

Oncologie intégrative : le rôle de la micro-immunothérapie



Au sommaire de ce numéro

P.4 Immunométabolisme et cancer

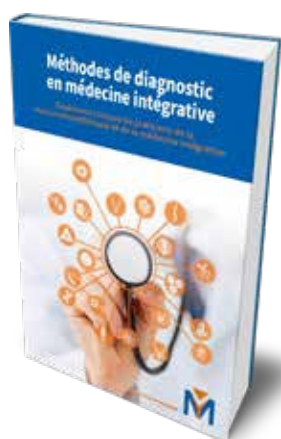
P.10 Cancer du sein :
la micro-immunothérapie dans le cadre d'une approche
thérapeutique multidisciplinaire

P.16 Cas clinique :
Suivi post rémission d'un cancer du sein et intérêt de la micro-
immunothérapie dans ce contexte.

Au sommaire

- p.2** Sommaire
- p.3** Éditorial
- p.4** **Immunométabolisme et cancer**
Dr. Lourdes Reig (Majorque, Espagne)
- p.10** **Cancer du sein :**
la micro-immunothérapie dans le cadre d'une approche thérapeutique multidisciplinaire
Dr. Walter Wührer (Salzbourg, Autriche)
- p.16** **Cas clinique :**
Suivi post rémission d'un cancer du sein et intérêt de la micro-immunothérapie dans ce contexte
Dr Karine Bernard (Genève, Suisse)
- p.21** Du côté de la recherche
- p.22** L'IFMi vous accompagne
- p.23** Activités de l'Institut

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 votre exemplaire sur www.microimmuno.fr/livres/

Éditorial

Ça y est... 2021 est là. Nous sommes tous plein d'espoir pour retrouver une vie normale...

L'IFMi vous propose ce nouveau numéro de la revue *Micro-immuno, le Mag* et met en lumière un autre fléau mondial qu'est **le cancer**. Il est nécessaire d'en poursuivre la lutte et le dépistage.

Dans un premier temps, le **Dr Lourdes Reig** met l'accent sur l'origine métabolique des pathologies cancéreuses. Les découvertes concernant le lien entre les processus métaboliques et immunitaires ouvrent ainsi des perspectives en matière de prévention et traitement de ces pathologies. Ainsi, la combinaison synergique des traitements ciblant le métabolisme et ceux visant à réguler le système immunitaire comme la micro-immunothérapie, permet une prise en charge intéressante des patients dans le domaine de l'oncologie.

Puis, dans son article, le **Dr Walter Wührer** expose une étude de cas d'une patiente atteinte d'un cancer du sein. Il montre que les patientes atteintes de ce type de cancer ont besoin d'une stratégie de diagnostic et d'une approche thérapeutique multidisciplinaire et personnalisée. L'immunothérapie **low doses** représente ainsi un traitement facilement applicable, efficace et complémentaire dans ce contexte.

Enfin, le **Dr Karine Bernard** montre tout l'intérêt d'une prise en charge conjointe en micro-immunothérapie et micronutrition dans un suivi post-cancer. Il montre aussi qu'un typage lymphocytaire peut évoluer favorablement assez rapidement, et l'intérêt de cet outil dans le suivi thérapeutique.

Vous trouverez également dans notre rubrique « Du côté de la recherche », des informations sur les actualités scientifiques en immunologie et en micro-immunothérapie.

Pour terminer nous détaillerons nos activités sur les prochains mois, qui, compte tenu de la situation, sont un peu perturbées : le calendrier des formations, les congrès auxquels l'IFMi participe et les conférences en ligne.

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

Bonne lecture,

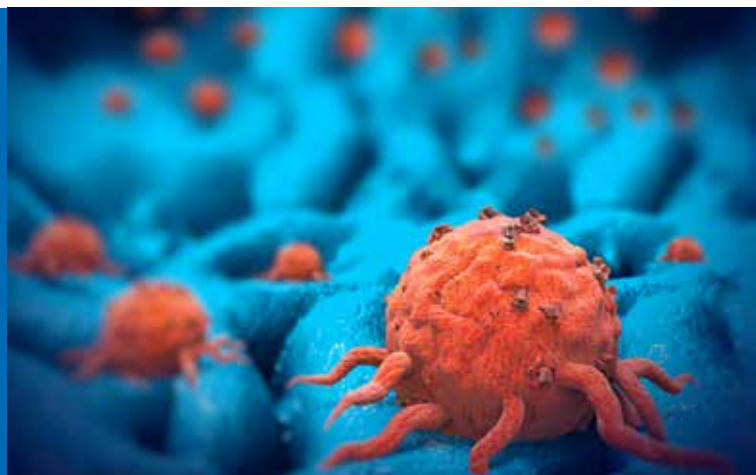
Bien cordialement,

Anne Gaborit

Coordinatrice de la communication francophone

Immunométabolisme et cancer

Dr. Lourdes Reig (Majorque, Espagne)



Introduction

Le cancer est traditionnellement considéré comme une maladie génétique. Cependant, aujourd'hui, de plus en plus d'éléments mettent en évidence l'origine métabolique de cette pathologie.¹

La principale différence entre les cellules cancéreuses et les cellules normales réside dans leur capacité à proliférer de manière incontrôlée. Ce phénomène entraîne une hausse importante de leur consommation énergétique ainsi que de leurs besoins en nutriments nécessaires à la synthèse des lipides, des acides nucléiques et des protéines. Pour satisfaire cette demande et continuer à croître rapidement, les cellules cancéreuses modifient leur métabolisme énergétique en adoptant un métabolisme principalement glycolytique. Ce processus, appelé « reprogrammation métabolique tumorale », est intimement lié à la transformation maligne^{2,3}. Le métabolisme énergétique anormal du tissu tumoral affecte également les fonctions des cellules immunitaires et contribue de manière significative à la mise en place d'un environnement immunosuppresseur et tolérogène qui favorise le développement tumoral^{4,5}.

Ces dernières années, de nombreuses découvertes ont été publiées concernant le lien étroit entre les processus immunitaires et métaboliques dans l'organisme en bonne santé et dans le cas de diverses pathologies comme le cancer, le diabète ou les maladies auto-immunes. Toutes ces découvertes ont ouvert un nouveau champ de recherche appelé « immunométabolisme », dont nous allons décrire les implications dans les processus oncologiques par la suite.

Reprogrammation métabolique des cellules tumorales

En présence d'oxygène, la plupart des tissus utilisent la respiration mitochondriale pour produire de l'énergie à partir des nutriments, ce qui mène au final, via la phosphorylation oxydative, à la production de 36 molécules d'ATP. À l'inverse, lorsqu'il n'y a pas assez d'oxygène disponible, les tissus modifient leur métabolisme pour adopter une glycolyse anaérobie qui produit seulement 2 molécules d'ATP et qui, sous l'action de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH), transforme le pyruvate en lactate. Cependant, dans la plupart des cellules cancéreuses, la production d'énergie par phosphorylation oxydative est réduite, et même en présence d'oxygène, celles-ci préfèrent utiliser la fermentation de nutriments comme le glucose pour produire de l'ATP. Cela génère une grande quantité de lactate dans l'espace extracellulaire qui entraîne une acidose².

Ce phénomène, appelé « glycolyse/fermentation aérobie » ou « effet Warburg », a été observé pour la première fois en 1924 par le chercheur allemand Otto Warburg. Il a démontré que les cellules tumorales utilisaient beaucoup plus de glucose et présentaient une activité de la voie glycolytique supérieure à celle des cellules normales. Il a donc émis l'hypothèse que les cellules tumorales, à cause de la défaillance irréversible de leurs mitochondries, pourraient présenter un dysfonctionnement de la respiration cellulaire qui constituerait l'étiologie fondamentale du cancer².

Cependant, on sait aujourd'hui que la plupart des tumeurs solides, même si elles ne présentent pas de dysfonctionnement mitochondrial, utilisent de préférence la glycolyse aérobie en raison des avantages qu'offre cette voie métabolique en

matière de prolifération. Ainsi, bien que moins efficace, cette voie fournit rapidement de l'ATP en plus des composants de base nécessaires à la synthèse des protéines et des nucléotides, ce qui permet aux cellules cancéreuses de proliférer².

Outre l'altération du métabolisme du glucose, les cellules cancéreuses obtiennent également l'énergie et les matières premières dont elles ont besoin grâce à des modifications du métabolisme des acides aminés et des lipides^{6,7}. Elles présentent en effet une consommation plus importante et une dépendance à la glutamine. Cet apport élevé de glutamine est obtenu grâce à une augmentation nette de l'activité de la glutaminase (GLS), l'enzyme qui transforme la glutamine en glutamate au cours de la glutaminolyse, dans les cellules cancéreuses⁸. Certaines études indiquent que le lactate sécrété dans le milieu extracellulaire pourrait également être utilisé comme combustible pour produire de l'ATP par les cellules cancéreuses voisines⁹.

La reprogrammation métabolique tumorale est étroitement liée à des modifications des voies de signalisation Wnt et mTOR, à l'activation du facteur induit par l'hypoxie 1 α (HIF-1 α) et à des altérations de l'expression de certains gènes comme le p53 et le c-Myc.

