de ses armées. Pour cette raison, il s'appuie en général sur l'oxydation de combustibles métaboliques via le cycle de Krebs mitochondrial⁴.

À l'inverse, lorsque le système immunitaire fait face à une menace, qu'il identifie grâce à l'activation de certaines protéines de surface membranaire, il change d'état. Pour affronter ses adversaires, il a besoin d'énergie issue de la phase anabolique permettant à ses cellules de se multiplier pour agir rapidement. La réponse immunitaire face à une infection est très gourmande en énergie⁵. Le système immunitaire consomme au total 2 000 kJ par jour, ce qui représente 25 à 30 % du mé-

tabolisme de base⁶. Dans ce contexte, la glycolyse et la voie des pentoses présentent les avantages que l'oxydation lente des combustibles ne peut pas offrir. Les cellules immunitaires activées agissent d'une manière très similaire aux cellules cancéreuses, car les unes comme les autres ont besoin de proliférer et utilisent pour cela les mêmes ressources. En effet, la pseudohypoxie, c'est-à-dire la préférence pour la fermentation du pyruvate dans le cytosol qui produit du lactate avant son oxydation dans la mitochondrie faute d'accès à des taux d'oxygène adaptés, n'est pas réservée aux néoplasies : toutes les cellules ayant besoin de proliférer y ont recours⁷.

Caractéristiques de la réponse antivirale

La réponse immunitaire la plus efficace est la production de différents interférons : l'interféron α (IFN- α) et l'interféron β (IFN- β) qui, avec les interférons IFN- ϵ , IFN- τ , IFN- κ , IFN- ω , IFN- δ et IFN- ζ , sont appelés interférons de type I. De nombreuses cellules sont capables de les produire une fois qu'elles sont activées par la reconnaissance des acides nucléiques viraux. En plus de la production d'interférons, d'autres mécanismes sont impliqués dans la gestion des infections, comme la cytotoxicité cellulaire, les pièges extracellulaires des neutrophiles et les anticorps neutralisants. Chacun d'entre eux présente sa propre caractéristique métabolique (Fig. 2)³. La reprogrammation métabolique des cellules hôtes en réponse à l'infection virale facilite donc une réponse immunitaire efficace contre les virus¹¹. Cependant, il convient également de souligner que de nombreux virus « détournent » le métabolisme de la cellule hôte afin d'échapper à la réponse immunitaire. Leur but est de provoquer des dysfonctionnements

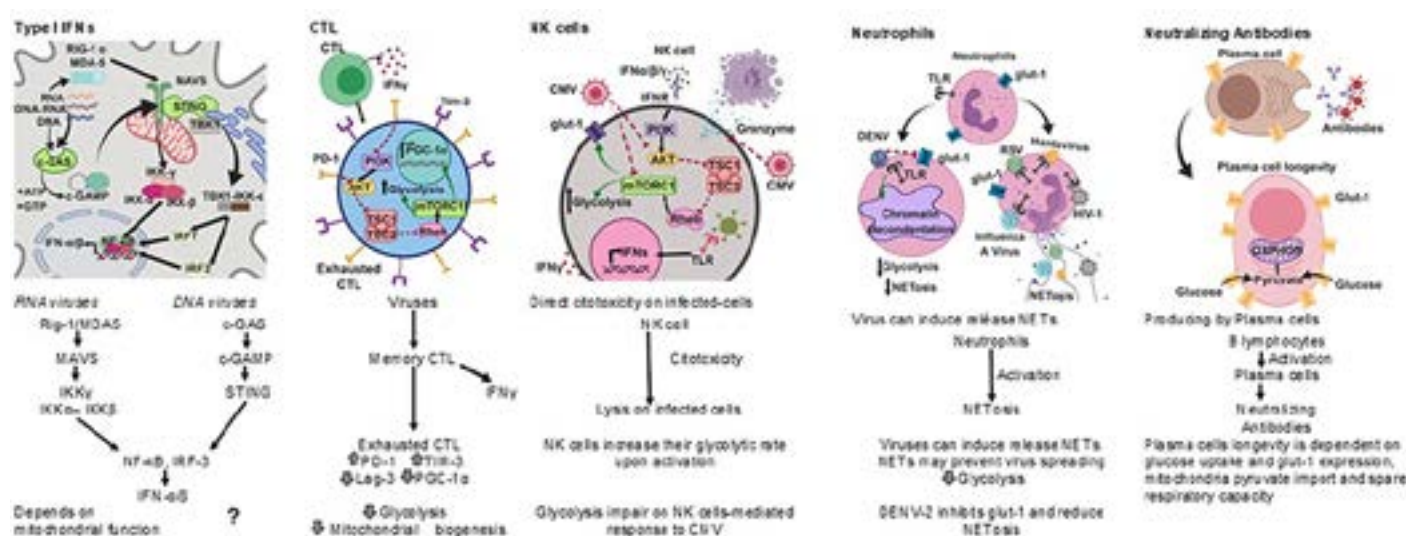


Figure 2 : Réponses immunitaires antivirales et leur caractéristique métabolique. Image issue de : Moreno-Altamirano MMB, Kolstoe SE and Sánchez-García FJ *Virus Control of Cell Metabolism for Replication and Evasion of Host Immune Responses*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* (2019) 9:95. © 2019 Moreno-Altamirano, Kolstoe and Sánchez-García. Sous licence Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

métaboliques, d'accroître la biosynthèse des nucléotides et de détourner le métabolisme des acides aminés pour la réplication des virions, leur maturation et la dissémination virale. Par exemple, de nombreux virus régulent à la hausse la voie des pentoses pour augmenter la glycolyse aérobie. Parmi eux, on trouve les virus de la grippe A, de l'hépatite C, les adénovirus ou le virus d'Epstein-Barr (EBV).

