

États inflammatoires chroniques



Au sommaire de ce numéro

- P.3 États inflammatoires chroniques et micro-immunothérapie
- P.9 Le rôle de l'inflammation dans l'athérosclérose
- P.11 La maladie de Crohn



Editorial

Ce nouveau numéro de « Micro-immuno, le mag » est consacré au thème de **l'inflammation**. Ce vaste sujet a d'ailleurs été abordé lors du séminaire de formation organisé par l'IFMi en juin dernier à Paris.

Je vous propose, dans ce numéro, la lecture de différents articles tels que celui de Bernard Lambert intitulé « **États inflammatoires chroniques et micro-immunothérapie** » qui reprend les différentes phases de la réaction inflammatoire, les facteurs de l'inflammation chronique, les bilans biologiques utilisés pour évaluer l'inflammation et enfin comment maîtriser celle-ci grâce à la micro-immunothérapie.

L'article de Karine Bernard qui suit est un condensé de la présentation faite au cours de la formation sur l'inflammation de Paris. **Le rôle de l'inflammation dans l'athérosclérose** y est développé. Si vous n'avez pas pu participer à cette journée de formation, vous y trouverez malgré tout un aperçu de ce qui a été présenté pendant le séminaire.

Enfin, le texte écrit par le médecin allemand Dr Spiller montre l'efficacité de la micro-immunothérapie dans

une pathologie ô combien inflammatoire : **la maladie de Crohn**.

Vous découvrirez dans ce numéro une nouvelle rubrique « **Du côté de la recherche** » dédiée à la divulgation d'actualités scientifiques en immunologie et en micro-immunothérapie.

Vous retrouverez également les actualités sur nos activités des prochains mois... la perspective d'un prochain congrès ICoMI, le calendrier des formations en micro-immunothérapie organisées par l'IFMi.

Je vous laisse découvrir ce nouveau numéro, et vous souhaite, avec un peu d'avance, de très belles fêtes de fin d'année.

Bonne lecture,

Bien cordialement

Anne Gaborit

Coordinatrice de la communication francophone

Au sommaire

p.2 Editorial

p.3 États inflammatoires chroniques et micro-immunothérapie
Bernard Lambert (France)

p.9 Le rôle de l'inflammation dans l'athérosclérose
Karine Bernard (Suisse)

p.11 La maladie de Crohn
Extrait de l'article « Morbus Crohn » de Wolfgang Spiller (Villingen-Schwenningen) publié dans le n°8 de la revue Fokus de MeGeMIT

p.15 Du côté de la recherche

p.16 Activités de l'Institut

États inflammatoires chroniques et micro-immunothérapie

Bernard Lambert (France)



Introduction

Depuis près de 100 000 ans, *Homo sapiens* a appris à se défendre des agressions extérieures pour survivre grâce à l'inflammation et à son système immunitaire. À notre époque l'inflammation amie, protectrice et limitée, est devenue trop souvent inflammation ennemie, destructrice et généralisée (Figure 1).

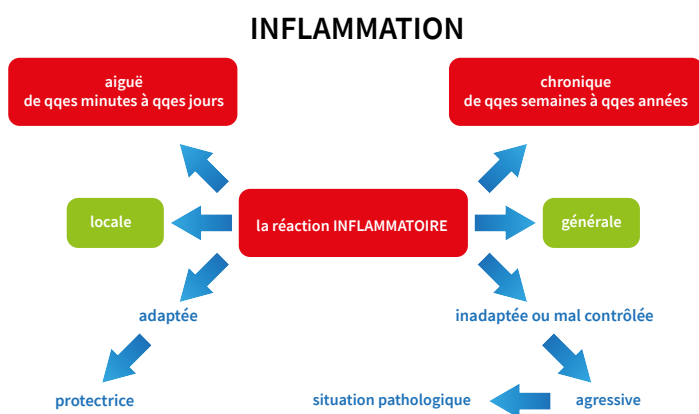


Figure 1 : Développement de la réaction inflammatoire.

Comment en sommes-nous arrivés là ? À la fois par un manque d'adaptation à nos conditions environnementales de plus en plus délétères (pollution, pesticides, biocides divers, qualité alimentaire décroissante) et notre incapacité à réguler efficacement notre immunité (polyvaccinations, antibiothérapies multiples, médicaments immunosuppresseurs, etc.).

Revoyons ensemble les mécanismes de mise en jeu de l'inflammation.

La réaction inflammatoire

1. Phase d'initiation vasculaire :

Elle débute avec des symptômes locaux : rougeur, douleur, tumeur, chaleur correspondant à une vasodilatation et une augmentation du débit sanguin local ainsi qu'à une augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'exsudation plasmatique amenant un infiltrat cellulaire. Elle est pareillement liée à des symptômes généraux tels que fièvre, asthénie et/ou anorexie et amaigrissement si cela dure.

2. Phase d'amplification par les effecteurs cellulaires :

Elle se caractérise par un effet vaso-actif dû à la dégranulation des amines vaso-actives histamine et sérotonine, et par un effet chimiotactique médié par les médiateurs lipidiques leucotriènes (voie des LOX), prostaglandines (voie des COX) et PAF (*Platelet activating factor*).

Les cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL1-beta et IL-6) vont contribuer alors au recrutement de cellules pro-inflammatoires et au recrutement de la cascade des kinases (NKkappaB). La production de radicaux libres en résultant a un effet bactéricide positif mais délétère sur les membranes cellulaires (OH⁻ et NO⁻) et les acides nucléiques.

3. Phase de résolution par les gluco-corticoïdes :

Elle va limiter dans le temps la réaction inflammatoire par bio-feedback : synthèse d'anti-protéases, cytokines anti-inflammatoires (TGF-beta, IL-10), anti-médiateurs lipidiques, anti-radicaux libres (GSH), etc. et favoriser le remodelage et les réparations tissulaires via les macrophages et fibroblastes, facteurs de croissance, la néo-vascularisation et l'équilibre entre dégradation et synthèse des protéines matricielles (Figure 2).

Les cytokines contrôlent la réponse inflammatoire

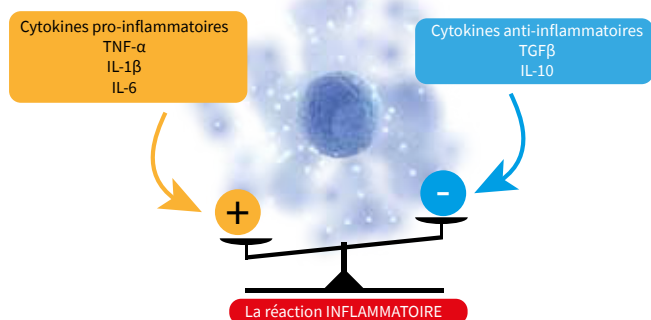


Figure 2 : Rôle des médiateurs immunitaires dans la réaction inflammatoire.

Lorsque ces 3 phases se succèdent de façon physiologique et limitée il y a retour à l'homéostasie. Malheureusement il n'est pas toujours ainsi et de nombreux facteurs vont toucher tant l'immunité innée qu'adaptative et pérenniser l'inflammation sur un mode chronique et à localisations multiples.

Facteurs d'inflammation chronique

Leaky-gut syndrome :

La rupture de notre barrière intestinale est très fréquente. Malgré sa capacité de réparation, celle-ci est constamment agressée par les nombreux additifs alimentaires (gluten de blés mutés à 21 paires de chromosomes, produits laitiers

industriels avec antibiotiques et hormones de synthèse, perturbateurs endocriniens pesticides sur fruits et légumes qui poussent hors sol, etc.). Néanmoins le stress reste la principale cause de dysfonctions digestives et de dysbiose.

L'entrée par effraction d'aliments incomplètement digérés à travers la barrière intestinale, de pathogènes, de toxines ou d'antigènes, va alerter le système de protection, notre immunité innée, en mobilisant les kinases et activant le NFkappaB, et ainsi faciliter la production de cytokines pro-inflammatoires (Figure 3).

Déséquilibre des acides gras :

Le rapport oméga 6/oméga 3 va conditionner l'intensité de la réaction inflammatoire (Figure 4). Les régimes alimentaires ancestraux nous donnaient un rapport de 5 (ce qui est encore le cas au Japon), mais les pays dits développés sont autour de 20, et les USA près de 50.