La voie de signalisation de Wnt

Cette voie est indispensable aux activités physiologiques normales telles que la prolifération et la différenciation cellulaire. Des liens ont été établis entre les altérations de la signalisation de Wnt avec l'apparition et la progression de différents types de cancer. En effet, cette voie participe activement à la modification métabolique des cellules qui conduit à la promotion tumorale en supprimant la respiration mitochondriale et en favorisant la fermentation du glucose en lactate. Elle peut également contribuer à l'évasion immunitaire^{10,11}.

La voie de signalisation de mTOR

La voie de mTOR est impliquée dans la régulation de la survie des cellules, la croissance, le métabolisme cellulaire, la synthèse de protéines et l'autophagie. Selon les études, la signalisation de mTOR est hyperactive dans plus de 70 % des cancers. Dans plusieurs cancers humains, l'activité dérégulée de mTOR peut favoriser la croissance et le développement d'une tumeur via différents mécanismes, comme par exemple l'angiogenèse, l'augmentation de la captation de glucose et de la glycolyse ou encore la suppression de l'autophagie^{12,13}.

Facteur induit par l'hypoxie 1 α (HIF-1 α)

Les voies de signalisation de Wnt et de mTOR peuvent contribuer à l'activation du facteur induit par l'hypoxie 1 α (HIF-1 α), qui régule à la hausse les transporteurs de glucose (GLUT) et l'expression de différentes enzymes glycolytiques. Il favorise également la néo-angiogenèse tumorale¹⁴.

p53 et c-Myc

De même, certains gènes tumoraux essentiels comme le suppresseur de tumeurs p53 et l'oncoprotéine c-Myc sont d'importants régulateurs du métabolisme. c-Myc déclenche la glycolyse et la glutaminolyse, deux altérations caractéristiques du métabolisme des cellules cancéreuses. Ce proto-oncogène est régulé à la baisse par le p53. La perte d'activité du p53 et la surexpression de c-Myc peuvent entraîner une instabilité génomique et un développement tumoral^{15,16}.

Plusieurs facteurs présents dans le micro-environnement tumoral et associés à la reprogrammation métabolique peuvent modifier le métabolisme et les fonctions des cellules immunitaires en favorisant l'immunosuppression, la tolérance immunitaire et, par conséquent, le développement tumoral⁶. Ces éléments seront présentés ci-après.

Métabolisme tumoral et cellules immunitaires

Comme nous l'avons vu plus haut, les cellules cancéreuses peuvent maintenir voire augmenter l'absorption du glucose et la glycolyse, ce qui entraîne une diminution des niveaux de ce nutriment dans le micro-environnement tumoral. Ce phénomène bouleverse le métabolisme cellulaire et les fonctions des cellules immunitaires impliquées dans la défense anti-tumorale comme les macrophages M1 (activés en général par l'interféron gamma (IFN- γ) ou les lipopolysaccharides (LPS)), les cellules dendritiques, les lymphocytes T activés par les antigènes et les cellules NK⁶. Tout comme les cellules cancéreuses, ces composants immunitaires métabolisent préférentiellement le glucose comme substrat énergétique et dépendent de la glycolyse aérobie ainsi que de la voie de signalisation de mTOR pour pouvoir proliférer et exercer correctement leur fonction effectrice (par ex. produire des cytokines). C'est pourquoi, la rivalité pour le glucose entre les cellules tumorales et les cellules immunitaires dans le micro-environnement tumoral influence directement l'évolution du cancer⁴.



La privation d'autres nutriments essentiels comme la glutamine peut également nuire au bon fonctionnement des cellules immunitaires. En effet, la consommation élevée de glutamine par les cellules tumorales altère la différenciation et les fonctions effectrices des lymphocytes Th1, qui jouent un rôle essentiel dans la défense antitumorale, et favorise l'émergence de lymphocytes Treg^{17,18}.

De plus, les cellules tumorales sont capables d'exprimer l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) permettant la dégradation du tryptophane, un acide aminé indispensable à l'activité des lymphocytes T. De faibles concentrations de tryptophane dans l'espace extracellulaire entraînent l'anergie et l'apoptose de ces cellules¹⁹.

Le micro-environnement tumoral présente également d'autres caractéristiques aux effets immunosuppresseurs, par exemple la production excessive de lactate et l'acidose extracellulaire. En effet, on sait que l'apparition d'un environnement acide ralentit de 95 % la prolifération et la production de cytokines des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. De plus, l'acidose extracellulaire bloque la capacité cytotoxique des cellules NK^{20,21}.

D'autre part, l'hypoxie joue un rôle essentiel dans la mise en place d'un micro-environnement immunosuppresseur et tolérogène en stimulant le recrutement de lymphocytes T régulateurs (Treg) qui inhibent la réponse antitumorale²².

Immunométabolisme et synergie thérapeutique

Comme nous l'avons vu, l'apparition et l'évolution de la tumeur dépendent de nombreux facteurs, parmi lesquels la reprogrammation métabolique et les capacités de la tumeur à éviter d'être détruite par le système immunitaire. Il est donc essentiel de mettre en œuvre un plan de traitement structuré sur plusieurs niveaux : en plus des traitements comme la chimiothérapie et la radiothérapie, il convient de combiner des traitements agissant sur le métabolisme altéré de la tumeur et/ou des cellules immunitaires avec des stratégies qui visent à stopper l'immunosuppression et à favoriser la défense antitumorale.

Traitements à base de substances d'origine végétale et/ou de composés organiques

Plusieurs voies de signalisation et processus métaboliques pourraient être utilisés comme objectifs thérapeutiques pour ralentir l'apparition et l'évolution de la tumeur. Le tableau suivant présente des substances et composés organiques per-

tinents pour moduler les voies impliquées dans les processus oncologiques.

Tableau 1 : Principes actifs présentant des propriétés modulatrices sur le métabolisme tumoral

Objectifs thérapeutiques	Substances pouvant agir sur le métabolisme anormal des cellules cancéreuses
Inhibition de la glycolyse aérobie ou restauration de l'oxydation mitochondriale pour réduire la formation de lactate	• Plusieurs flavones, polyphénols et alcaloïdes (par ex. fisétine, myricétine, quercétine, catéchine, etc.)^{23,24} • 2-deoxy-d-glucose²⁵ • Jasmonate de méthyle²⁶ • Acide oléanique²⁷ • Shikonine²⁸ • Gallate d'épigallocatechine²⁹
Inhibition de l'activité de l'HIF-1	• Kaempférol³⁰
Régulation à la baisse de l'expression du proto-oncogène c-Myc	• Acides gras à chaîne courte comme le butyrate³¹
Restauration de l'activité normale du p53	• Flavonoïdes^{32,33} • Isoflavones^{32,33} • Ginsénosides^{32,33} • Curcumine^{32,33}
Modification ou blocage de la signalisation de mTOR	• Resvératrol³⁴
Modulation de la signalisation de Wnt	• Génistéine³⁵

Traitements à base de cytokines comme la micro-immunothérapie

Étant donné leur rôle dans la communication et la régulation du système immunitaire, les cytokines sont particulièrement intéressantes pour agir sur la réponse immunitaire et l'évolution de maladies comme le cancer. En effet, différentes études suggèrent qu'il serait possible de déclencher une « reprogrammation métabolique » au sein des cellules immunitaires et/ou tumorales en bloquant ou en activant différentes voies métaboliques via des thérapies basées sur les cytokines. Le tableau suivant décrit les effets de certaines cytokines sur le métabolisme cellulaire.

Tableau 2 : Exemples du rôle de différentes cytokines dans l'immunométabolisme

Cytokine	Exemples d'effets sur le métabolisme cellulaire et implications en cas de cancer
Interférons de type I (par ex. IFN- α)	Promotion du métabolisme glycolytique des cellules dendritiques nécessaire à la maturation de ces cellules, impliquées dans la présentation des antigènes et le déclenchement de la réponse immunitaire effectrice³⁶
Interférons de type II (par ex. IFN- γ)	Promotion du métabolisme glycolytique chez les macrophages M1 pour renforcer leur activité pro-inflammatoire et leur capacité à produire de l'oxyde nitrique qui contribue à la défense antitumorale³⁷
Interleukine 2 (IL-2)	Promotion du métabolisme du glucose via la signalisation de mTOR, favorable à la différenciation et aux fonctions effectrices des lymphocytes Th1³⁸, des lymphocytes T cytotoxiques³⁹ et des cellules NK⁴⁰ qui sont les médiateurs de la réponse antitumorale
Interleukine 10 (IL-10)	Inhibition de la captation de glucose et de la voie glycolytique via la suppression de la signalisation de mTOR dans les macrophages, défavorable à leur polarisation vers le phénotype M1⁴¹
Facteur de croissance transformant bêta (TGF- β)	- Inhibition de la voie glycolytique dans les cellules antitumorales comme les cellules NK⁴² - Promotion de diverses modifications métaboliques des cellules cancéreuses pendant la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM)⁴³

Parmi les traitements actuels à base de cytokines, la **micro-immunothérapie** se distingue par sa bonne tolérabilité, étant donné qu'elle utilise ces substances en *low doses*.