D'autres voies affectées par ces mécanismes d'échappement sont les voies liées à l'homéostasie du calcium. Le calcium intracellulaire participe à la signalisation cellulaire, au fonctionnement mitochondrial et à l'apoptose^{12,13}. Il est récupéré par la mitochondrie grâce à l'activation des enzymes du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative, ce qui permet d'augmenter la production d'ATP. De nombreux virus agissent sur les concentrations de calcium de l'hôte au niveau du cytoplasme et des mitochondries, permettant ainsi l'expression du génome viral, la réplication virale et le contrôle de la viabilité de la cellule hôte. C'est notamment le cas du virus de l'herpès de type I (HSV1) qui diminue la captation de calcium par la mitochondrie tout au long du cycle lytique, modulant ainsi la réplication virale.



Ces connaissances apportent de nouvelles perspectives et idées sur la manière dont le système immunitaire agit au sein de l'organisme et ouvrent des opportunités dans la pratique clinique pour optimiser les stratégies thérapeutiques destinées au traitement des maladies virales et des troubles associés. Soutenir la signalisation immunitaire physiologique et les voies métaboliques liées aux mécanismes immunitaires antiviraux ciblés pourrait sans nul doute améliorer de manière spectaculaire l'efficacité de la prise en charge des patients.

Aspects pratiques de l'immunométabolisme

Les situations que nous rencontrons au quotidien dans la pratique clinique nous permettent d'aborder l'immunométabolisme de diverses manières et surtout de découvrir les stratégies utiles pour comprendre indirectement comment il fonctionne. Il existe certains éléments à prendre en compte en lien avec l'immunité antivirale, dans des troubles fréquents tels que les infections virales elles-mêmes, mais aussi l'obésité, le cancer, les maladies auto-immunes, etc. En voici quelques exemples :

- ✓ Pendant la pandémie de la Covid-19, on a observé comment l'évolution entre l'infection par le SARS-CoV-2 et la Covid-19 sévère était causée par une réponse immunitaire inadaptée, définie par l'absence de l'obtention

rapide et efficace d'une réponse immunitaire innée associée aux interférons de type I. Cette absence de réponse permet une augmentation de la charge virale qui entraîne une réponse immunitaire hyper inflammatoire, que l'on constate dans la pratique clinique au niveau des réactifs de la phase aiguë, avec des marqueurs inflammatoires tels que l'IL-6, le TNF, l'IL-1 β et l'IL-18⁸.



La nature biphasique de l'évolution caractéristique de la Covid-19 vers une forme grave de l'infection, avec une phase virale précoce suivie d'une phase inflammatoire, suggère que les traitements anti-inflammatoires seraient adaptés aux patients présentant des marqueurs inflammatoires persistants. En ce sens, les thérapies visant à moduler le système immunitaire de façon ciblée, comme la micro-immunothérapie (ou immunothérapie en *low doses*), peuvent être très pertinentes.

- ✓ On a également observé que les patients souffrant d'obésité et de diabète de type 2 présentent un risque plus élevé de souffrir d'infections et de faire des formes plus graves. En effet, le manque d'insuline, qui découle d'une mauvaise régulation du métabolisme, peut impacter le nombre et le fonctionnement des cellules immunitaires et donc la chorégraphie de la réponse antivirale. De plus, l'inflammation chronique associée aux problèmes d'obésité et de diabète, avec une présence plus importante de médiateurs pro-inflammatoires, peut exacerber la réponse à l'infection en favorisant des phénomènes d'hypercoagulation et des complications. De même, les changements entraînés par l'infection au niveau de l'immunité et du métabolisme systémique peuvent perturber le contrôle de la glycémie dans le diabète de type 2. Plus précisément, ce sont les cytokines pro-inflammatoires antivirales, chargées de faire face à l'infection, qui favorisent à leur tour la résistance à l'insuline et constituent un facteur de risque pour le développement d'un diabète de type 2. Il faut donc souligner l'interconnexion réciproque entre les systèmes immunitaire et endocrinien.^{9,10}
- ✓ Cette corrélation peut également être constatée dans le cas de patients obèses et au niveau du risque de décès suite à une infection par le virus de la grippe.¹⁴



Il est indispensable de tenir compte de l'important facteur que représente l'inflammation chronique dans la gestion des patients souffrant de troubles métaboliques tels que l'obésité, le diabète et le syndrome métabolique, ainsi que d'évaluer les marqueurs inflammatoires, tels que les taux de ferritine, de céruloplasmine, de CRP ou d'IL-6, afin d'adapter les stratégies thérapeutiques face à ces maladies et aux troubles associés.