Il est donc judicieux, dans les pathologies chroniques, de faire un bilan sérique des acides gras érythrocytaires pour analyser ces rapports. Sur le plan alimentaire on réduira les acides gras saturés pro-inflammatoires des viandes, des oeufs et des produits laitiers et on augmentera les huiles avec des oméga 3 (colza, noix, sésame, lin, cameline) et l'EPA/DHA des poissons au moins 3 fois par semaine.

Insuffisance de détoxication hépatique :

Nous sommes assez performants sur la phase 1 de détoxication grâce au CYP-450, mais l'alimentation moderne trop pauvre en fruits et légumes ne nous fournit pas assez de nutriments de phase 2. Aussi des réactifs intermédiaires très toxiques vont agresser nos cellules d'autant plus si la méthylation est insuffisante (transformation des composés toxiques liposolubles en hydrosolubles pour être éliminés par le rein).

Le dosage de l'homocystéine, entre autres, est un bon marqueur de notre capacité de détoxication hépatique.

Résistance à l'insuline :

L'alimentation à indices glycémiques élevés des jeunes générations est facteur d'hyperinsulinémie. Or l'insuline active le NFkappaB et donc le TNF-alpha et l'IL-6 pro-inflammatoires. Le NFkappaB va médier la résistance à l'insuline et être un facteur d'obésité puis de diabète de type 2. Le stress glyqué est aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique.

Le stress oxydatif :

L'inflammation produit des radicaux libres, mais nos antioxydants naturels (SOD et GSH) sont en principe suffisants. Toutefois les métaux lourds (aluminium et mercure des vac-

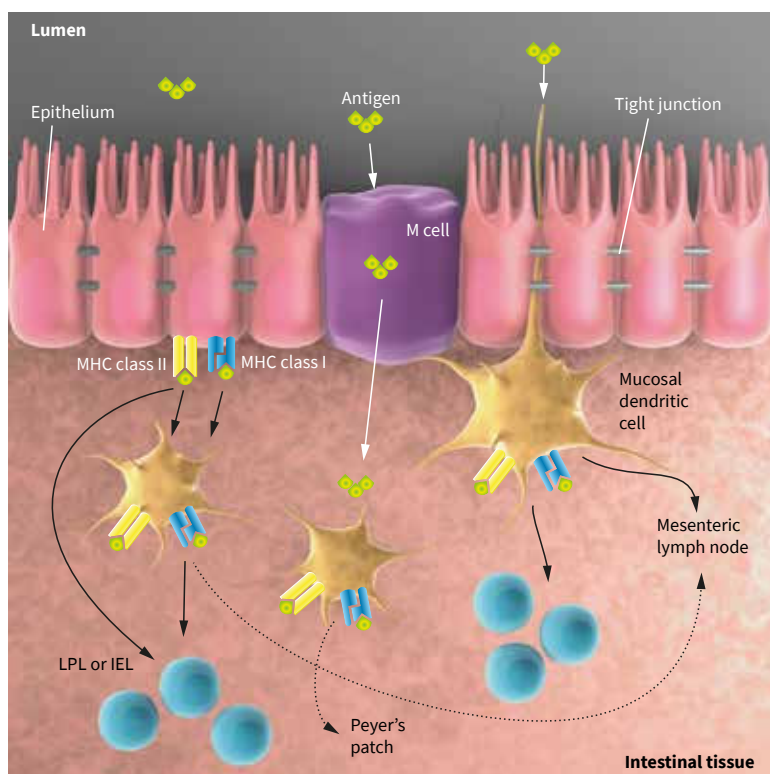


Figure 3 : Détection des antigènes provenant de la diète au niveau de la muqueuse intestinale.

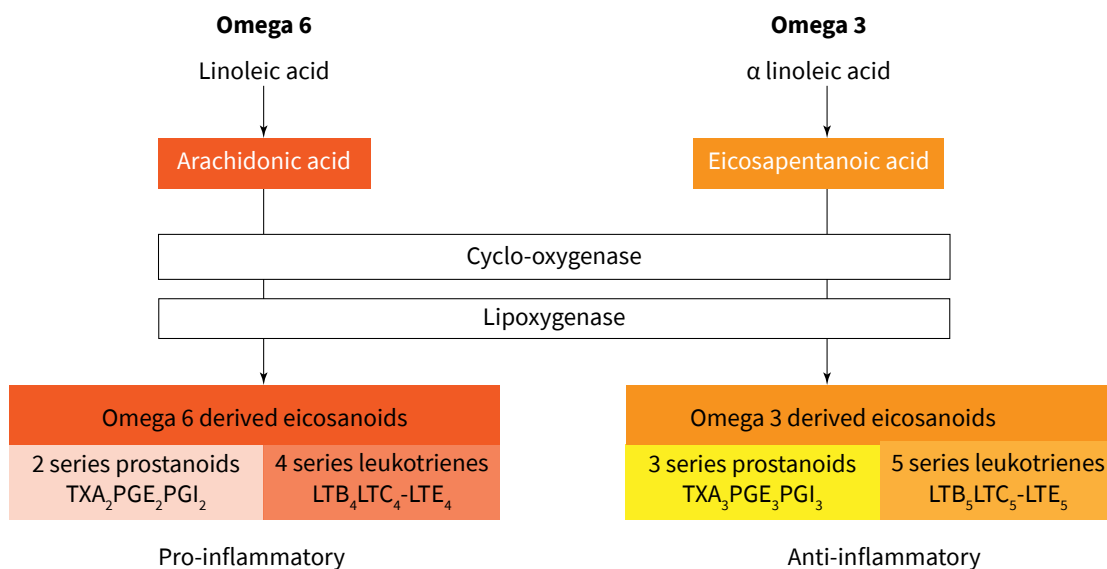


Figure 4 : L'intensité de la réaction inflammatoire est contrôlée par les prostaglandines et les leucotriènes

cins multiples ; argent et mercure des amalgames dentaires) vont venir se fixer sur les pompes à protons de nos mitochondries et en altérer gravement le fonctionnement. Ils vont démultiplier les radicaux libres et empêcher nos antioxydants d'agir. Les antioxydants des fruits et légumes seront à renforcer et en particulier l'acide alpha-lipoïque des crucifères.

L'insuffisance de vitamine D :

L'insuffisance d'exposition au soleil des métiers sédentaires modernes ne favorise pas sa synthèse, ni l'insuffisance de consommation de poisson. La vitamine D a un rôle modérateur du TH17 impliqué dans l'auto-immunité ainsi que du TH2 impliqué dans les états allergiques.

Les niveaux très bas de vitamine D se rencontrent dans les *leaky-gut* où elle est surconsommée en raison de l'inflammation intestinale de bas grade mais constante. Il faudra veiller à la maintenir au-dessus de 50 ng/ml pour un effet immuno-régulateur.

Les bilans biologiques

Quels outils biologiques pouvons-nous utiliser aujourd'hui pour évaluer l'inflammation ?

Le statut protéique :

L'électrophorèse est rarement signifiante dans les inflammations de bas grade. Le profil protéique est alors plus judicieux. La CRP ultra-sensible répond à la phase aiguë de la mobilisation immunitaire. Même une réponse faible (CRP à 3mg/l) si elle est associée à un orosomucoïde et une haptoglobine positifs signent une inflammation chronique.

D'autre part, le dosage des IgM, IgG et IgA peut orienter le diagnostic.

Le typage lymphocytaire :

Il va nous permettre de mesurer l'adaptabilité de notre système immunitaire. On retiendra 5 critères positionnels : T4, T8, T8c/T8s, T4v/T4n, RsIl-2 (Figure 5).

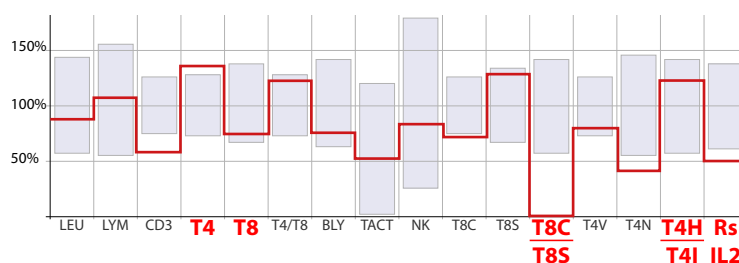


Figure 5 : Exemple de typage lymphocytaire. En rouge, les 5 critères qui permettront l'évaluation de l'adaptabilité ou non adaptabilité du système immunitaire.