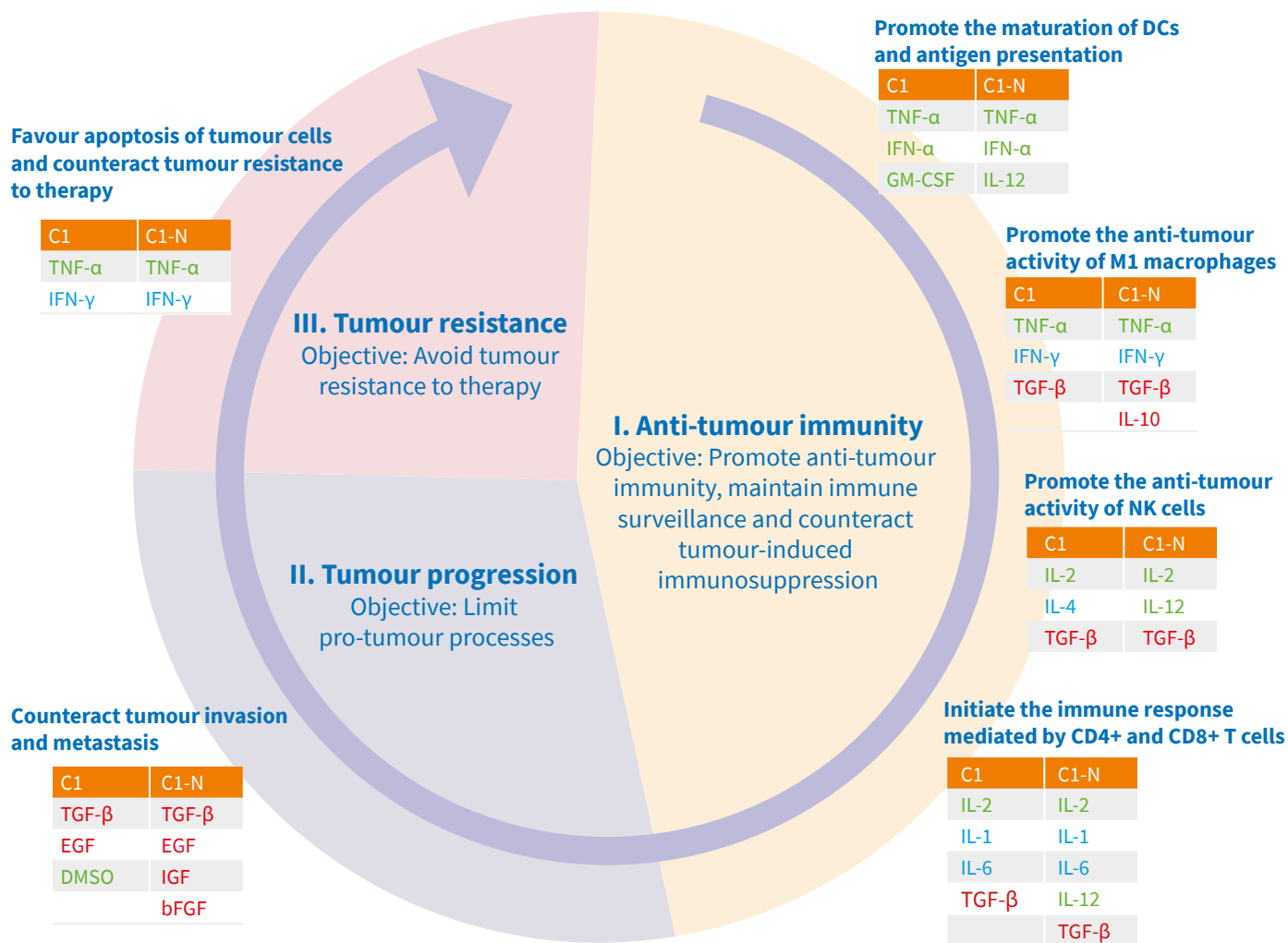
Dans le domaine de l'oncologie, les médecins ont à leur disposition différentes formules de **micro-immunothérapie** composées d'une combinaison spécifique de cytokines et d'autres substances immunomodulatrices, parmi lesquelles celles mentionnées dans le tableau 2, en faibles et très faibles doses (*low doses* – LD et ultra low doses – ULD). On cherche ainsi à réguler le métabolisme et les fonctions immunitaires à différents niveaux. À titre d'exemple, les **formules C1 et C1-N** utilisées dans les cas de tumeurs solides ont pour objec-

tif de modifier l'équilibre en faveur d'une immunité antitumorale principalement médiée par les lymphocytes Th1 et les macrophages M1, tout en bloquant les facteurs impliqués dans l'immunosuppression (Figure 1).

Cette approche thérapeutique peut être un outil précieux à tous les stades de la maladie : au début du processus tumoral, en soutien de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie, ainsi que pour le traitement mis en place après la rémission du cancer. La **micro-immunothérapie** présente l'énorme avantage d'être très bien tolérée et compatible avec d'autres traitements.

Conclusion

Les découvertes concernant le lien étroit entre les processus métaboliques et immunologiques dans le domaine émergent de l'immunométabolisme ouvrent des perspectives inédites en matière de prévention et de traitement de diverses pathologies, notamment le cancer. De plus, il devient de plus en plus évident que la combinaison synergique de traitements ciblant le métabolisme cellulaire/systémique et les stratégies visant à réguler le système immunitaire comme la **micro-immunothérapie** permettent une prise en charge plus précise des patients atteints de cancer.



Each active substance contained in the micro-immunotherapy formulas is aimed either at **upregulating**, **maintaining** or **downregulating** the biological activity of the corresponding substance in the organism.

Figure 1 : Micro-immunothérapie dans les cas de tumeurs solides : les différents objectifs d'immunorégulation

Bibliographie

1. Seyfried TN, et al. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*. 2014;35(3):515-527.
2. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029-33.
3. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab*. 2016;23(1):27-47.
4. Chang CH, et al. Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell*. 2015; 162(6):1229-41.
5. Dhup S, et al. Multiple biological activities of lactic acid in cancer: influences on tumor growth, angiogenesis and metastasis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(10):1319-30.
6. Singer K, et al. Immunometabolism in cancer at a glance. *Dis Model Mech*. 2018;11(8):dmm034272.
7. Nakagawa H, et al. Lipid Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):447.
8. Erickson JW, Cerione RA. Glutaminase: a hot spot for regulation of cancer cell metabolism? *Oncotarget*. 2010;1(8):734-740.
9. Faubert B, et al. Lactate Metabolism in Human Lung Tumors. *Cell*. 2017;171(2):358-371.e9.
10. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*. 2017;36(11):1461-1473.
11. Sherwood V. WNT signaling: an emerging mediator of cancer cell metabolism? *Mol Cell Biol*. 2015;35(1):2-10.
12. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017;168:960-76.
13. Tian T, Li X, Zhang J. mTOR Signaling in Cancer and mTOR Inhibitors in Solid Tumor Targeting Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):755.
14. Sutendra G, et al. Mitochondrial activation by inhibition of PDKII suppresses HIF1a signaling and angiogenesis in cancer. *Oncogene*. 2013;32(13):1638-50.
15. Miller DM, et al. c-Myc and cancer metabolism. *Clin Cancer Res*. 2012;18(20):5546-5553.
16. Kuzyk A, Mai S. c-MYC-induced genomic instability. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(4):a014373.
17. Nakaya M, et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation. *Immunity*. 2014;40(5):692-705.
18. Klysz D, et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal*. 2015;8(396):ra97.
19. Platten M, Wick W, Van den Eynde BJ. Tryptophan catabolism in cancer: beyond IDO and tryptophan depletion. *Cancer Res*. 2012;72(21):5435-40.
20. Husain Z, Huang Y, Seth P, Sukhatme VP. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol*. 2013;191(3):1486-95.
21. Fischer K, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109(9):3812-9.
22. Facciabene A, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature*. 2011;475(7355):226-30.
23. Pérez A, et al. Hexose transporter GLUT1 harbors several distinct regulatory binding sites for flavones and tyrphostins. *Biochemistry*. 2011;50(41):8834-45.
24. Park JB. Flavonoids are potential inhibitors of glucose uptake in U937 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;260(2):568-74.
25. Pathania D, Millard M, Neamati N. Opportunities in discovery and delivery of anticancer drugs targeting mitochondria and cancer cell metabolism. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(14):1250-75.
26. Cohen S, Flescher E. Methyl jasmonate: a plant stress hormone as an anti-cancer drug. *Phytochemistry*. 2009;70(13-14):1600-9.
27. Liu J, et al. Oleanolic acid suppresses aerobic glycolysis in cancer cells by switching pyruvate kinase type M isoforms. *PLoS One*. 2014;9(3):e91606.
28. J. Chen, et al. Shikonin and its analogs inhibit cancer cell glycolysis by targeting tumor pyruvate kinase-M2. *Oncogene*. 2011;30(42):4297-4306.
29. Lu QY, et al. Metabolic Consequences of LDHA inhibition by Epigallocatechin Gallate and Oxamate in MIA PaCa-2 Pancreatic Cancer Cells. *Metabolomics*. 2015;11(1):71-80.
30. Nagle DG, Zhou YD. Marine Natural Products as Inhibitors of Hypoxic Signaling in Tumors. *Phytochem Rev*. 2009;8(2):415-429.
31. Souleimani A, Asselin C. Regulation of c-myc expression by sodium butyrate in the colon carcinoma cell line Caco-2. *FEBS Lett*. 1993;326(1-3):45-50.
32. Qin JJ, et al. Natural product MDM2 inhibitors: anticancer activity and mechanisms of action. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5705-5725.
33. Qin JJ, et al. Natural products targeting the p53-MDM2 pathway and mutant p53: Recent advances and implications in cancer medicine. *Genes Dis*. 2018;5(3):204-219.
34. Tian Y, et al. Resveratrol As A Natural Regulator Of Autophagy For Prevention And Treatment Of Cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:8601-8609.
35. Zhang Y, et al. Genistein, a soya isoflavone, prevents azoxymethane-induced up-regulation of WNT/ β -catenin signalling and reduces colon pre-neoplasia in rats. *Br J Nutr*. 2013;109(1):33-42.
36. Pantel A, et al. Direct type I IFN but not MDA5/TLR3 activation of dendritic cells is required for maturation and metabolic shift to glycolysis after poly IC stimulation. *PLoS Biol*. 2014;12(1):e1001759.
37. Wang F, et al. Interferon Gamma Induces Reversible Metabolic Reprogramming of M1 Macrophages to Sustain Cell Viability and Pro-Inflammatory Activity. *EBioMedicine*. 2018;30:303-316.
38. Ray JP, et al. The Interleukin-2-mTORc1 Kinase Axis Defines the Signaling, Differentiation, and Metabolism of T Helper 1 and Follicular B Helper T Cells. *Immunity*. 2015;43(4):690-702.
39. Salmond RJ. mTOR Regulation of Glycolytic Metabolism in T Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:122.
40. Kedia-Mehta N, et al. Natural Killer Cells Integrate Signals Received from Tumour Interactions and IL2 to Induce Robust and Prolonged Anti-Tumour and Metabolic Responses. *Immunometabolism*. 2019;1:e190014.
41. Ip WKE, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513-519.
42. Viel S, et al. TGF- β inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway. *Sci Signal*. 2016;9(415):ra19.
43. Hua W, et al. TGF β -induced metabolic reprogramming during epithelial-to-mesenchymal transition in cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(11):2103-2123.