De la même manière, il est important de soutenir le système immunitaire de ces patients dans le cadre d'une infection, étant donné qu'ils présentent davantage de risques de développer des formes graves.



Par conséquent, l'identification de marqueurs biologiques pertinents pour dessiner un profil métabolique permettant de caractériser la réponse aux infections pourrait être une piste d'amélioration du traitement.

- ✓ De plus, le lien étroit entre le stress oxydatif et l'activation de cytokines pro-inflammatoires dans les infections au SARS-CoV-2 participe aux lésions tissulaires observées chez les patients atteints de la Covid-19. La cellule est dotée de nombreuses protéines enzymatiques antioxydantes lui permettant de bloquer les niveaux élevés de DRO (dérivés réactifs de l'oxygène) et de préserver un équilibre redox. Il s'agit entre autres du superoxyde dismutase, de la catalase, du glutathion et de la glutathion peroxydase¹⁵. L'apport d'antioxydants peut bloquer la création de DRO et améliorer la réponse au traitement à travers de multiples mécanismes qui permettent de contrôler les niveaux de DRO pendant les épisodes de stress oxydatif et des pathologies associées.



Malgré les défis thérapeutiques associés à l'efficacité des antioxydants, ceux-ci sont considérés comme faisant partie intégrante du traitement et de la gestion de nombreuses maladies, notamment la Covid-19. Par exemple, l'effet antioxydant, anti-inflammatoire et immunostimulant de la vitamine C (acide ascorbique), son effet thérapeutique et son utilisation actuelle en tant qu'antiviral et anti-inflammatoire se sont révélés bénéfiques pour les patients atteints de la Covid-19.¹⁶

- ✓ En plus de la Covid-19, le stress oxydatif constitue de manière générale un facteur pathogène dans les infections virales. Associée à diverses familles de virus, qu'ils soient

à ADN (VHB, EBV, HSV1) ou à ARN (VHC, VRS, DENV, grippe, Zika, VIH), la hausse de DRO dans les cellules due aux infections virales entraîne des lésions au niveau de l'ADN, des mutations génétiques, la mort des cellules, l'intégration de l'ADN viral et une tumorigénèse. Pour réparer les lésions de l'ADN engendrées par le stress oxydatif, une grande quantité de NAD⁺ est consommée par une réponse PARPs (de l'anglais *Poly (ADP-ribose) Polymerases*) exagérée au cours de la réponse à une infection virale. NAD⁺ est une molécule impliquée dans la biogenèse mitochondriale, elle participe à la synthèse du glutathion et au maintien de l'homéostasie redox, en plus de la biosynthèse de nucléotides essentiels pour la cellule. Elle peut être produite par la voie de la kynurénine à partir du tryptophane et est essentielle pour le fonctionnement des macrophages et d'autres cellules immunitaires. Dans le même temps, de nombreux virus sont justement capables de manipuler le métabolisme NAD⁺ pour favoriser leur réplication, en diminuant le *pull* NAD⁺ impliqué dans les mécanismes antiviraux.



On se pose alors concrètement la question d'un éventuel soutien de la régulation du métabolisme et de la fonction des mitochondries, étant donné que NAD⁺ est une coenzyme extrêmement importante dans le métabolisme énergétique et comme co-substrat de multiples réactions. Ce soutien pourrait être apporté en combinant des stratégies immunitaires en utilisant, par exemple, des précurseurs de NAD⁺, comme la vitamine B3. De plus et, en ce sens, des stratégies thérapeutiques telles que la micro-immunothérapie peuvent aider et soutenir les fonctions mitochondriales.

- ✓ En ce qui concerne les infections virales, il faut aussi souligner le cas des virus oncogènes, tels que le papillomavirus humain (HPV), les virus des hépatites B et C (VHB/VHC), le virus d'Epstein-Barr (EBV ou HHV4), le cytomégalovirus (CMV ou HHV5) et l'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi (HVS/K) ou herpèsvirus de type 8 (HHV8). On sait que ces virus peuvent induire un effet Warburg ou altérer le statut métabolique des tumeurs. Le virus d'Epstein-Barr (EBV), par exemple, stimule l'oncogénèse, la prolifération des lymphocytes B et bloque les voies métaboliques mitochondriales, créant ainsi un profil de type Warburg. À l'état latent, l'EBV exprime une protéine de membrane, la LMP1. Il s'agit d'une oncoprotéine qui imite la signalisation CD40 pour activer de nombreuses voies de croissance. Cette activation de la prolifération des lymphocytes B médiée par LMP1 coïncide avec l'induction d'une glycolyse aérobie

(qui, comme nous l'avons mentionné précédemment, est liée aux besoins de prolifération). Le cas du cytomégalo-virus (CMV) constitue un autre exemple : des chercheurs ont décrit la manière dont les mécanismes physiopathologiques liés à l'infection par ce virus sont liés à la progression de l'inflammation chronique et interagissent à leur tour avec le métabolisme des lipides et du glucose de l'hôte.¹⁷



De nombreuses infections virales ne se contentent pas de causer des dégâts pendant la primo-infection aiguë : ce sont des infections persistantes qui peuvent échapper au contrôle immunitaire et déclencher des déséquilibres organiques qui favorisent l'apparition de maladies. Dans la pratique quotidienne, il est important de ne pas sous-estimer ces infections et d'appliquer des stratégies de traitement et de prévention adaptées.