- ▶ Si un seul (ou plusieurs) des critères est en-dessous de la zone des percentiles la réponse immunitaire est non adaptée par défaut. Il faudra soutenir le système immunitaire, de 9 à 12 mois.
- ▶ Si un seul (ou plusieurs) des critères est au-dessus de la zone des percentiles, et aucun en-dessous, la réponse immunitaire est non adaptée par excès. Il faudra modérer le système immunitaire sur 3 mois puis soutenir 9 à 12 mois.

Les sérologies :

Ce que l'on appelle aujourd'hui les infections froides sont à rechercher si on a des T8act. élevés, un rapport élevé T8c/T8s



et un RsIL-2 élevé. Une réactivation d'une infection ancienne est vraisemblable dans ces cas. On recherchera : Herpes simplex 1 et 2, virus Varicelle-zona, *Chlamydia*, virus de l'Epstein-Barr (EBV) et cytomégalo virus (CMV) en priorité. Parfois il faudra aussi tester les hépatites B et C, le parvovirus B19, les infections par virus coxsackies, *Bartonella*, toxoplasmoses, et ne pas oublier *Borrelia* avec un test Western-Blott.

Le mimétisme moléculaire :

En fonction de nos gènes de prédisposition, la réactivation d'un virus qui possède les mêmes antigènes que les molécules MHC va pouvoir déclencher par biomimétisme une auto-immunité. Les tissus agressés par nos anticorps seront liés au virus et à notre système HLA. Voici quelques exemples :

- HLA DR2/DR3 et EBV : Lupus
- HLA DR3 et *Chlamydia* : Gougerot Sjögren
- HLA DR4 et EBV, CMV : Polyarthrite rhumatoïde (PR)
- HLA B27 et EBV, *Chlamydia*, *Yersinia*, *Borrelia*, *Campylobacter* : Spondylarthrite ankylosante (SPA)
- HLA DR2/DR4 et EBV, *Bartonella*, *Borrelia* : Lyme
- HLA DQ6/DR15 et Hépatite B : Sclérose en plaques (SEP)
- HLA DQ2/DQ8 et coxsackie A/ B, echovirus, rubella : Diabète de type 1

Maîtriser l'inflammation grâce à la micro-immunothérapie

Les formules de micro-immunothérapie comprennent des *low* et *ultra-low doses* de médiateurs immunitaires pour réguler les actions de ces médiateurs dans la réponse immunitaire.

Pour la prise en charge des états inflammatoires chroniques, nous retrouvons, en micro-immunothérapie, deux formules principales :

La formule ARTH :

De par sa structure et sa composition, la **formule ARTH** vise une action thérapeutique sur les médiateurs pro-inflammatoires et les cellules immunitaires impliquées dans les différentes phases de l'inflammation (Reig, L. 2014) :

- **IL-1beta et TNF-alpha** : Cytokines responsables de l'induction de l'inflammation, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la dégradation de la matrice extracellulaire.
- **IL-2** : Responsable de la migration et infiltration tissulaire de cellules mononucléaires pro-inflammatoires et de la douleur.
- **SNA HLA-1** : Dans les maladies inflammatoires chroniques telles que l'ostéoarthrite, le HLA-1 se trouve sou-

vent surexprimé.

- **SNA HLA-2** : Dans les maladies inflammatoires chroniques telles que l'ostéoarthrite, le HLA-2 se trouve souvent surexprimé.
- **SNA ARTH** : Son objectif est de diminuer la surexpression de médiateurs pro-inflammatoires.

La formule ARTH peut être utilisée dans les poussées aiguës à raison de 1 à 3 gélules par jour.

La formule INFLAM :

De par sa structure et sa composition, la **formule INFLAM** vise une action sur la cascade des événements inflammatoires et particulièrement sur les processus pathologiques chroniques (Reig, L. 2017) (Figure 6) :

- **IL-1, TNF-alpha, PGE2, RANTES** : Médiateurs de caractère pro-inflammatoire, impliqués dans le stress oxydatif. Certains jouent un rôle important sur la production endogène de cortisol et l'axe HPA, peuvent favoriser l'insulino-résistance et les dysfonctions endothéliales.
- **CNTF** : Cytokine pléiotropique appartenant à la famille de l'IL-6, qui possède des effets neuroprotecteurs, participe à la synthèse d'autres facteurs de croissance et à la régulation de l'hématopoïèse, entre autres.
- **LIF** : Module la leptine qui stimule des cytokines pro-inflammatoires de type TH1 et module l'activation des macrophages.
- **IL2, IL4, IL6, IL13** : Modulent le recrutement lymphocytaire.
- **ONCOSTATINE M** : Possède des fonctions pro et anti-inflammatoires.
- **TGFbeta** : Favorise les T régulateurs, l'activité chondrocytaire et contrecarre la fibrose.
- **IL10** : Cytokine la plus anti-inflammatoire.
- **IL1Ra** : Inhibiteur antagoniste de l'IL1-alpha et l'IL1-beta.

La formule INFLAM peut être utilisée dans des cas d'inflammation systémique subaiguë et chronique à raison d'1 gélule par jour, jusqu'à amélioration clinique et biologique.

Cas cliniques

Cas n°1

Chrystelle, 51 ans, souffre de douleurs sacro-iliaques et lombaires. Son médecin la met en 2016 sous antalgiques et anti-inflammatoires. Les nombreuses séances de kinésithérapie sont inefficaces.