Cancer du sein : la micro-immunothérapie dans le cadre d'une approche thérapeutique multidisciplinaire

Dr. Walter Wührer (Salzbourg, Autriche)



Introduction

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus courante chez les femmes, environ une femme sur dix en sera atteinte au cours de sa vie.¹

Les causes exactes et les facteurs de pronostic ne sont pas encore bien connus. Les facteurs de risque établis sont, entre autres, les facteurs génétiques, les déséquilibres hormonaux (dominance œstrogénique), la surcharge pondérale, les carences nutritionnelles, le manque d'exercice, l'alcool, la nicotine et l'exposition à des facteurs mutagènes chimiques et physiques.²

Dans mon cabinet, j'ai traité environ 150 femmes atteintes d'un cancer du sein au cours des 15 dernières années, avec entre autres la **micro-immunothérapie** (immunothérapie en *low dose*). J'ai souvent observé des facteurs communs dans le développement de la maladie que j'illustrerai ci-dessous en présentant un cas clinique d'une patiente que je suis depuis 2015.

Cas clinique

Anamnèse

Une patiente (née en 1965) est venue me consulter pour la première fois en juin 2015 à l'âge de 48 ans. Comme sa sœur est décédée d'un cancer du sein avant l'âge de 40 ans, elle a régulièrement subi des mammographies préventives. En décembre 2014, une mammographie a révélé la présence d'une anomalie suspecte dans le sein droit classée BI-RADS 5 (en position 8 heures) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée par la suite révèle une progression de cette

anomalie classée BI-RADS 6 (13 x 12 mm). La biopsie cutanée (au poinçon) indique également les résultats suivants : un carcinome mammaire invasif et bien différencié, des niveaux d'œstrogènes et de progestérone très élevés, un statut HER2 positif et un indice Ki-67 d'environ 3 %.

Réflexion 1 : Mammographie - Utile ou non ?

Comme de nombreuses personnes ne sont pas conscientes de l'intérêt de la mammographie pour le dépistage du cancer du sein, je vous présente ci-après un résumé Cochrane Collaboration (un réseau indépendant de scientifiques) : « Il peut être raisonnable de faire un dépistage du cancer du sein, mais il peut également être raisonnable de ne pas le faire, car le dépistage présente à la fois des avantages et des inconvénients. Pour pouvoir choisir, chaque femme doit comprendre les avantages et les inconvénients du dépistage du cancer du sein. Si 2 000 femmes se soumettent régulièrement à un dépistage sur une période de dix ans, l'une d'entre elles en tirerait un bénéfice car elle évitera de mourir des suites d'un cancer du sein. Dans le même temps, dix femmes en bonne santé deviendront inutilement des patientes atteintes d'un cancer du sein à la suite d'un dépistage et seront donc traitées. Ces femmes se feront enlever une partie ou la totalité de leurs seins, elles subiront souvent une radiothérapie et parfois une chimiothérapie. En outre, environ 200 femmes seront victimes d'une fausse alerte. Le stress psychologique qu'elles subissent jusqu'à la confirmation définitive de la présence d'un cancer peut avoir des conséquences graves ».³

La patiente avait vécu une expérience de mort imminente en 2013 (c'est-à-dire un an avant le diagnostic de son cancer du sein) et depuis lors, elle est très éprise de spiritualité. Lors de la première consultation, elle indique clairement qu'elle rejette le traitement médical conventionnel habituel et, fait remarquable, la chirurgie.

Une biopsie du ganglion sentinelle n'était donc pas possible en raison de son refus d'intervention chirurgicale. La scintigraphie osseuse, la radiographie du thorax et l'échographie abdominale n'ont révélé aucune anomalie. Aucun marqueur tumoral n'a pu être détecté en laboratoire.

Les informations suivantes ont également été recueillies au cours de l'interrogatoire : elle prenait la pilule depuis près de 3 ans, cinq amalgames dentaires lui avaient été posés, la dominance œstrogénique était régulée grâce à une crème à 5 % de progestérone bio-identique. Le traitement hormonal était supervisé par un gynécologue spécialisé dans l'hormonothérapie bio-identique.

Lors des examens de suivi, j'ai également veillé à ce que les vitamines et les substances végétales secondaires nécessaires au bon métabolisme hormonal étaient présentes en quantité suffisante chez la patiente. Il est particulièrement important de disposer d'un apport suffisant en vitamine D et en cofacteurs du métabolisme de la vitamine D, tels que le bore (anti-inflammatoire), la vitamine K2 (favorise l'apoptose), le zinc (inhibiteur d'aromatase), le magnésium ainsi que le calcium. Je recommande généralement le sulforaphane (brocoli) et la chrysine dans des formulations spécifiques.

Réflexion 2 : Avantages des différents traitements du cancer du sein

Bien que la chirurgie soit presque toujours recommandée, d'autres traitements tels que la chimiothérapie, la radiothérapie, le traitement antihormonal et l'immunothérapie peuvent être remis totalement en question dans certains cas. En effet, selon l'outil de pronostic statistique du cancer « *Predict Breast Cancer* », le taux de survie à 5 ans avec une chirurgie est de 98 %, alors que les autres thérapies n'apportent aucun avantage supplémentaire.

Diagnostic : analyses et résultats

Électrophorèse des protéines et profil protéique

Chez ce type de patient, je procède généralement à une analyse du système immunitaire tous les 6 à 12 mois environ. L'électrophorèse des protéines et le profil protéique de cette patiente ont toujours présenté des concentrations sériques normales.

Réflexion 3 : Profil protéique du cancer

Dans le profil protéique, des taux d'IgM très faibles (< 30 %) et des taux d'IgA élevés sont considérés comme des marqueurs défavorables à l'évolution de la maladie et peuvent être révélateurs d'une prolifération tumorale. En général, je prête également attention aux paramètres liés à l'inflammation aiguë et chronique.

Sérologie

L'analyse sérologique réalisée en juillet 2015, n'évoque aucune indication de réactivation de l'EBV. Pour des raisons de coût, il est décidé de renoncer à une analyse par immunofluorescence, qui aurait pu donner des résultats plus significatifs.