Dans certains types de cancer, il est important d'étudier la présence de virus présentant un potentiel oncogène, comme l'EBV ou le CMV, car ils peuvent altérer le métabolisme et favoriser les dérèglements.



La reprogrammation métabolique, via des thérapies modulatrices dans les cas de cancer, peut donc être intéressante pour bloquer les effets prolifératifs associés au processus oncogène lui-même ou favorisés par les infections à potentiel oncogène.

- ✓ L'effet immunométabolique du cholestérol dans les infections par le virus de l'hépatite C représente un autre exemple. Ce virus (VHC) est enveloppé de particules lipidiques et entraîne une infection au niveau hépatique. Au cours de son cycle de vie, il s'infiltre dans la machine du métabolisme lipidique, notamment dans les voies de synthèse du cholestérol. La réponse immunitaire innée générée par les cellules résidentes du foie est chargée de l'éradiquer. Malheureusement, de nombreux patients ne parviennent pas à l'éliminer et l'infection par le VHC évolue vers un état chronique. Des données récentes montrent que le cholestérol et ses dérivés, comme l'oxystérol, sont capables de moduler et de renforcer la réponse immunitaire innée générée contre le virus au niveau du foie. La dégradation du cycle de vie du VHC médiée par les concentrations de cholestérol sérique pourrait être pertinente pour la prise en charge des patients infectés par le VHC avant et après le traitement.¹⁸



En effet, certains nutriments comme les acides gras insaturés ont démontré leur efficacité pour bloquer la réplication virale du VHC. Ainsi, les variations du cholestérol peuvent être considérées comme de nouvelles stratégies de traitement adjuvant de l'infection par le VHC, car elles fournissent un outil biochimique qui guide les décisions thérapeutiques et améliorent la réponse au traitement en favorisant l'élimination du virus.

- ✓ Enfin, dans les cas d'infections virales, il ne faut pas oublier de prendre en compte l'intestin et le microbiote, car ce dernier est au service de l'immunométabolisme. On sait par exemple que les bactéries commensales intestinales régulent l'immunité antivirale dans la muqueuse respiratoire via l'activation de l'inflammasome dans le cas de l'infection par le virus de la grippe A. Il est également intéressant de souligner que le microbiote pourrait être capable de moduler le métabolisme mitochondrial des acides gras et la fonction de la barrière de l'intestin, car ces mécanismes sont altérés dans l'épithélium intestinal des patients infectés par le VIH et pourraient être restaurés par l'administration de probiotiques, comme *Lactobacillus plantarum*, indépendamment de leurs effets potentiels sur les lymphocytes T CD4+.
- ✓ De plus, la perturbation du microbiote intestinal ainsi que la réduction de la synthèse d'acides gras à chaîne courte dues à l'utilisation en continu d'antibiotiques entraînent l'hyperactivation des macrophages dans l'intestin et l'expansion des lymphocytes Th pro-inflammatoires, ce qui augmente le risque d'infection.



Ainsi, le diagnostic de la santé intestinale, reposant sur les paramètres fonctionnels, ainsi que celui de la perméabilité intestinale, tout comme la mise en place de stratégies thérapeutiques spécifiques basées sur la rectification de l'alimentation, la récupération de l'intégrité de la barrière et l'utilisation de probiotiques et de prébiotiques spécifiques peuvent être essentiels dans le traitement de diverses pathologies, qu'il s'agisse de maladies intestinales, d'infections à répétition, de troubles métaboliques ou de troubles du comportement.

En résumé, la connaissance précise des mécanismes immunitaires prioritaires dans la résolution d'une infection virale, en fonction de ses caractéristiques, ainsi que des mécanismes d'échappement immunitaire du virus, permet de mettre en place des stratégies de reprogrammation métabolique et d'immunothérapie visant à favoriser la prolifération et l'activation

des phénotypes cellulaires et la synthèse des médiateurs impliqués dans la résolution de l'infection.

Les éléments présentés dans cette section sont des réflexes que nous pouvons adopter dans la pratique clinique et relier à des aspects facilement mesurables dans la gestion quotidienne du patient : marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6, ferritine, entre autres), niveaux de micronutriments (sélénium, zinc, magnésium, calcium, etc.), valeurs des immunomodulateurs les plus importants comme la concentration sérique de vitamine D, entre autres. Ces éléments permettent d'évaluer de manière indirecte l'état du fonctionnement métabolique des cellules du système immunitaire. Ces réflexes continueront à évoluer et à être intégrés de manière inconsciente à la pratique clinique en fonction de l'évolution des connaissances de l'immunométabolisme cellulaire et systémique, ainsi que des outils de diagnostic proposés au niveau scientifique.