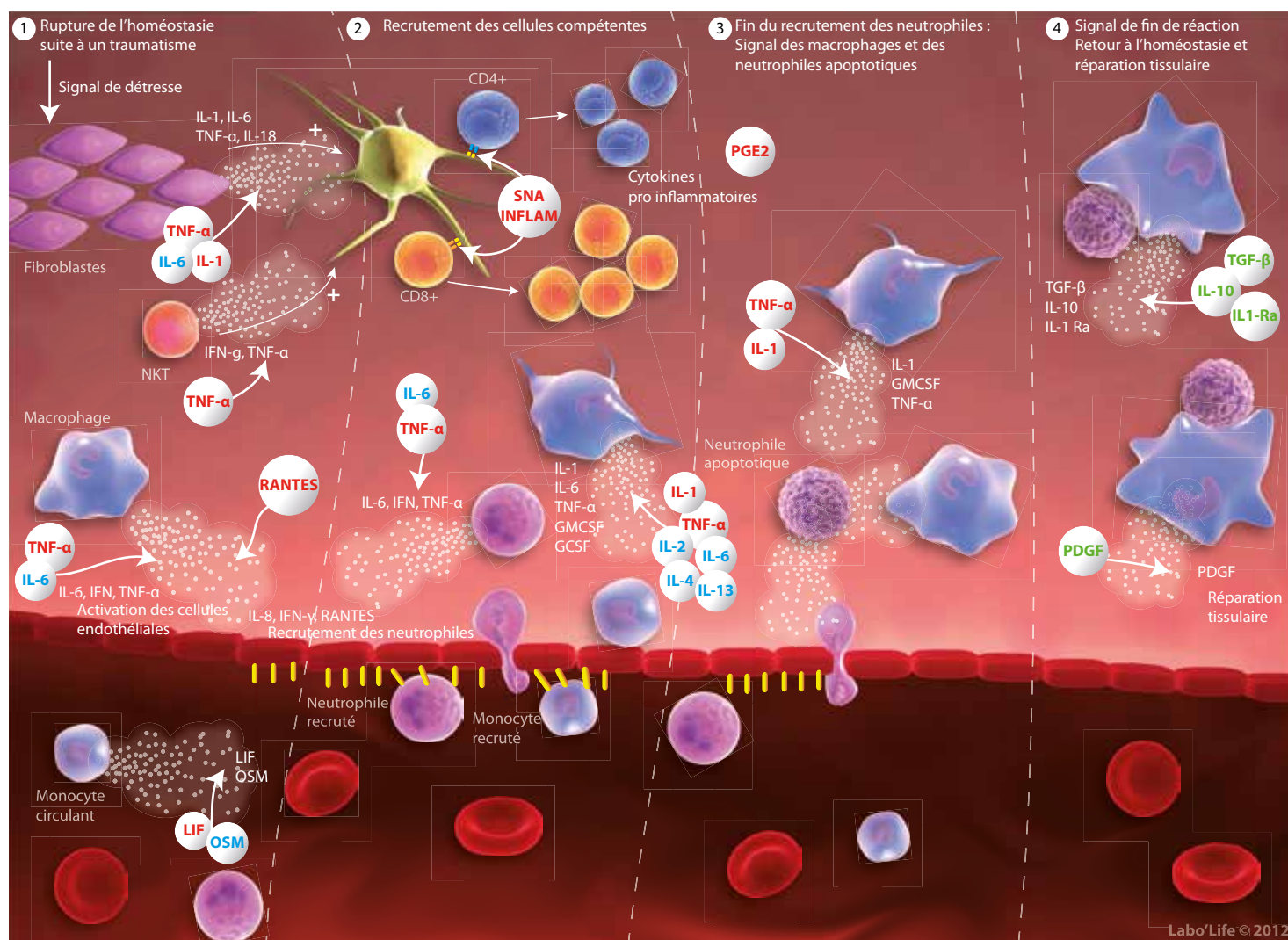


Figure 6 : Schématisation du mode d'action de la formule INFLAM.

En janvier 2017, le bilan HLA donne un résultat positif pour le HLA-B27 et la radio accrédite une spondylarthrite ankylosante. Le traitement par AINS Voltarène 2 par jour + Inipomp restant inefficace, le rhumatologue propose un anti-TNF-alpha Humira, qu'elle refuse.

En mai 2017 elle est prise en charge à mon cabinet :

- Mise en place d'une diététique sans gluten et sans caséine, réparation de la barrière intestinale (Glutamine + flore probiotique). Je donne aussi de l'acide alpha-lipoïque et de la phytothérapie.
- De même, j'introduis dans la stratégie thérapeutique un traitement de micro-immunothérapie : **formule INFLAM** 1 gélule par jour pendant 2 mois (au bout d'1 mois réduction à 1 Voltaren par jour). Le gain sur douleurs est de 80% en fin juillet.

En juin je réalise un typage lymphocytaire et des sérologies :

- Les lymphocytes T4 et T8 sont bas ; le rapport T8c/T8s

est haut mais avec les taux de T8c et T8s bas ; le rapport T4v/T4n est bas et le RsIL-2 haut, donc le typage est non adapté par défaut.

- Les résultats de la sérologie sont : Chlamydiae négatif et EBV IgG anti-EBNA et IgG anti-VCA positifs (taux résiduels à 50u) signant, avec le RsIL2, haut une réactivation virale.

En août/septembre je mets en place un traitement de fond de soutien immunitaire, tenant compte des résultats du typage et de la sérologie : **formule EID** en alternant avec la **formule EBV**. À raison d'1 gélule par jour en les alternant 1 jour sur 2.

Le bilan du mois d'octobre montre un meilleur état général et moral de la patiente, peu de douleurs mais elle prend le Voltarène 2 fois par semaine (arrêt trop précoce de la **formule INFLAM**). Je lui conseille de poursuivre les **formules EID/EBV** encore 4 mois. La diététique basses protéines est renforcée.

En 2018 son état est stabilisé.



Cas n°2

Serge, 61 ans, souffre de polyarthralgies/tendinopathies depuis plusieurs années, en alternant des traitements antalgiques et anti-inflammatoires sans grand succès.

Les résultats des tests biologiques montrent : Latex/Waaler-rose négatif et HLA B27 négatif. Les VS 30mm/h et CRP 3mg/l sont peu significatifs.

En mars 2017 il est pris en charge au cabinet. Les mesures mises en place sont :

- Une diététique sans gluten et sans caséine, réfection de la barrière intestinale et régime basses protéines.
- Drainage foie/rein en phytothérapie : curcuma, glycyrrhizza, ribes, berberis.

En avril le typage lymphocytaire révèle les 5 critères au-dessus donc un bilan non adapté par excès. La sérologie EBV montre des IgG anti-VCA 10 fois la norme.

Je conseille un traitement de micro-immunothérapie : **formules INFLAM** 1 gélule le matin et **EAI**, conseillée dans des cas d'hyperreactivité immunitaire, 1 gélule le soir le 1^{er} mois et on alterne 1 jour sur 2 le mois suivant. Les 4 mois suivants les **formules EAI/XFS** en alternance 1 jour sur 2 pour recentrer les défenses sur l'EBV.

En octobre la fonctionnalité articulaire est retrouvée et les douleurs du patient ont diminué de 90%. Je conseille les mesures suivantes pour la reconstruction tissulaire : cartilage de raie + collagène de poisson+ vitamine D naturelle.

Malgré sa stabilisation en 2018, je lui recommande la **formule EID** 1 gélule par jour, 10 jours par mois, sur 3 mois, pour consolider son homéostasie.

En conclusion

Devant toute pathologie inflammatoire chronique, il faut garder à l'esprit qu'il existe des perturbations de l'immunité innée et donc rechercher les facteurs de causalité déjà évoqués : *leaky-gut*, équilibre omega6/omega3, insuffisance de détoxification hépatique, stress oxydatif et stress glyqué, insuffisance de vitamine D ; et les corriger.

Les perturbations de l'immunité acquise seront mises en évidence par le typage lymphocytaire (ce dernier pouvant être en hyper-réactivité ou en hypo-réactivité) et les sérologies recherchées pour mettre en évidence un mimétisme moléculaire avec notre système HLA.

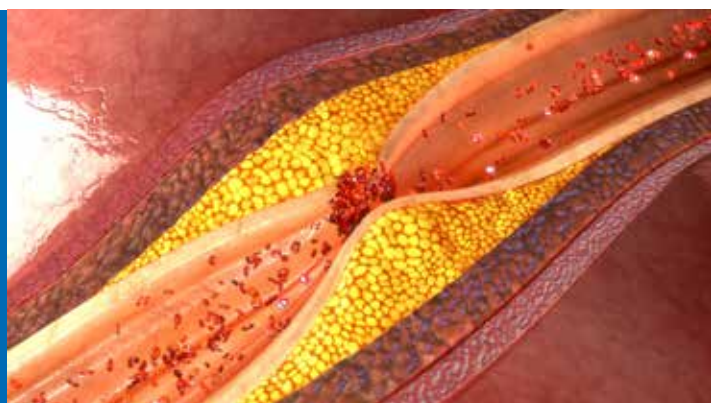
Le traitement par **micro-immunothérapie** visera à auto-équilibrer notre système immunitaire garant d'une homéostasie stable dans le temps.

Bibliographie

1. Reig, L. Immunité, inflammation et micro-immunothérapie. Document de l'Institut 3IDI. 2014.
2. Reig, L. Chronic inflammation and micro-immunotherapy. Document de l'Institut 3IDI. 2017

Le rôle de l'inflammation dans l'athérosclérose

Karine Bernard (Suisse)



Introduction

L'implication des cellules immunitaires dans la pathogenèse de l'athérosclérose est loin d'être un concept nouveau : en 1856, Virchow avait en effet déjà proposé cette idée (Methé and Weis, 2007). Les premières études intéressantes suggérant le rôle des mécanismes immunitaires dans le développement de l'athérosclérose apparaissent dans les années 1980 mais resteront largement ignorées.

Au cours des 20 dernières années, de nouvelles approches dans l'étude des causes de l'athérosclérose ont commencé à apparaître. La réunion de la Société européenne sur l'athérosclérose, qui s'est tenue en 2001 à Genève, a été particulièrement importante. Plus de 200 participants se sont concentrés sur de nouvelles données suggérant fortement que les processus athérosclérotiques sont principalement causés par des mécanismes immunitaires ; en minimisant le rôle des facteurs de risque traditionnels tels que le tabagisme ou le diabète de type II. Les données ont montré qu'environ 40% des personnes atteintes d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral n'avaient jamais été exposées à ces facteurs de risque.