Typage lymphocytaire

Dans les typages lymphocytaires réalisés entre juillet 2015 et janvier 2019 (figures 1 à 4), les cellules CD8+ sénescents (T8s) étaient toujours plus nombreuses que les cellules CD8+ cytotoxiques (T8c). Alors que les cellules T cytotoxiques sont impliquées dans la défense antivirale et antitumorale, un niveau élevé de cellules sénescents signalent plutôt une inhibition de la régulation immunitaire au niveau cellulaire. En analysant les colonnes correspondantes aux T8s et T8c, ainsi que le rapport T8c/T8s, il est possible d'observer des images caractéristiques, qui peuvent nous donner des indications sur le pronostic de la maladie et la durée du traitement. Chez cette patiente, on peut observer une forme d'escalier sur le premier typage lymphocytaire (figure 1) laissant supposer un blocage de la capacité cytotoxique dès 2015. Sur les typages lymphocytaires suivants, cette forme évolue en forme de podium (figures 2, 3, 4) et évoque une diminution de la capacité cytotoxique indiquant que le traitement sera probablement plus long. Les causes de ce blocage peuvent être liées au métabolisme de la tumeur et/ou à la charge virale. Le typage lymphocytaire de 2016 (figure 2) révèle davantage une charge virale (valeurs élevées des cellules NK1 (CD3-CD8-CD57+))

et NK2 (cellules T Natural Killer, CD3+CD16+CD56+))* plutôt qu'une charge tumorale (valeurs des cellules NK3 dans la norme (cellules Natural Killer conventionnelles, CD3-CD16+CD56+)). Cependant, de manière globale, l'ensemble des valeurs du système immunitaire représentées sont dans la fourchette des valeurs souhaitées compte tenu du tableau clinique du patient : les valeurs des lymphocytes T régulateurs (Tregs) sont juste en dessous de 100 %, ce qui est plutôt un avantage dans le cadre des maladies tumorales, étant donné que les Tregs peuvent avoir un effet immunosuppresseur. En revanche, des valeurs élevées sont plus favorables dans le cadre de maladies auto-immunes.

**Ce type de cellules ne fait pas toujours partie du typage lymphocytaire, même si dans certains laboratoires, il puisse être analysé séparément. Dans certains pays, comme l'Autriche, il fait partie du typage lymphocytaire standard. De plus amples informations sur ces paramètres et sur l'interprétation des populations de lymphocytes sont disponibles dans le livre « Méthodes de diagnostic en médecine intégrative » (<https://www.microimmuno.fr/livres/>).*

Représentation graphique des sous-populations de lymphocytes.

Les valeurs indiquées sont des écarts en pourcentage par rapport à la valeur de référence moyenne. 100 % correspond à la valeur moyenne de la fourchette de normalité.

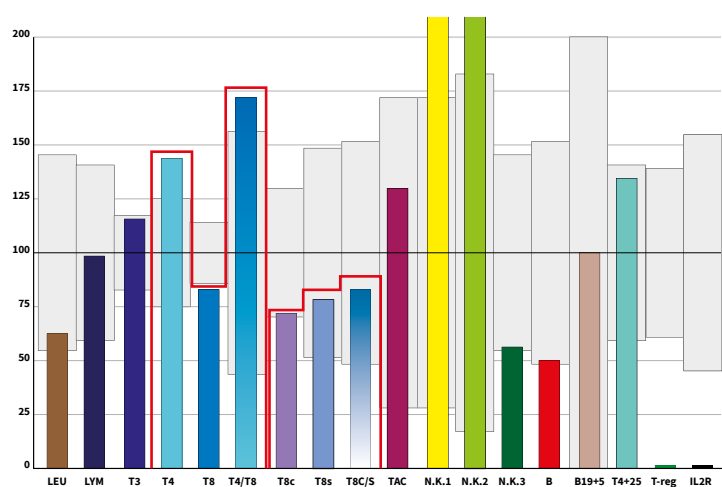


Figure 1 : Typage lymphocytaire juillet 2015

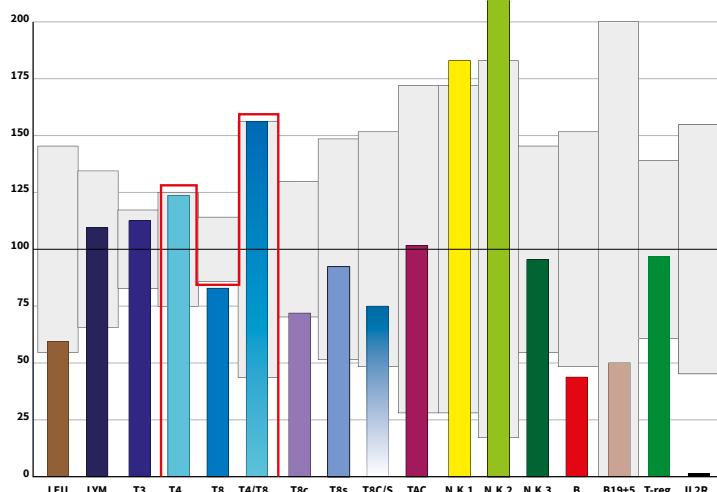


Figure 2 : Typage lymphocytaire juin 2016

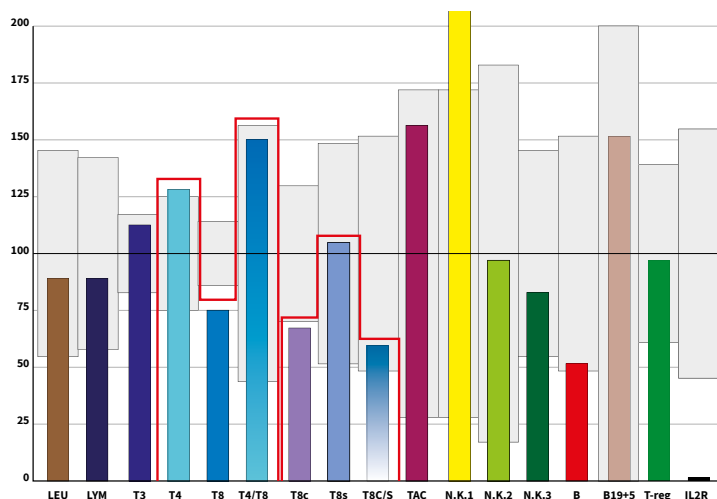


Figure 3 : Typage lymphocytaire janvier 2018

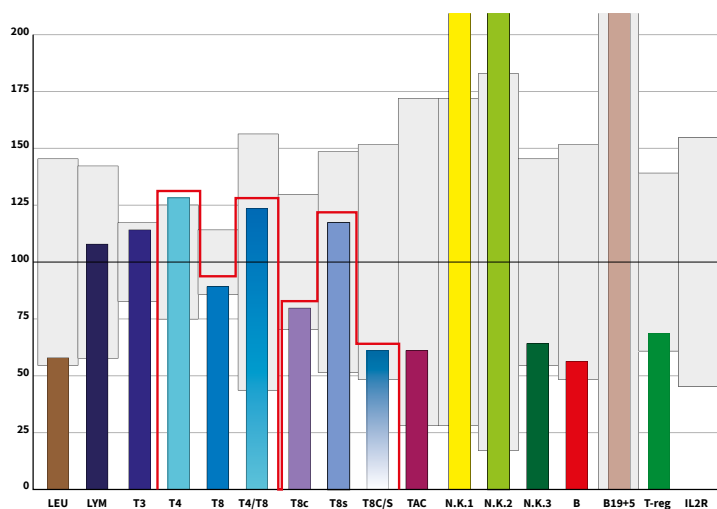


Figure 4 : Typage lymphocytaire janvier 2019

Réflexion 4 : Interprétation des lymphocytes T régulateurs (Treg) dans le typage lymphocytaire

Si les valeurs Treg sont très élevées, la surveillance des tumeurs peut alors diminuer. Dans ce cas, il est également important d'exclure une inflammation chronique (surtout au niveau des dents). En ce sens, il a été démontré, par exemple, que dans les lésions dentaires, il y a souvent une surexpression de la chimiokine RANTES, qui est impliquée dans l'inflammation.⁵ Sur le plan thérapeutique, la **formule INFLAM** (qui contient des low doses de RANTES) ou l'agent unique RANTES 27CH⁵ peuvent être utilisés. En revanche, les faibles valeurs de Treg indiquent une tendance à l'auto-immunité.

Statut en micronutriments

Le statut en micronutriments de la patiente (résultats de janvier 2016 – figure 5) indique un bon état général, seule une carence en magnésium avait été détectée et substituée en

conséquence. Étant donné que lors de l'anamnèse, la patiente a déclaré avoir une alimentation équilibrée et des selles régulières, je n'ai pas jugé nécessaire de procéder à une analyse avancée de la santé intestinale via un examen détaillé des selles (microbiome). Comme je le fais habituellement, je prescris un supplément de vitamine D⁴ avec 4000 UI par jour le matin (en réduisant la dose en cas d'exposition suffisante au soleil).