Conclusions et perspectives

Le domaine de l'immunométabolisme est devenu un champ important de connaissances en immunologie et intéressant pour l'approche thérapeutique des maladies. L'intérêt pour le métabolisme cellulaire et systémique ainsi que la diversité des programmes métaboliques des populations cellulaires spécifiques ont amélioré notre connaissance de la biologie de base et des dysfonctionnements métaboliques, et nous ont aussi permis d'identifier de nouvelles cibles pour des stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires et antitumorales basées sur la réponse immunitaire. Il est important de souligner que la localisation tissulaire est sans nul doute fondamentale pour le métabolisme intrinsèque de la cellule immunitaire et influence des aspects tels que la communication entre les cellules, le foyer viral, la concurrence pour les nutriments ou l'étendue de l'hypoxie. Les futures études devront donc prendre en compte l'effet du micro-environnement sur le métabolisme de la cellule immunitaire et vice-versa, afin de comprendre de mieux en mieux la diversité des programmes métaboliques dans des tissus spécifiques. Enfin, l'identification de cibles thérapeutiques est l'un des principaux objectifs de ce domaine, afin d'améliorer la spécificité et de réduire la toxicité des traitements.

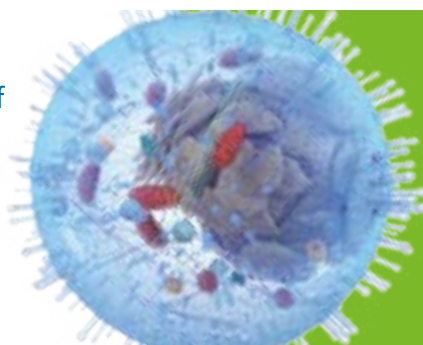
Bibliographie

1. Amiel, E. and Perona-Wright, G. (2020). Metabolic mediators: How immunometabolism directs the immune response to infection. *Immunology*, 161: 163-164. <https://doi.org/10.1111/imm.13275>
2. Róisín m. loftus† and david k. finlay. (2016). Immunometabolism: cellular metabolism turns immune regulator. *Journal of biological chemistry. Minireviews*, 291(1):1-10.
3. Moreno-Altamirano MMB, Kolstoe SE and Sánchez-García FJ. (2019). Virus Control of Cell Metabolism for Replication and Evasion of Host Immune Responses. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 9:95. doi: 10.3389/fcimb.2019.00095
4. Hortová-Kohoutková, M., Lázníčková, P., & Frič, J. (2021). How immune-cell fate and function are determined by metabolic pathway choice. *Bioessays*, 43: e2000067. <https://doi.org/10.1002/bies.202000067>
5. Schmid, D., Burmester, G. R., Tripmacher, R., Kuhnke, A., & Buttgerit, F. (2000). Bioenergetics of human peripheral blood mononuclear cell metabolism in quiescent, activated, and glucocorticoid-treated states. *Biosci. Rep.*, 20:289-302. <https://doi.org/10.1023/a:1026445108136.3>
6. Straub, R. H., Cutolo, M., Buttgerit, F., & Pongratz, G. (2010). Energyregulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J. Intern. Med.*, 267:543-560. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x>
7. Spela Salamon, Eva Podbregar, Peter Kubatka, Dietrich Büsselberg, Martin Caprnda, Radka Opatrilova, Vanda Valentova, Mariusz Adamek, Peter Kruzliak & Matej Podbregar (2017): Glucose Metabolism in Cancer and Ischemia: Possible Therapeutic Consequences of the Warburg Effect. *Nutrition and Cancer*, 69(2):177-183. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1263751>
8. Shane M O'Carroll, Luke A J O'Neill. (2021). Targeting immunometabolism to treat Covid-19. *Immunotherapy Advances*, 1(1): ltab013. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltab013>
9. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. (2020) Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*, 16(5):442-449.
10. Turk Wensveen T, Gašparini D, Rahelić D, Wensveen FM. (2021). Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 172:108637.
11. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. (2015). Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 15(2):87-103. doi: 10.1038/nri3787. PMID: 25614319; PMCID: PMC7162685.
12. Duchon MR. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. (2000) *J Physiol*, 529 (Pt 1):57-68. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00057.x. PMID: 11080251; PMCID: PMC2270168.
13. Contreras L, Drago I, Zampese E, Pozzan T. (2010) Mitochondria: the calcium connection. *Biochim. Biophys. Acta*, 1797: 607-618.
14. Milner JJ, Beck MA. (2012). The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc*, 71:298-306.
15. Shao H.B., Chu L.Y., Shao M.A., Jaleel C.A. & Mi H.M. (2008) Higher plant antioxidants and redox signaling under environmental stresses. *Comptes Rendus Biologies*, 331: 433- 441.
16. Feyaerts Adam and Luyten Walter. (2020). Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for Covid-19? *Nutrition*, 79-80: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110948>.
17. Shinvani Thaker et al. Viral hijacking of cellular metabolism. (2019). *BMC Biol* 17, 59. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0678-9>.
18. González-Aldaco K, et al. (2018). Immunometabolic Effect of Cholesterol in Hepatitis C Infection: Implications in Clinical Management and Antiviral Therapy. *Ann Hepatol*, 17(6):908-919. doi: 10.5604/01.3001.0012.7191.