D'autre part, il a été montré que l'athérogenèse est accélérée par des problèmes immunopathologiques tels que le lupus érythémateux disséminé, le syndrome des anti-phospholipides, la polyarthrite rhumatoïde et la vascularite. La réunion a conclu que **les mécanismes immunitaires et les processus inflammatoires sont directement impliqués** dans la formation des plaques athérosclérotiques et qu'il est « *grand temps de réfléchir à de nouvelles propriétés immunomodulatrices dans la prévention et le traitement de l'athérosclérose* ».

L'athérosclérose, une maladie inflammatoire chronique

Il est maintenant clairement établi que l'athérosclérose et l'hypertension sont des maladies vasculaires inflammatoires

chroniques dans lesquelles la cellule endothéliale et le système immunitaire jouent un rôle clé.

L'inflammation vasculaire est initiée par le LDL oxydé. L'activation des cellules endothéliales par le LDL oxydé, conduit à l'expression de molécules d'adhésion telles que les E-sélectine et VCAM-1 sur la surface endothéliale de l'artère. Les molécules d'adhésion agissent en synergie avec des chimiokines telles que CCL2, CCL5, CXCL10 et CX3CL1 pour attirer les monocytes dans l'intima.

Ensuite, dans l'intima, les monocytes sont stimulés par le facteur de stimulation M-CSF de macrophages, produit par les cellules endothéliales activées, pour se différencier en macrophages ; processus qui est nécessaire pour le développement de l'athérosclérose. Les macrophages régulent à la hausse leurs récepteurs « *scavengers* » qui peuvent alors absorber le LDL oxydé. L'accumulation de cholestérol qui s'ensuit finit par transformer ces macrophages en cellules spumeuses caractéristiques de la lésion athérosclérotique (Libby, *et al.*, 2011). Ces cellules riches en lipides sécrètent de multiples médiateurs pro-inflammatoires, produisent des radicaux libres et recrutent des cellules de l'immunité innée (monocytes et macrophages) et de l'immunité adaptative (cellules T) qui facilitent ensuite le développement de la plaque d'athérome. Parmi les sous-populations de cellules T, environ 20% du total des cellules présentes dans l'épaulement et la chape fibreuse de la plaque d'athérosclérose sont des cellules TCD4+. Dans les parties périphériques de la plaque se trouvent aussi des cellules TCD8+. Par contre, quasiment aucun neutrophile n'a été détecté dans la plaque, indiquant que l'inflammation à ce niveau évolue dans un contexte chronique et stable. (Cochain, 2010)

Le dysfonctionnement des lysosomes est aussi un événement clé dans la maladie athéroscléreuse au stade avancé. Lorsque les lésions graisseuses se transforment en plaques instables,



une accumulation substantielle de cholestérol estérifié, de leurs dérivés oxydés et de cholestérol libre se produit dans les lysosomes en raison d'une hydrolyse et d'une clairance inadéquate. La dysfonction des lysosomes est irréversible et se caractérise par une inhibition de l'activité de la lipase acide lisosomale et de la cathepsine. Les lysosomes dysfonctionnels se rompent, libérant des cathepsines, des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'autres molécules dans le cytoplasme. Ceux-ci activent l'inflammasome, conduisant à la maturation et à la libération de l'IL-1 β .

L'IL-1 β joue un rôle fondamental dans l'établissement et la conduite de la pathogenèse de l'athérosclérose. Elle stimule les monocytes et les macrophages ainsi que les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses à sécréter des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires (Libby, 2017). Les chimiokines induites par l'IL-1 attirent les phagocytes sur la plaque d'athérome. L'IL-18, produit de l'activation de l'inflammasome, peut jouer un rôle crucial dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose (Coll, O'Neil, Schroder, 2016). Il a été démontré que les taux d'IL-18 provoquent une inflammation vasculaire et augmentent l'instabilité des plaques athérosclérotiques.

Les lipides, les lipoprotéines et l'apoB100 subissent des modifications considérables à la suite du dommage oxydatif généré par les radicaux libres, ce qui les rend profondément immunogènes. Les molécules oxydées ont une apparence ou une conformation modifiée en raison de l'exposition de fragments distincts connus sous le nom d'épitopes spécifiques à l'oxydation. Ces épitopes modifiés agissent comme des structures moléculaires associées aux dangers (DAMP) et sont donc reconnues par les récepteurs de reconnaissance des structures hôtes (PRR), de la même manière que les profils moléculaires associés aux profils bactériens (PAMP) sont reconnus par les TLR (Miller et al., 2011).

Le développement de l'athérosclérose semble être fortement dépendant du profil inflammatoire lié aux cellules T à l'intérieur de la paroi artérielle. Une activité Th1 augmentée, et insuffisamment contrôlée par les mécanismes régulateurs, est associée à l'instabilité de la plaque et à la survenue d'événements athérothrombotiques.

L'immunité athéroprotectrice

Au cours de ces dix dernières années, le rôle de sous-types de cellules T aux caractéristiques protectrices a été mis en évidence. On a rapporté, en particulier, un rôle athéroprotecteur des cellules T régulatrices : ces cellules agissent notamment via deux cytokines anti-inflammatoires et anti-athérogènes,

l'IL-10 et le TGF- β (Mor et al., 2007 ; Ait-Oufella, et al., 2006). L'immunité athéroprotectrice opère également par le versant humoral : de hautes concentrations d'IgG, dirigées contre les LDL oxydées, et d'IgM naturelles anti-phosphocholine sont associées à l'athéroprotection.

Protéine C-réactive, marqueur inflammatoire des épisodes coronariens

La Protéine C-réactive (CRP) est un marqueur physiologique des processus inflammatoires. Elle est produite rapidement par le foie en réponse à l'IL-6 et son dosage plasmatique permet de diagnostiquer l'état inflammatoire. Plus le taux de C-réactive est élevé, plus les risques d'accidents de santé sont élevés. La CRP contribue au développement et à la progression de l'athérosclérose et de la thrombose par plusieurs mécanismes induisant une dysfonction endothéliale, le recrutement des leucocytes au niveau des lésions athérosclérotiques et la formation de thrombus par activation et agrégation plaquettaire. Elle participe même à la transcytose des LDL à travers le mur endothélial (Bian et al., 2014). La CRP est donc un témoin de l'inflammation du mur endothélial. (Badimon *et al.*, 2018).

Contrôler l'inflammation dans l'athérosclérose

Pour contrôler l'inflammation, la **formule INFLAM** pourra être utilisée en association avec des approches micronutritionnelles (vit D, Zinc, Vit A, Oméga-3 pour favoriser la voie des résolvines, curcuma) ou phytothérapeutiques (cassis, reine des prés, saule, houblon) à visée anti-inflammatoire.

Bibliographie

1. Ait-Oufella H., et al. (2006). Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med.* 12(2):178-80.
2. Badimon, L., Peña, E., Arderiu, G., Padro, T., Slevin, M., Vilahur, G., and Chiva-Blanch, G. (2018). C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front. Immunol.* 9, 430.
3. Bian, F. et al. (2014). C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 171(10):2671-2684.
4. Cochain, C. (2010). La découverte du rôle de l'immunité cellulaire dans l'athérosclérose. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 22, n° 3 : 166-8
5. Coll R.C., O'Neill L.A.J., Schroder K. (2016). Questions and controversies in innate immune research: what is the physiological role of NLRP3? *Cell Death Discovery* 2, 16019
6. Libby, P. (2017). Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 2278–2289.
7. Libby, P., Ridker, P.M., and Hansson, G.K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473, 317–325.
8. Methe, H., and Weis, M. (2007). Atherogenesis and inflammation—was Virchow right? *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 22, 1823–1827.
9. Miller, Y.I., Choi, S.-H., Wiesner, P., Fang, L., Harkewicz, R., Hartvigsen, K., Boullier, A., Gonen, A., Diehl, C.J., Que, X., et al. (2011). Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ. Res.* 108, 235–248.
10. Mor, A. et al. (2007). Role of naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27(4):893-900.

La maladie de Crohn

Extrait de l'article « Morbus Crohn » de **Wolfgang Spiller** (Allemagne) publié dans le n°8 de la revue Fokus de MeGeMIT (Association Germanophone de Micro-immunothérapie)



Introduction

La **maladie de Crohn** est une **maladie inflammatoire intestinale** qui survient généralement avant l'âge de 35 ans et dont l'incidence est de l'ordre d'entre 3-15 pour 100 000 habitants.