Traitement

En raison de la fatigue et des maux de gorge récurrents signalés par la patiente ainsi que la forme en podium observée dans le typage lymphocytaire (figure 2), la **formule de micro-immunothérapie EBV** (soutien immunitaire pour les infections EBV et les symptômes associés, 1 gélule/jour) a été recommandée pendant 6 mois à raison de 10 jours/mois en alternance avec la **formule de micro-immunothérapie C1** (soutien immunitaire pour les tumeurs solides, 1 gélule/jour) à raison de 20 jours/mois. En outre, des perfusions intraveineuses de vitamine C sont prescrites mais la patiente n'a pas pu se rendre suffisamment à la clinique par manque temps. Habituellement, je recommande au minimum 12 perfusions

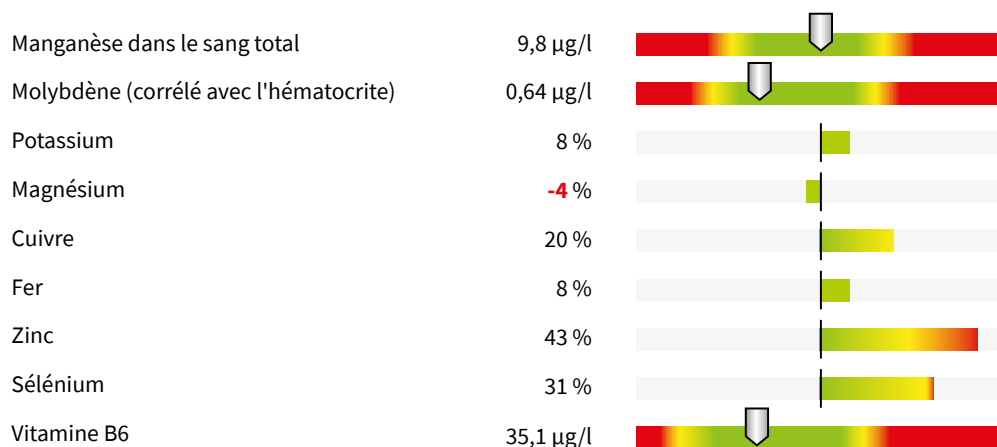


Figure 5 : Statut en micronutriments (janvier 2016)

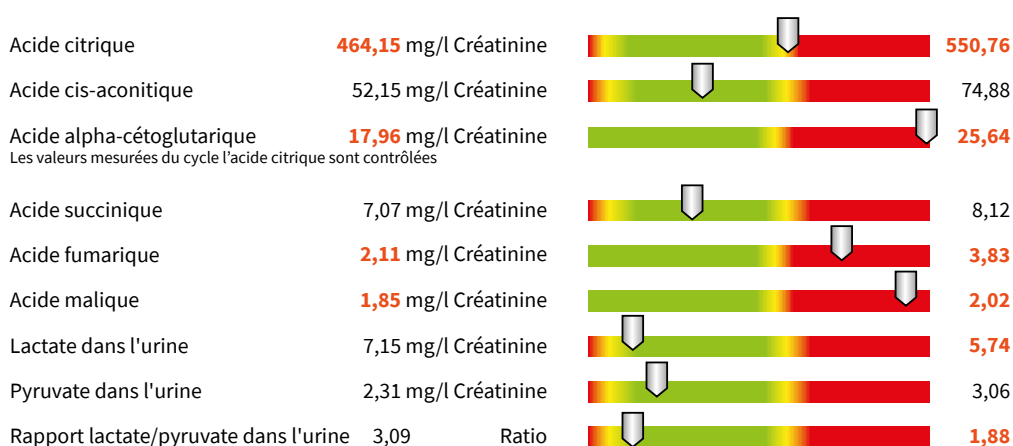


Figure 6 : Analyse du métabolisme énergétique (valeurs de janvier 2018 et valeurs précédentes de juin 2016)

de 15 g (1 à 2 fois par semaine pendant 3 mois) afin d'obtenir un effet antiviral pertinent mais aussi un effet antitumoral.⁶⁻⁸ Après les premières consultations, la patiente viendra pour une visite de contrôle environ une fois par an et le traitement sera adapté en conséquence. Je lui conseille les **formules EBV** et **C1** comme traitement à long terme (10 jours la **formule EBV** > 10 jours de pause > 10 jours la **formule C1** > 10 jours de pause, et ainsi de suite). En outre, je lui recommande un traitement régulier pendant 3 mois à base, entre autres, de champignons médicinaux tels que le Reishi⁹⁻¹² et le Shitake^{13,14} pour moduler la réponse immunitaire contre les agents pathogènes intracellulaires et des antioxydants végétaux tels qu'Artemisia annua¹⁵⁻¹⁸ (environ 800 mg/jour), qui ont également des effets antitumoral et antimicrobien.

Évolution et suivi du traitement

Analyse du métabolisme énergétique

En raison du « blocage intracellulaire » persistant dans le typage lymphocytaire, le métabolisme énergétique est analysé en juin 2016 à partir des acides organiques urinaires (figure 6). Cette analyse confirme en effet que le métabolisme cellulaire est fortement bloqué. Les facteurs impliqués dans ces altérations sont généralement, en plus de la prédisposition génétique, des carences nutritionnelles, des infections ou des toxines. Le traitement à l'ubiquinol, au complexe de vitamine B et à l'acide alpha lipoïque a amélioré le métabolisme cellulaire, comme le montre le bilan réalisé en janvier 2018 (figure 6). Après une dose initiale plus élevée pendant 6 semaines, les suppléments ont ensuite été administrés en dose d'entretien. En général, le traitement du cancer fondé à partir de la pathogénèse implique qu'il faut toujours chercher à éliminer les dysfonctionnements du métabolisme énergétique et favoriser son bon fonctionnement (par exemple la nutrition, l'activité physique, la supplémentation en micronutriments, la stimulation de l'autophagie, la réduction du stress cellulaire causé par les toxines et les infections). La **formule MIREG** peut également être utilisée dans ce cadre, car elle a un effet régulateur sur les altérations génétiques et mitochondriales.

Sérologie

Sur le test sérologique de janvier 2019, les anticorps IgM contre l'EBV sont soudainement positifs, indiquant une réactivation de l'EBV. La patiente fait également état d'une fatigue accrue et d'une sensation de malaise. Un stress professionnel prolongé pourrait avoir été le déclencheur de cette réactivation. Par conséquent, il lui a été recommandé de prendre la **formule EBV** (1 gélule/jour le matin) pendant 3 mois. De plus, la **formule MISEN** (1 gélule le matin et 1

gélule l'après-midi) a été prescrite pendant 1 mois afin d'améliorer sa résistance au stress.

Suivi de l'évolution par détection de l'Apo10 et du TKTL1

La détection de marqueurs de prolifération tumorale tels que l'Apo10 (indiquant l'absence d'apoptose des cellules tumorales) ou le TKTL1 (indiquant un métabolisme glycolytique accru des cellules tumorales) peut être exploitée pour surveiller la progression du cancer.¹⁹ Certaines études ont montré une plus grande sensibilité dans la détection des tumeurs que les examens TEP-TDM. Il convient de noter que les augmentations de l'Apo10 ou du TKTL1 peuvent être causées par le métabolisme tumoral (métabolisme de fermentation/effet Warburg) ainsi que par des troubles du métabolisme énergétique dans les mitochondries (obstruction de la respiration cellulaire).²⁰ Dans l'ensemble, l'évolution de cette patiente a été satisfaisante au fil des ans (figure 7).

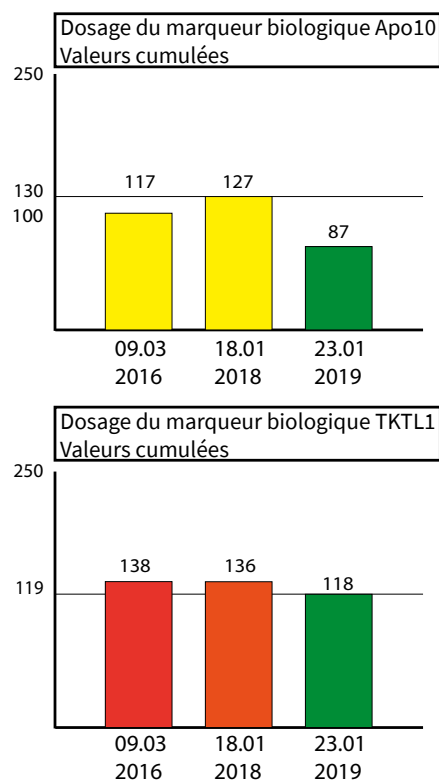


Figure 7 : Détection de l'Apo10 et du TKTL1 (2016-2019)

État de la patiente en 2020

En début d'année 2020, l'examen échographique du sein montre que la tumeur a progressivement régressé jusqu'à disparaître complètement. Tous les résultats des analyses biologiques, y compris les marqueurs tumoraux, restent dans les

valeurs limites de référence. La patiente se sent très bien et six ans après le diagnostic, elle se considère comme complètement guérie.

L'amélioration de la capacité cytotoxique (configuration T8c/T8s) reste un défi pour moi. Lors d'un examen gynécologique en septembre 2019, le frottis est anormal (PAP-IIID) et le résultat au test HPV est positif. Cela pourrait expliquer le blocage persistant (forme de podium) dans la configuration T8c/T8s. En conséquence, le traitement de **micro-immunothérapie** est modifié : en plus des **formules EBV** et **C1** (1 gélule/jour le matin en alternance avec 10 jours de pause entre les deux formules) la **formule PAPI** (1 gélule/jour) est administrée pendant 6 mois.

À la mi-2020, le dosage sérique des marqueurs tumoraux continue de se normaliser et aucun signe de réactivation de l'EBV n'est observé. Cependant, le frottis reste anormal et le résultat au test HPV positif. La patiente signale qu'elle n'a pas suivi toutes les recommandations de traitement établies lors de la dernière visite. Il lui est donc conseillé de continuer à prendre la **formule de micro-immunothérapie PAPI**, et de recourir également à diverses mesures pour contrôler son statut en micronutriments. Il s'agit notamment du citrate de magnésium (une carence a été observée et on sait que cela peut avoir un effet négatif sur le métabolisme de la vitamine D et donc sur l'inflammation et la régulation immunitaire), de la vitamine E naturelle, des oméga 3 et des acides gras à chaîne moyenne.