2nd International Congress of
Micro-immunotherapy

ICoMI, a unique Congress on
low dose Immunomodulation
June 2-4, 2022



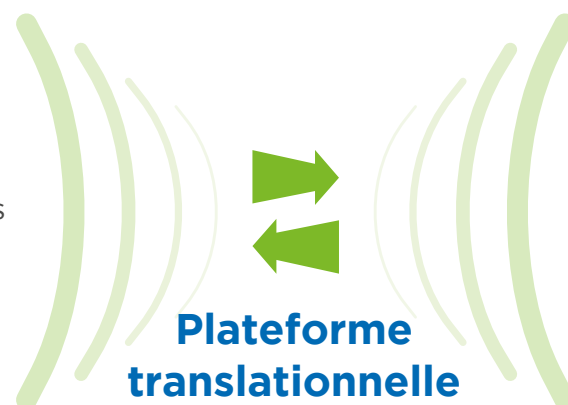
**Immunomodulation,
santé et maladie :**

l'immunométabolisme, élément clé
de la stratégie thérapeutique

« LE » congrès de l'immunomodulation en *low doses*

Pratique clinique

- ▲ Inflammation
- ▲ Cancer
- ▲ Maladies cardiovasculaires
- ▲ Infections virales
- ▲ Maladies auto-immunes
- ▲ Diabète / Obésité



Recherche

- ▲ Reprogrammation métabolique des cellules immunitaires
- ▲ Métabolisme mitochondrial
- ▲ Microbiote
- ▲ Microenvironnement
- ▲ Génétique / Épigénétique



Professionnels
de la santé



Biologistes



Chercheurs

Les 6 bonnes raisons de participer

1. Apprendre auprès d'experts internationaux
2. Apporter de nouveaux éclairages à votre pratique clinique
3. Partager vos connaissances afin d'accélérer le progrès médical
4. Échanger auprès d'une communauté internationale
5. Participer aux réflexions au bénéfice des patients
6. Connaître les besoins des médecins

Categories	Early bird (jusqu'au 31/03)	Standard (du 01/04 au 15/05)	Last minute (du 16/05 au 30/05)
Etudiant	97 €*	121 €*	145 €*
Adhérent IFMi	224 €*	272 €*	321 €*
Non-adhérent IFMi	278 €*	327 €*	375 €*

*Prix TTC

Inscriptions



icomi.org

Du côté de la recherche

Quelques sujets liés à l'immunométabolisme

1 La mitochondrie, un organe métabolique aux fonctions immunitaires essentielles

La biologie et la fonction mitochondriale sont impliquées dans de nombreux processus organiques, dont certains sont liés à l'immunité. Par exemple, c'est dans les mitochondries qu'est produite la majeure partie des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Elles sont ainsi capables d'endommager diverses macromolécules et structures cellulaires, mais sont également essentielles au fonctionnement des défenses immunitaires. Les mitochondries peuvent également réguler l'immunité à d'autres niveaux, en libérant par exemple des signaux de danger (DAMP) qui vont activer différentes voies de l'immunité innée ainsi que la production de cytokines. De la même manière, les mitochondries endommagées peuvent à leur tour provoquer des réponses auto-inflammatoires et auto-immunes. Divers produits chimiques, qu'il s'agisse de polluants comme les pesticides, les métaux lourds ou les herbicides, ou bien de médicaments, peuvent être mitotoxiques, c'est-à-dire toxiques pour les mitochondries. En effet, on découvre de plus en

plus d'éléments démontrant que de nombreuses maladies sont associées, directement ou non, à des dysfonctionnements mitochondriaux, parmi lesquelles des pathologies très fréquentes comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou certains types de cancers. Avec la hausse de l'incidence des maladies chroniques, on s'intéresse également de plus en plus à l'impact des altérations de la fonction mitochondriale sur la santé. Prendre en compte l'importance du fonctionnement des mitochondries dans la pratique clinique et être capable d'identifier les biomarqueurs pertinents pour évaluer leurs dysfonctionnements constituent des sujets clés pour élaborer les approches médicales du futur. Les échanges entre les chercheurs et les praticiens sont donc essentiels à cet égard.

- Meyer JN, Hartman JH, Mello DF. Mitochondrial toxicity. *Toxicological sciences* 2018; 162(1):15-23. doi: 10.1093/toxsci/kfy008

2 Immunité et pathologies du système musculo-squelettique

Les myokines sont des cytokines produites par les fibres musculaires. Elles ont des effets autocrines, paracrines et endocrines. Induites par la pratique de l'exercice physique, elles sont capables d'établir une communication entre le muscle et d'autres organes, notamment le cerveau, les tissus adipeux, le foie, l'intestin ou encore le pancréas. Pendant une activité physique, le muscle peut ainsi agir comme un organe immunorégulateur avec un impact sur la circulation des leucocytes et l'inflammation. Par exemple, l'une des

myokines décrites est l'IL-6 ; elle est également libérée par le muscle squelettique dans la circulation sanguine, et exerce non seulement des effets immunitaires, mais aussi sur le métabolisme des lipides et du glucose. Autre exemple, la myostatine, une protéine qui appartient à la famille des TGF- β et qui régule la myogénèse de manière autocrine.

- Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews* 2020; 41(4):594-609.