Les patients souffrent d'**épisodes inflammatoires sévères**, le plus souvent au niveau de l'**iléon**, mais pouvant s'étendre jusqu'au **rectum**. La maladie est caractérisée par une inflammation chronique de la **sous-muqueuse et de la muqueuse de l'intestin**. Des **lésions granulomateuses** se développent et entraînent une **réduction fonctionnelle de la surface de résorption**. L'**absorption d'acides biliaires** en est **affectée** et la **résorption de vitamine B12** apparaît souvent **perturbée**. Petit à petit, des pertes sanguines entraînent l'anémie pernicieuse du patient, tandis que des diarrhées fréquentes entraînent sa déshydratation et des pertes électrolytiques importantes.

Causes

L'étiologie de la maladie de Crohn semble découler d'une réaction immunitaire exagérée, dirigée vers la flore intestinale, et déterminée génétiquement¹.

D'après le **docteur Rüffer** et le **docteur Beckmann**, les inflammations chroniques entraînent une **augmentation de la porosité intestinale**, ouvrant ainsi une **voie d'accès non contrôlée** aux antigènes. On détecte souvent des taux d'anticorps sériques élevés contre les *Yersinia enterocolitica* (sérotypes O:3/O:9), *Bacteroides fragilis*, ainsi que les *Klebsiella pneumoniae*².

De même, l'analyse génétique des patients atteints de la maladie de Crohn et de leurs familles a permis la détection du **gène de risque CARD15**. Ce dernier est principalement exprimé par les monocytes, les cellules dendritiques et les cellules de Paneth de l'intestin grêle. **CARD15** est un récepteur intracellulaire et sa stimulation provoque l'**activation du facteur de transcription NF-kB** et des **gènes** codant pour des cytokines pro-inflammatoires.

Ainsi, la conjugaison de défauts dans le système immunitaire inné et dans la régulation de la réponse inflammatoire serait à l'origine des symptômes de la maladie de Crohn. Elle serait renforcée par la sélection de souches pathogènes, et favorisée par un défaut de la production de CXCL8 (interleukine 8), la présence d'une forme mutée non fonctionnelle du gène CARD15 et une altération du nombre de neutrophiles.

Sur la base de nos expériences et analyses, nous avons défini les éléments suivants comme **causes** potentielles de la **maladie de Crohn** :

- Prédisposition génétique augmentée par les allèles HLA B15, B17, B27, DR1, DR4, DR7
- Infection persistante par des agents infectieux viraux et bactériens
- Blocage du récepteur de la vitamine D
- Malnutrition
- Défaut des *Tight Junctions* (jonctions serrées)

Burrill B. Crohn, lui-même, soutenait que la maladie était déclenchée par des bactéries intracellulaires et des virus.³ Nous



savons désormais qu'il avait raison, grâce aux découvertes scientifiques de Marshall, Wirostko, etc.

Infection persistante et blocage du récepteur de la vitamine D

Il est de plus en plus évident que la plupart des maladies possèdent une étiologie multifactorielle. En effet, il semble que nous ayons plutôt affaire, tout au long de la vie du patient, au **cumul de différentes altérations et infections par des agents pathogènes** venant sensiblement perturber les **processus immunologiques**, au point de provoquer, par exemple, l'apparition de **maladies auto-immunes**.

Les agents pathogènes, tels que les bactéries, les virus, les parasites et les levures, survivent grâce à l'établissement d'une relation symbiotique mutuellement bénéfique avec l'autre partie.

Les **virus**, cependant, tout comme un certain nombre de bactéries, peuvent se « fixer » dans l'organisme ; l'hôte infecté, sa population, voire toute son espèce, sont ensuite dans l'incapacité de s'en débarrasser. Ces « résidents » tenaces sont des **agents pathogènes persistants**. L'existence d'une telle relation à long terme engendre des répercussions importantes sur les agents pathogènes et l'hôte.

Pour la survie de l'hôte, cette infection persistante exige qu'il soit en mesure de tolérer la présence permanente de l'agent pathogène dans son organisme.

En cas d'infection « agressive », comme celle induite par une infection au virus Ebola, l'hôte perd généralement la vie. En cas de **coévolution à long terme du virus et de l'hôte, des infections chroniques, allergies, maladies auto-immunes** et des **cancers** peuvent survenir.

Dans le cas de la maladie de Crohn, des bactéries (pathogènes de forme L), ainsi que des virus, infectent les macrophages et retardent, comme le confirment des expériences sur les chlamydias, la mort des cellules immunes. Dans la mesure où ces microorganismes se situent au niveau intracellulaire, ils ne sont pas détectés par le système immunitaire.

Pour neutraliser les mécanismes **antibactériens endogènes** produits par les macrophages, ces bactéries et ces virus produisent des **protéines** présentant une grande similitude avec certaines **substances organiques du corps**. Parmi elles, on reconnaît, entre autres, la capnine ou la protéine virale EBNA-3.

Agents pathogènes bactériens des maladies auto-immunes intestinales :

- Chlamydias
- Mycobactéries
- Mycoplasmes
- Coxiella

Agents pathogènes viraux des maladies auto-immunes intestinales :

- Herpèsvirus
- Virus de l'hépatite
- Rotavirus
- Virus de la poliomyélite
- Virus de la rougeole

En accord avec les investigations du Prof. Trevor Marshall, la **capnine** et l'**EBNA-3** s'attachent au **récepteur de la vitamine D**, et neutralisent la production de bactéricides endogènes. Le récepteur de la vitamine D perd alors sa fonction, et provoque aussi, par son blocage, une **dégradation de la transcription du récepteur Toll-like 2 (TLR-2)**⁴⁻⁶. Le TLR-2 détecte, entre autres, les chlamydias et les mycobactéries, permettant la libération de la **cathélicidine** en vue de la destruction des agents pathogènes. Suite au blocage du récepteur de la vitamine D, la production de cette substance est donc réduite.

Comment réagit le système immunitaire ?

Le système immunitaire réagit aux infections virales et bactériennes par l'**initiation d'une réponse immunitaire de type TH1** (formation de cytokines de type TH1). Les cellules TH1 libèrent les cytokines telles que l'**interféron gamma (IFN-γ)**, le **facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α)** et l'**interleukine 2 (IL-2)**. L'IFN-γ active les macrophages, inhibe les cellules B et prévient ainsi une réponse TH2. Dans le cas de la **maladie de Crohn**, il existe souvent un déséquilibre favorisant la **production de cellules Th1**. La présence d'un excédent de cellules Th1 encourage un état d'inflammation chronique.

En outre, les macrophages intensifient la conversion de la forme **25-OHD** en **1,25-OHD**, forme active de la vitamine D. La **1,25-OHD** est ainsi produite de façon paracrine (en complément de la **1,25-OHD** produite par les reins). C'est la raison pour laquelle, en cas de maladies auto-immunes et d'inflammations chroniques, la **concentration sanguine de 1,25-OHD augmente**. Sous l'effet de l'IFN-γ, la conversion de **25-OHD** en **1,25-OHD** peut être multipliée jusqu'à 30 fois. Cette réponse immunitaire a déjà été confirmée « *in vitro* »⁷. Même bloqué, le récepteur de la vitamine D influence tout de même sur la formation de **1,25-OHD** à partir de **25-OHD**.

La **1,25-OHD** augmente de manière incontrôlée. En effet, en phase d'inflammation, la fabrication de bactéricides endogènes, tels que des β -défensines et de la calcéthidine, est stimulée. Une concentration excessive de **1,25-OHD** peut perturber la production de **25-OHD** dans le foie, entraînant une « fausse carence en vitamine D ». L'administration de vitamine D aux patients en phase de réponse immunitaire Th1 serait alors dangereuse, dans la mesure où le processus d'inflammation en serait « avivé ».

Malnutrition

Une étude menée en 1981 par le docteur Brand démontre une **réduction des symptômes** chez **80 % des patients examinés** dans un délai de 18 mois suivant l'introduction d'un **régime sans sucre**. En 1979-1980, Mayberry, Silkoff et Thornton avaient déjà démontré, au cours d'une étude comparative de 120 patients atteints de la maladie de Crohn et de 100 sujets témoins sains, que les malades absorbaient considérablement plus de sucre que les sujets témoins⁸.