Conclusion

Comme le montre ce cas clinique, les patients atteints de cancer nécessitent une analyse diagnostique mais aussi une stratégie thérapeutique multidisciplinaire et personnalisée. La **micro-immunothérapie** (immunothérapie en *low doses*) constitue un traitement qui peut être intégré dans tout plan de traitement. Elle est efficace pour équilibrer le système immunitaire de manière spécifique et ainsi contribuer à la régulation globale de l'organisme.

Ces dernières années, j'ai traité deux femmes atteintes d'un cancer du sein qui avaient refusé la chirurgie. Aucune ne présente de signes d'activité tumorale après plus de 5 ans, pour autant qu'on puisse l'évaluer. Même si ces résultats ont été très appréciables, je considère que la chirurgie pour le cancer du sein est une nécessité absolue. Ces patientes avaient en commun une volonté extraordinaire et une observance thérapeutique remarquable, les traitements complémentaires étant parfois difficiles.

Bibliographie

1. WHO (2020). Breast cancer: prevention and control. (Online verfügbar: <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>)
2. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. (2004). Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Research*; 6(5):213.
3. Göttsche PC et al. Nordisches Cochrane Zentrum. (2012). Screening für Brustkrebs mit Mammographie. Übersetzung Groscheintz-Laval R. © The Cochrane Collaboration, S. 3. (Online verfügbar: <http://nordic.cochrane.org/mammography-screening-leaflet>)
4. Grant WB. (2020). Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res.*; 40(1):491-499.
5. Floris I, Lechner J, Lejeune B. (2018). Follow-up of patients with systemic immunological diseases undergoing fatty-degenerative osteolysis of the jawbone surgery and treated with RANTES 27CH. *J Biol Regul Homeost Agents*; 32(1):37-45.
6. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, Taylor P. (2012). Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med.*; 10:189.
7. Suh SY et al. (2012). Intravenous vitamin C administration reduces fatigue in office workers: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J.*; 11:7.
8. Mikirova N, Hunninghake R. (2014). Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit.*; 20:725-732.
9. Bao XF et al. (2002). Structural features of immunologically active polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*; 59(2):175-181.
10. Zhang J. (2002). Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from *Ganoderma lucidum*. *Life Sci.*; 71(6):623-638.
11. Hsu HY et al. (2008). Reishi immuno-modulation protein induces interleukin-2 expression via protein kinase-dependent signaling pathways within human T cells. *J Cell Physiol.*; 215(1):15-26.
12. Zhang Y et al. (2008). Effect of *Ganoderma lucidum* capsules on T lymphocyte subsets in football players on «living high-training low». *Br J Sports Med.*; 42(10):819-822.
13. Kupfahl C, Geginat G, Hof H. (2006). Lentinan has a stimulatory effect on innate and adaptive immunity against murine *Listeria monocytogenes* infection. *Int Immunopharmacol.*; 6(4):686-96.
14. Shen J et al. (2007). Potentiation of intestinal immunity by micellary mushroom extracts. *Biomed Res.*; 28(2):71-7.
15. van der Kooy F, Sullivan SE. (2013). The complexity of medicinal plants: the traditional *Artemisia annua* formulation, current status and future perspectives. *J Ethnopharmacol.*; 150(1):1-13.
16. Krishna S, Bustamante L, Haynes RK, Staines HM. (2008). Artemisinins: their growing importance in medicine. *Trends Pharmacol Sci.*; 29(10):520-527.
17. Efferth T et al. (2008). The antiviral activities of artemisinin and artemunate. *Clin Infect Dis.*; 47(6):804-811.
18. Lai H et al. (2005). Effects of artemisinin-tagged holotransferrin on cancer cells. *Life Sci.*; 76(11):1267-1279.
19. Coy JF. (2017). EDIM-TKTL1/Apo10 Blood Test: An Innate Immune System Based Liquid Biopsy for the Early Detection, Characterization and Targeted Treatment of Cancer. *Int J Mol Sci.*; 18(4): 878.
20. Biovis Diagnostik. Neue diagnostische Möglichkeiten in der Onkologie durch die EDIM-Technologie. Infobroschüre Biovis.

Cas clinique :

Suivi post rémission d'un cancer du sein et intérêt de la micro-immunothérapie dans ce contexte

Dr Karine Bernard (Genève, Suisse)



Introduction sur le cancer du sein et l'implication du système immunitaire dans la maladie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué mais aussi la principale cause de décès par cancer chez les femmes, avec 882 900 cas diagnostiqués et 324 300 décès en 2012. Ils représentent 25 % des cancers et 15 % des décès par cancer chez les femmes¹.

Des études récentes classent le cancer du sein en quatre sous-types : luminal A (ER + / PR + / HER2-, grade 1 ou grade 2), luminal B (ER + / PR + / HER2+ ou ER + / PR + / HER2- grade 3), surexpression de HER2 (ER - / PR - / HER2 +) et le cancer du sein triple négatif (TNBC, ER - / PR - / HER2-). Bien que les progrès récents dans le diagnostic précoce et les traitements aient fait du cancer du sein une maladie traitable, la résistance multidrogue (MDR) reste le principal obstacle dans le traitement du cancer du sein métastatique et la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ne dépasse malheureusement pas 2 à 3 ans².

Le système immunitaire s'est développé pour protéger l'hôte d'une exposition continue aux micro-organismes. Ce mécanisme de défense biologique fonctionne correctement lorsqu'il arrive à distinguer les cellules corporelles (soi) des micro-organismes ou des cellules infectées (non-soi). Les cellules cancéreuses sont dérivées de cellules corporelles qui acquièrent des caractéristiques malignes par une altération génétique. Cependant, le « caractère étranger » des cellules malignes peut souvent échapper au système immunitaire et se développer en une masse cliniquement significative. Au cours des dernières décennies, le domaine de l'immunologie du cancer a oscillé entre pessimisme et optimisme quant à l'existence de défenses immunitaires dans l'élimination des cellules cancéreuses. Le cancer du sein était traditionnellement

considéré comme faiblement immunogène par rapport aux cancers hautement immunogènes (« inflammés »), comme le mélanome malin et le carcinome pulmonaire non-à-petites cellules. Cependant, des études sur les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) ont démontré que de nombreux types de cancers du sein sont immunogènes³. L'utilisation d'anticorps monoclonaux ciblant les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (CTLA-4, PD-1 et son ligand PD-L1) démontre aussi l'existence d'une immunité anticancéreuse chez les patientes atteintes de tumeurs malignes au sein. Les sous-types luminal B, HER2+, et le cancer du sein triple négatif (TNBC) sont plus immunogènes que le sous-type luminal A.

Cas clinique :

Anamnèse et Diagnostic

Antécédents :

Une femme de 56 ans consulte pour la première fois au mois de décembre 2018. Elle veut agir sur son immunité car elle a subi 2 cancers du sein en l'intervalle de 4 ans. En 2012, elle développe un premier cancer HER2+ sur un de ses seins. Elle est traitée pendant 1 an par chimiothérapie, radiothérapie et Herceptin. Puis, en 2016, un deuxième cancer avec atteinte ganglionnaire est diagnostiqué sur l'autre sein. Elle subit alors une mastectomie bilatérale et une nouvelle chimiothérapie pendant 6 mois. Elle n'a pas d'antécédents familiaux de cancer du sein. Une ostéopénie lui a aussi été diagnostiquée après une ostéodensitométrie.

Traitements en cours :

Quand elle arrive à la consultation, la patiente progresse vers la rémission complète et présente un bon état général. Elle

est sous Femara (letrozole) depuis 6 ans et demi. Son arrêt est prévu dans 6 mois. Elle prend de l'Epogam® 1 000 (huile d'onagre) : une capsule contient 1000 mg d'huile de graines d'onagre soit 80 mg d'acide gamma-linolénique. Elle se complémente en parallèle avec du Sodilen®: extraits de pollen et pistil en cours de germination récoltés en Suède, du Magnésium orotate, du calcium et de la vitamine D selon les recommandations de son pharmacien.

Elle me présente un premier typage lymphocytaire réalisé en septembre 2018 par le laboratoire Lims mb Next (*NB : les paramètres immunitaires évalués ainsi que la présentation du typage lymphocytaire peuvent varier selon le laboratoire et le pays dans lequel il est réalisé*).

Selon les critères d'interprétation du typage lymphocytaire de base (module 2), si les T8 totaux (CD8 dans le typage lymphocytaire réalisé) sont en dessous de la norme le **système immunitaire est non adapté par défaut**.