Dernières actualités en micro-immunothérapie

3 Effet immunostimulant du médicament de micro-immunothérapie 2LEID®

Une étude publiée dans la revue spécialisée *International Journal of Molecular Sciences* en décembre 2021 montre l'effet immunostimulant du médicament de micro-immunothérapie **2LEID®**, tant *in vitro* qu'*in vivo*, sur différentes composantes de la réponse immunitaire innée et acquise. Les résultats de l'étude soulignent que le médicament **2LEID®** pourrait constituer une approche immunostimulante prometteuse pour la prévention ainsi que le traitement des infections aiguës, chroniques et récidivantes, en particulier des infections respiratoires.

Les résultats suivants ont été démontrés *in vitro* :

- Augmentation de la capacité de phagocytose des macrophages humains primaires
- Diminution de l'expression des marqueurs de surface cellulaire et de la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires des macrophages CD14+
- Prolifération élevée du nombre total de PBMC, de cellules NK et de cellules T (CD4+ et CD8+), aussi bien naïves que pré-activées
- Augmentation de l'expression des marqueurs d'activation CD69 et HLA-DR sur les cellules NK et les monocytes/macrophages, respectivement
- Expression légèrement accrue de différents marqueurs de surface des cellules endothéliales (HLA-I, CD137L, GITRL, PD-L1 et ICAM-1)

L'effet du médicament **2LEID®** a également été étudié dans un modèle *in vivo* d'infections respiratoires provoquées par l'administration du virus de la grippe A (IAV) à des souris immunocompétentes. Dans ce modèle, **2LEID®** a été capable d'améliorer le recrutement des granulocytes neutrophiles dans les poumons et d'augmenter légèrement les taux d'IgM circulants.

- Jacques C, Cahtelais M, Fekir K, Fauconnier L, Mellier M, Togbe D, Floris I. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LEID Exhibits an Immunostimulant Effect by Boosting Both Innate and Adaptive Immune Responses. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(1), 110; <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/1/110>

4 Effets de l'IFN-γ en low doses

Une étude également publiée dans la revue spécialisée *International Journal of Molecular Sciences* en février 2022 présente les résultats des expérimentations réalisées *in vitro* sur l'unitaire **IFN-γ en low doses (4CH)** dans divers modèles cellulaires. Il est principalement observé une augmentation de la capacité de prolifération, du statut d'activation et de phagocytose des granulocytes, qui sont des cellules importantes de l'immunité innée. De plus, il est constaté la multiplication d'autres cellules de l'immunité adaptative telles que les lymphocytes T CD4+ et CD8+ et les cellules NK. Une augmentation significative de la sécrétion de TNF-α, cytokine pro-inflammatoire par excellence, est relevée par rapport au placebo dans les macrophages

CD14+. Ces résultats ont également été confirmés dans la lignée cellulaire monocyttaire THP-1. Enfin, il est aussi observé un effet sur la modulation de plusieurs marqueurs de surface des cellules immunitaires et endothéliales. Cette étude permet, pour la première fois, de mettre en lumière des informations sur la corrélation entre la concentration d'une substance active et sa dose en CH.

- Jacques C, Chatelais M, Fekir K, Brullefert A, Floris I. The Unitary Micro-Immunotherapy Medicine Interferon-γ (4 CH) Displays Similar Immunostimulatory and Immunomodulatory Effects than Those of Biologically Active Human Interferon-γ on Various Cell Types; *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(4), 2314; <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/4/2314/htm>



L'IFMi vous accompagne

L'Institut Français de Micro-immunothérapie (IFMi) est une association à but non lucratif dont l'objectif est de :

- ▶ Faire connaître la micro-immunothérapie et diffuser l'expérience clinique dans ce domaine,
- ▶ Offrir des formations de base et de perfectionnement aux professionnels de la santé,
- ▶ Promouvoir son développement et la recherche au niveau francophone.

L'IFMi se compose de médecins et professionnels de la santé, possédant une vaste expérience clinique en micro-immunothérapie.

HelpMi - Notre assistance

Bénéficiez d'un accompagnement personnalisé pour répondre à vos questions générales (formation, documentation, réseau,...) ou contactez nos médecins experts pour optimiser votre pratique de la micro-immunothérapie.

▶ Comment ça marche ?



Accompagnement personnalisé

Posez votre question
(rdv, formation, documentation...)

Nos correspondants
répondent à vos questions

Plateforme d'aide médicale

Soumettez votre cas clinique

Nos médecins experts vous
conseillent dans votre pratique



[Contactez-nous](#)

Les activités de l'IFMi

Formations

Payant | En ligne

Parcours « l'essentiel de la micro-immunothérapie » en 3 cours : 160 € (Adhérents 115 €)

Mardi 8 mars 19 h - 21 h En Ligne **Cours 1** Introduction à la micro-immunothérapie Dr Karine Bernard

Mardi 15 mars 19 h - 21 h En Ligne **Cours 2** La micro-immunothérapie appliquée au quotidien Dr Frédéric Rimaz

Mardi 22 mars 19 h - 21 h En Ligne **Cours 3** Les aspects pratiques de la micro-immunothérapie Dr Karine Bernard

Webinaires

Gratuit | En ligne

Mardi 5 avril 2022
20 h - 21 h Webinaire **Webmi#22 (partie 1)**
Influence de l'immunité dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires Dr Nathalie Calame