Aujourd'hui, nous savons que : le **sucre** (comprendre ici : le sucre industriel et ses dérivés) est le **facteur pathogène principal** de la nourriture moderne. Outre le sucre, nous devons tenir compte des substances allergisantes contenues dans l'alimentation des patients atteints de la maladie de Crohn, telles que la **caséine** et la **lactalbumine**. Ces dernières se retrouvent dans le lait et l'œuf, ainsi que les produits en contenant.

Les patients atteints de la maladie de Crohn doivent également éviter les aliments contenant de l'**acide arachidonique**. L'acide arachidonique se retrouve essentiellement dans les aliments d'origine animale. Les **cyclooxygénases** (COX) représentent la voie de dégradation métabolique principale de l'acide arachidonique. C'est par cette voie que sont également formées les prostaglandines inflammatoires à l'origine du gonflement des tissus, de l'hyperthermie, de rougeurs et de douleurs. Les thromboxanes sont, quant à elles, synthétisées par les plaquettes. La thromboxane A2 contribue à l'obturation des vaisseaux sanguins endommagés.

En revanche, si les **prostaglandines** favorisent les processus inflammatoires, elles sont également responsables de la formation de substances protectrices dans l'estomac (protection des muqueuses) et les reins. Leur absence affecte ainsi négativement ces mécanismes de protection.

Le processus de dégradation de l'acide arachidonique est systématique. Il est appelé « **Cascade de l'acide arachidonique** ». Autrefois, l'acide arachidonique était considéré comme la « substance-mère » de l'inflammation. En réalité,

ce processus est à l'origine d'un mécanisme de réparation ancestral du corps faisant suite à un endommagement des tissus. Il permet de réparer les lésions cellulaires et d'éliminer les substances intruses. Il devient cependant problématique, lorsqu'il dégénère et s'autonomise. Les conséquences en sont des réactions excessives ou des réactions inflammatoires durables « sans fondement » - une caractéristique des **maladies auto-immunes**.

La voie de la **lipoxycgénase** (LOX) est une autre voie de dégradation métabolique. Les leucotriènes favorisent les réactions inflammatoires allant de pair avec le gonflement des tissus et la migration des leucocytes vers le tissu pour lutter contre les particules étrangères et les éliminer.

La **renonciation à l'alcool, au café et à la nicotine** fait également partie de la **thérapie nutritionnelle** conseillée aux patients atteints de la maladie de Crohn.

Défaut des *Tight Junctions* (jonctions serrées)

Les « **Tight Junctions** » sont les jonctions reliant les entérocytes. Elles font partie de la **barrière mécanique de l'intestin**. Lorsque ces *Tight Junctions* deviennent **poreuses**, des particules très fines et de l'eau peuvent s'écouler, passivement, du système sanguin vers la lumière intestinale, entraînant des **diarrhées aigües**. Une **porosité accrue de la paroi intestinale** peut, en outre, se traduire par la **pénétration dans le sang de bactéries** ou **composants bactériens** et leurs **toxines**, ainsi que d'aliments non digérés à travers la paroi intestinale. Ces substances **activent le système immunitaire de l'intestin** et déclenchent une **réaction inflammatoire**. Les cellules immunes libèrent des **substances messagères** qui accroissent la **porosité** des *Tight Junctions*. De nouveaux composants bactériens et toxines font leur apparition et l'inflammation se poursuit, il en résulte un **cercle vicieux**.

Approche thérapeutique dans les cas de maladie de Crohn

L'approche thérapeutique proposée aux patients atteints de la maladie de Crohn vise les objectifs suivants :

- la modulation du processus inflammatoire tenu par les composants auto-immuns du patient,
- la prise en charge des agents pathogènes,
- l'élimination de réactions immunologiques défavorables,
- une thérapie nutritionnelle et la restauration du système écologique de l'intestin par l'utilisation de probiotiques (en cas de perturbations de la flore intestinale),
- la régénération des *Tight Junctions*.



Le **traitement** intègre ainsi les **composants** suivants : Dans un premier temps, le passage à une alimentation végétalienne, la détoxification des vaccins, la modulation immunitaire avec la formule de micro-immunothérapie **MICI**, et l'élimination de la charge en agents pathogènes, notamment à l'aide de la formule de micro-immunothérapie **CMV** et/ou *Yersinia enterocolitica* 30CH et/ou WS-Tuber, puis l'assainissement probiotique avec Leaky Bon et Histo Bon.

Le **passage à un régime alimentaire** exempt de protéines animales pour une période de 3 à 6 mois a déjà été expliqué ci-dessus et forme, en dépit de défauts de conformité fréquents de la part des patients, la base de la réussite du traitement de la maladie de Crohn.

Je demande à tous mes patients atteints de la maladie de Crohn d'apporter leur carnet de vaccination, je prescris les **sérums de vaccins au format 30CH** et les administre dans un ordre défini, en commençant par le vaccin le plus récent et finissant par le plus ancien.

La base de la modulation immunitaire est la **formule de micro-immunothérapie MICI**. Elle contient des interleukines 1, 2, 4, 6, 8, 10, un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1, des molécules d'adhésion intracellulaires, IFN- γ , TGF- β , TNF- α , de la prostaglandine E2, des acides nucléiques spécifiques SCN-HLAI-01, MICIb-01 et MICIa-01 en différentes dilutions. Le patient verse chaque matin le contenu d'une capsule sous sa langue.

Comme précédemment indiqué, je complète ici la préparation de base avec les **formules de micro-immunothérapie** correspondantes, selon les résultats des sérologies, telles que la formule **EBV** ou **CMV**, etc.

Remarque

En cas de mise en évidence de l'agent pathogène *Yersinia enterocolitica*, un traitement antibiotique doit être considéré, notamment pour les patients âgés ou en cas d'infection extramésentérique à *Yersinia* - par ex. Cotrimoxazol, Doxycycline ou Chinolone.

À des fins de **restauration de la flore intestinale** et des **Tight Junctions**, les préparations **Histo Bon** et **Leaky Bon** sont également utilisées.

Histo Bon contient les substances actives suivantes : ascorbate de calcium 660 mg, extrait de quercétine 300 mg et extrait de bioflavonoïdes d'agrumes 300 mg.

L'ascorbate de calcium réduit la libération d'histamine et accélère sa dégradation. La quercétine, peut inhiber la production d'histamine, ainsi que sa conservation et celle de mastocytes et d'anticorps IgE, susceptibles de déclencher des réactions allergiques et inflammatoires dans le corps. Les bioflavonoïdes d'agrumes ont un effet antiallergique et antiphlogistique.

Leaky Bon et ses composants, la L-Glutamine, l'orme de cèdre, les bioflavonoïdes d'agrumes, la griffe de chat, MSM, la vitamine B5 et le *Lactobacillus rhamnosus* déploient une action antiparasitaire, anti-inflammatoire, antiallergique et régénératrice pour les muqueuses.

Conclusion

La **maladie de Crohn** est une **maladie pro-inflammatoire**, induite par des **agents pathogènes intracellulaires** qui, selon son ampleur et son évolution, peut considérablement affecter la qualité de vie des patients.

La formule de **micro-immunothérapie MICI** offre, associée à un **changement de régime alimentaire** et un **assainissement aux probiotiques**, une approche prometteuse pour le traitement de patients atteints de la maladie de Crohn.

Bibliographie

1. Kenneth M. Murphy, Paul Travers, Mark Walport. Janeway, Immunologie, Spektrum Akademischer Verlag 2009.
2. Gero Beckmann, Andreas Rüffer. Mikroökologie des Darms: Grundlagen - Diagnostik - Therapie. Schlütersche 2000.
3. Liu et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006 Mar 24; 311(5768):1770-3.
4. Autoimmunity Research Foundation. The Marshall Protocol Knowledge Base. Accessible online [https://mpkb.org/].
5. Sun, J. Vitamin D and mucosal immune function. Curr Opin Gastroenterol. 2010; 26(6):591-595.
6. Yenamandra, S.P., et al. Expression profile of nuclear receptors upon Epstein-Barr virus induced B cell transformation. Exp. Oncol 2009; 31(2):92-96.
7. Blaurock-Busch E. Orthomolekulartherapie in der Praxis. Natura-Med 1996.
8. Dr. J. Hirsig u. Dr. P. Sacher, Fachärzte für Kinderchirurgie FMH, European Board Certified Pediatric Surgeons.