Mardi 12 avril 2022
20 h - 21 h Webinaire **Webmi#22 (partie 2)**
Influence de l'immunité dans les fatigues chroniques et l'EBV Dr Nathalie Calame

Mardi 26 avril 2022
20 h - 21 h Réunion cas cliniques **MeetMi#8**
Immunothérapie *low dose*, aptitudes sportives et immunométabolisme Danielle Boussard

Mardi 17 mai 2022
20 h - 21 h Webinaire **Webmi#23**
Implication de l'immunité dans la maladie de Parkinson Shima Sazegari

Congrès

► Comité organisateur | 2 au 4 juin 2022 | Congrès virtuel

ICoMI 2022

2ème Congrès International de Micro-ImmunoThérapie



► Présence stand | 11 juin 2022 | Chavannes de Bogis (Suisse)

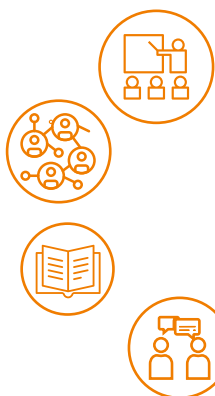
SCIM

Swiss Congress of Integrative Medicine



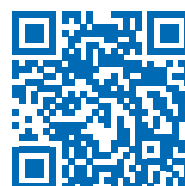
Adhésion à l'IFMi

L'IFMi, est une association à but non lucratif, créée par le Docteur Maurice Jenaer. L'adhésion à notre association en tant que professionnel de santé vous donne accès à de nombreux avantages. La cotisation annuelle est de **90 euros**, renouvelable tous les ans.



- ▶ **En offre de bienvenue, une formation gratuite !**
- ▶ **Réductions sur de nombreuses activités (congrès, formations, etc.)**
- ▶ **Traitement prioritaire de vos demandes**
- ▶ **Revue spécialisée gratuite en format papier**
- ▶ **Newsletter mensuelle**
- ▶ **Prix réduits sur tous nos livres**
- ▶ **Accès illimité aux replays des webinaires :**

- #1. Pathologies liées à l'EBV et micro-immunothérapie
- #2. La micro-immunothérapie dans la prise en charge des infections virales chroniques
- #3. Le typage lymphocytaire
- #4. L'immunométabolisme
- #5. La parodontose
- #6. Immunité et relation cerveau/intestin
- #7. Comment réguler les mitochondries avec la micro-immunothérapie ?
- #8. La micro-immunothérapie : un nouvel atout contre les infections à papillomavirus
- #9. Covid-19 et inflammation
- #10. Thyroïdites auto-immunes : une place pour la micro-immunothérapie
- #11. Analyses biologiques dans les infections virales
- #12. L'apport de la micro-immunothérapie dans les troubles mentaux liés aux P.A.N.S. et P.A.N.D.A.S
- #13. La micro-immunothérapie dans les réactivations virales
- #14. Système immunitaire et Sars-CoV-2
- #15. La micro-immunothérapie dans les réactivations virales : cas cliniques commentés
- #16. Allergies et micro-immunothérapie
- #17. Maladies neuro-dégénératives : la place de l'immunothérapie en *low doses*
- #18. La dépression au cœur du triangle intestin-cerveau-immunité
- #19. L'intérêt de la micro-immunothérapie dans les infections hivernales
- #20. Covid-19 : intérêt de l'immunothérapie *low dose*, de la prévention à la post infection
- #21. Stress, burnout et immunothérapie *low dose*



Visionnez les replays

Notre site internet fait peau neuve

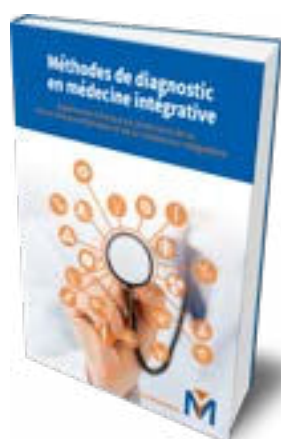
NOUVEAU SITE INTERNET



Plus proche de vous !

- AGENDA
- LIBRAIRIE
- MON COMPTE
- ASSISTANCE EN LIGNE
- ACTUALITÉS EN TEMPS RÉEL
- PAIEMENT PAR CARTE BANCAIRE
- MÉDIATHÈQUE PAR RUBRIQUES
- TÉMOIGNAGES
- PARTENAIRES
- DONS

Un livre pratique pour votre diagnostic



15 méthodes de diagnostic illustrées par des exemples pratiques



Un outil de référence pour les professionnels de santé



Rédigé par des médecins européens



[Commandez le livre](#)



Institut Français de Micro-immunothérapie

49 rue de Ponthieu

75008 Paris

Tél : +33 (0) 1 86 95 41 63

E-mail : ifmi@microimmuno.fr

www.microimmuno.fr

Suivez-nous sur :   

Editeur : Institut Français de Micro-immunothérapie

Directeur de la publication : Emmanuel Dubuisson

Responsable de la rédaction : Anne Gaborit

Imprimé par : Imprimerie Liaigre, 85700 POUZAUGES

Parution / dépôt légal : mars 2022

ISSN : 2609-3863