Du côté de la recherche

L'actualité scientifique décryptée par le Dr Mensah, Directeur Scientifique des associations de micro-immunothérapie.

La recherche sur l'immunité est en constante évolution. Ces avancées fournissent chaque jour de nouveaux éléments pour comprendre comment le système immunitaire est régulé et pour évaluer quels sont les facteurs qui l'affectent. Elles peuvent même, parfois, contester les théories précédentes sur son fonctionnement. S'inscrire dans l'actualité scientifique est essentiel afin de développer, pour les patients, de nouveaux traitements qui respectent de plus en plus l'entité de l'être humain en tant qu'ensemble de systèmes interconnectés et non uniquement centrés sur la maladie. Pour cette raison, au sein de l'IFMi nous lançons une nouvelle rubrique dans notre magazine Micro-immuno, le mag, dédiée à la divulgation d'actualités scientifiques en immunologie et en micro-immunothérapie. La recherche scientifique est passionnante mais dans la pratique il n'est pas toujours facile d'en suivre l'actualité... C'est pourquoi, nous vous proposons de décrypter les principales publications du moment !

Quelques nouveautés en micro-immunothérapie

1

En octobre dernier une nouvelle étude a été publiée, corroborant les effets anti-inflammatoires de la formule de micro-immunothérapie **ARTH**, observés *in vitro*. L'article, publié dans le *Journal of Inflammation Research*, et dont vous trouverez la référence ci-dessous, **met en évidence l'effet anti-inflammatoire des cytokines IL-1 β et TNF- α utilisées à *ultra-low doses*, dans des monocytes stimulés par le LPS.**

Floris, I., Appel, K., Rose, T., Lejeune, B. 2LARTH®, a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- α and IL-1 β secretion. *Journal of Inflammation Research* 2018; 11: 397-405.

2

L'IFMi collabore activement avec des associations de micro-immunothérapie d'autres pays, telles que AEMI (Association Espagnole de Micro-immunothérapie) et McGeMIT (Association Germanophone de Micro-immunothérapie), dans le domaine de la recherche. Un des projets en cours lancé par AEMI, en collaboration avec un groupe de recherche privé, nous apporte les résultats préliminaires suivants :

Après avoir évalué certaines des principales cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IFN- γ ou l'IL-12, seules ou en combinaison, allant du nanogramme/ml au femtogramme/ml, la cytokine qui présente de meilleurs résultats pour l'inversion de la polarisation des macrophages de phénotype M2 vers le phénotype M1 est l'IFN- γ . Cet effet de passage au phénotype M1 a également été observé dans une analyse dans laquelle les macrophages stimulés par le LPS, et maintenus dans un milieu d'IL-12 ou d'IFN- γ à des concentrations femtomolaires, se mettent à produire du TNF- α , une cytokine caractéristique du phénotype M1. **Ces résultats mettent en évidence l'effet des *low doses* de cytokines et de messagers immunitaires sur la régulation du système immunitaire.**

Biologie du système immunitaire

3

L'interleukine 2 joue un rôle important dans la différenciation des cellules immunitaires. En fonction de l'affinité d'union à son récepteur, elle peut favoriser la génération de certaines populations de cellules T et déterminer celles qui seront présentes dans diverses situations pathologiques : infections, maladies auto-immunes et / ou cancers. Ainsi, d'un point de vue thérapeutique, **mieux comprendre comment la signalisation par l'IL-2 est régulée au niveau moléculaire et quelles sont ses actions dans les différentes cellules du système immunitaire peut ouvrir de nouvelles portes pour le traitement d'une multitude de maladies.**

Spolski, R., Li, P., Leonard, W.J. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy. *Nat Rev Immunol* 2018; 18(10):648-659.



Les activités de l'institut

HelpMi

helpmi@microimmuno.fr



▶ Votre plateforme médicale **HelpMI** dédiée à la micro-immunothérapie exclusivement pour les professionnels de la santé :

- ▶ Des questions sur la micro-immunothérapie et ses applications ?
- ▶ Besoin d'aide sur la manière de la prescrire ?
- ▶ Une demande de conseils sur l'interprétation des bilans biologiques ?
- ▶ Des interrogations sur la synergie avec d'autres approches thérapeutiques ?

Notre équipe de médecins-experts en micro-immunothérapie est à votre écoute !

Envoyez vos questions par mail à l'adresse : helpmi@microimmuno.fr

Nos médecins prendront contact avec vous.



Séminaires de formation

Samedi 2 février 2019	PARIS	Réactivations virales : cas cliniques
Vendredi 22 mars 2019	GENEVE	Module 1 : Introduction à la micro-immuothérapie
Samedi 23 mars 2019	GENEVE	Module 2 : Les outils biologiques utilisés en micro-immunothérapie
Samedi 6 avril 2019	NANTES	La micro-immunothérapie en odontologie (Tarif unique : 90 €)
Vendredi 12 avril 2019	TOULOUSE	Module 1 : Introduction à la micro-immuothérapie
Samedi 13 avril 2019	TOULOUSE	Module 2 : Les outils biologiques utilisés en micro-immunothérapie
Samedi 25 mai 2019	PARIS	Module 3 : Perfectionnement des outils biologiques

Nombre de formations	Tarif Adhérent	Tarif Non adhérent
1 formation	96 €	120 €
2 formations	176 €	220 €
3 formations	240 €	300 €
4 formations	312 €	390 €



► Pour vous inscrire :

Par courrier : **INSTITUT IFMi – 18 rue Georges Clemenceau – 85700 POUZAUGES**

Par téléphone : **02 51 57 53 60**

Par E-mail : **ifmi@microimmuno.fr**

Congrès 2019



L'Institut Français de Micro-immunothérapie sera présent aux congrès suivants :

- ▶ **Du 9 au 10 mai 2019 | Strasbourg**
20^e congrès organisé par l'association ODENTH « **Une bouche saine dans un corps sain : liens et solutions** ».
- ▶ **Du 23 au 25 mai | Arcachon**
congrès du G.R.A.I.N. « **Dégénérescence et régénérescence** ».



Formation en ligne

- ▶ Avant de participer à nos formations, nous vous invitons à suivre la formation de base à la micro-immunothérapie sur notre site Internet <http://elearning3idi.org>
- ▶ Afin de suivre nos formations en ligne, vous devez adhérer à notre association (60 € l'année). Votre adhésion vous permettra de suivre nos formations online autant de fois que vous le souhaitez.
- ▶ Complétez votre bulletin d'adhésion sur notre site (www.microimmuno.fr), et renvoyez ce dernier avec votre règlement.

Adhésion

à l'Institut Français de Micro-immunothérapie

Si vous souhaitez **devenir adhérent** de l'Institut Français de Micro-immunothérapie, veuillez compléter votre bulletin d'adhésion sur notre site (www.microimmuno.fr) et renvoyer ce dernier avec votre règlement de 60€ (par chèque).

Par votre adhésion, vous soutenez et développez la diffusion et l'enseignement de la micro-immunothérapie.

Votre adhésion vous permet de :

- ▶ suivre les **formations online** sur le site www.microimmuno.fr
- ▶ bénéficier de **20% de réduction sur toutes les participations à une formation** de l'IFMi
- ▶ recevoir la **newsletter mensuelle** par e-mail gratuitement
- ▶ bénéficier de **20% de réduction sur toutes les publications** de l'IFMi

OFFRE DE BIENVENUE

Votre 1^{re} formation offerte

(Module 1 - Découverte de la micro-immunothérapie et ses 10 formules de base) lors de votre toute première adhésion.

(non applicable sur les renouvellements)



2nd International Congress of
Micro-Immunotherapy
27 – 30 mai 2020, Mallorca, Spain

www.icomi2020.org

La reprogrammation métabolique et l'immunité, ou comment les modifications énergétiques modèlent la réponse immune.

Palma de Majorque
Espagne



IFMi

Institut Français de Micro-immunothérapie

Institut Français de Micro-immunothérapie

49 rue 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 : Décembre 2018

ISSN : 2609-3863