En dessous des normes, nous trouvons aussi les NK1 (CD3-,

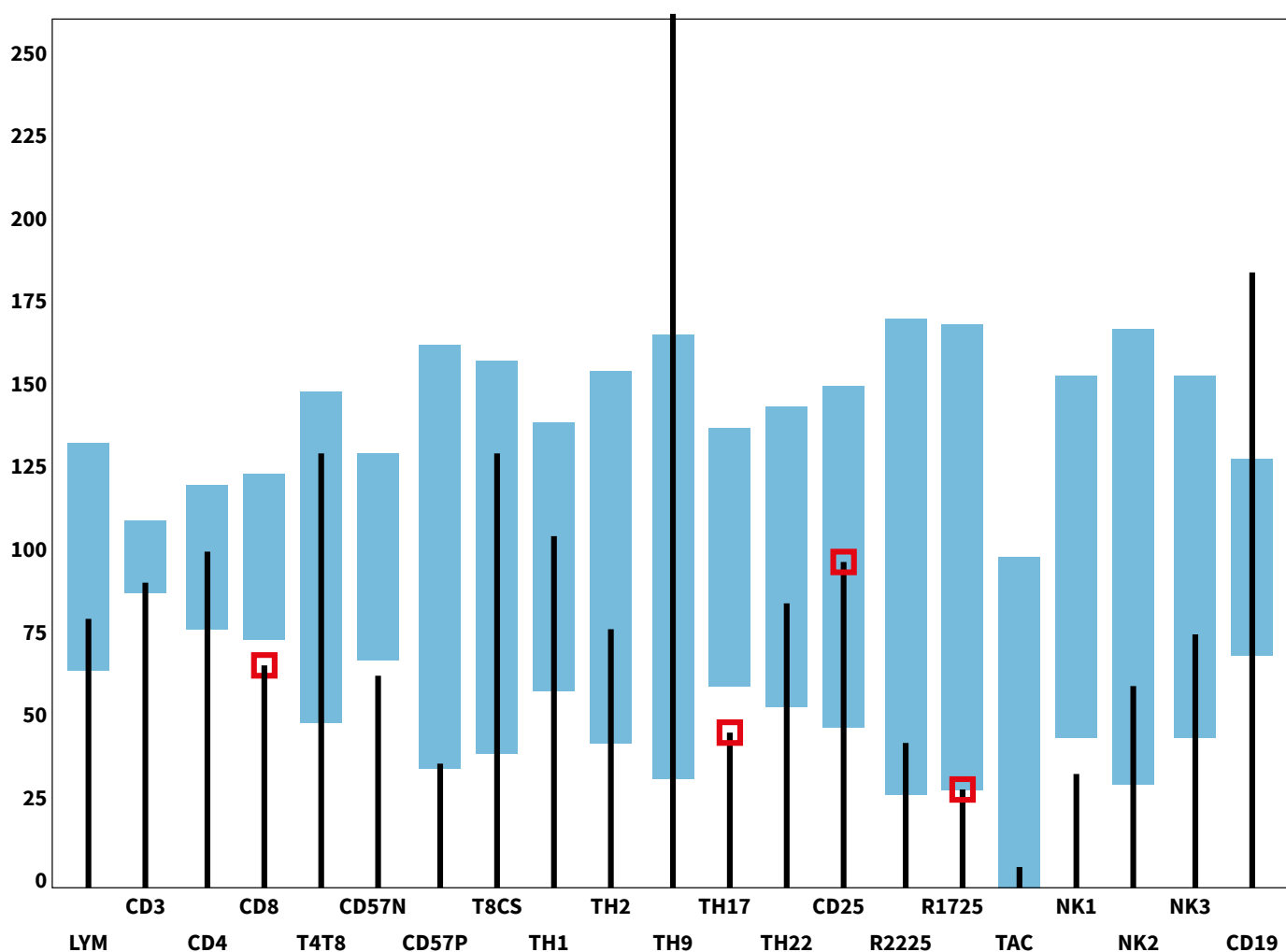
CD8-, CD57+), les lymphocytes T8 cytotoxiques CD8+ (CD57N dans le typage lymphocytaire réalisé), les Th17 ainsi que le rapport Th17 / Treg (R1725 dans le typage lymphocytaire réalisé).

Au-dessus des normes, nous avons les Th9 et les lymphocytes B (CD19).

Interprétation du typage en fonction de la clinique

Diminution des NK1 (CD3-, CD8-, CD57+)

L'antigène CD57 est un marqueur très utile de la maturation des cellules NK. Il est exprimé sur 30 à 60 % des cellules CD56^{dim}CD16 qui représentent des cellules NK matures, alors que moins de 1 % des cellules NK CD56^{bright}, qui sont considérées comme immatures, expriment le CD57. Ce marqueur est couramment utilisé pour identifier les cellules différenciées en phase terminale appelées « sénescences ». Ces cellules ont un potentiel cytotoxique élevé, mais une sensibilité diminuée aux cytokines et une capacité proliférative réduite. Les cel-





lules NK CD57+ semblent constituer une sous-population stable, augmentant avec l'âge et à l'exposition à des agents pathogènes (en particulier, mais pas exclusivement, au cytomégalovirus (HCMV)). Ainsi, les cellules NK CD57+ présentent à la fois des caractéristiques de mémoire et des fonctions effectrices puissantes. En conséquence, les fréquences des cellules exprimant le CD57 dans le sang et les tissus ont été corrélées avec le pronostic clinique dans les infections chroniques ou divers cancers et avec le vieillissement humain. Des fréquences élevées de cellules NK CD57+ périphériques ou associées à une tumeur sont rapportées chez les patients cancéreux et - contrairement à ce qui a été observé pour les cellules T CD8+ - ont souvent été associées à une maladie moins grave et à de meilleurs résultats. Leur présence est également corrélée à de meilleurs résultats en matière de maladies auto-immunes.

Diminution des lymphocytes T8 cytotoxiques CD8+

Les lymphocytes T8 cytotoxiques CD8+ (CD57N dans le typage lymphocytaire réalisé) jouent un rôle primordial dans la destruction des cellules infectées et néoplasiques. En effet, ils tuent toute cellule contenant des protéines microbiennes dans le cytosol ou le noyau, par le largage de perforines et de granzymes, deux molécules causant la mort des cellules. Un déficit en CD8+ peut signer une insuffisance d'amplification de leur potentiel par les T auxiliaires (CD4). Les lymphocytes T8 cytotoxiques ont un potentiel de réplication élevé alors que les lymphocytes T8 sénescents (CD57P dans le typage lymphocytaire réalisé) sont une sous population de T8 ayant perdu leur capacité de réplication. Quand la population de T8 sénescents est plus importante que la population de T8 cytotoxiques, cela met en péril le potentiel de cytotoxicité de l'individu.

Diminution des Th17

En 2000, Infante-Duarte et al⁴ ont montré que les cellules T productrices d'IL-17 constituaient une population distincte des cellules Th1 et des cellules Th2 chez les souris et les humains. Ces cellules ont été nommées Th17. Environ 2 % se retrouvent dans le sang, elles sont partout présentes dans les organes lymphoïdes. Les Th17 dépendent du facteur de transcription ROR γ t (RAR-related Orphan Receptor γ) et sont induites par différentes cytokines comme l'IL-1 β , l'IL-6 et le TGF- β . L'IL-23 est importante pour leur survie. Les Th17 interviennent dans l'immunité contre les bactéries et les levures notamment dans l'immunité des muqueuses. Au cours de certaines mycoses, elles permettent notamment de diminuer la charge fongique via la production de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de polynucléaires neu-

trophiles sur le site d'infection. Elles ont également un rôle protecteur contre les infections cutanées par *Candida albicans* et *Staphylococcus aureus*. Les Th17 sont retrouvés de manière préférentielle dans la lamina propria de l'intestin grêle et sont critiques pour l'homéostasie intestinale.

Les progrès récents dans le domaine de l'immunothérapie pour le traitement du cancer ont suggéré que les cellules Th17 pourraient jouer un rôle puissant dans l'immunité antitumorale. De nombreux laboratoires ont maintenant découvert que les cellules Th17 peuvent provoquer une régression tumorale dans une plus grande mesure que les cellules Th1 lorsqu'elles sont transférées chez des souris⁵. Les cellules Th17 persistent beaucoup plus longtemps et à des fréquences plus élevées chez l'hôte que les Th1⁶. Elles sont également résistantes à l'apoptose et à la sénescence, conservant ainsi leur efficacité antitumorale par rapport aux cellules Th1⁷. Bien que le mécanisme ne soit pas entièrement compris, les Th17 peuvent tuer les cellules tumorales en synergie avec les lymphocytes T8 cytotoxiques CD8+ ou par lyse directe⁸.

Augmentation des Th9

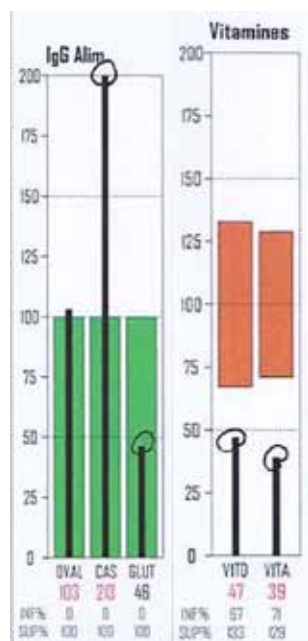
Récemment, les lymphocytes Th9 ont été décrits comme producteurs préférentiels de la cytokine IL-9. Les Th9 sont des lymphocytes caractérisés comme ayant des fonctions pro-inflammatoires. Ces lymphocytes Th9 jouent un rôle chez l'homme au cours des manifestations atopiques, des maladies inflammatoires de l'intestin, du mélanome ou bien des infections à helminthes. L'effet pro-tumoral des cellules Th9 a été rapporté dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) par Tan et al⁹. Les auteurs ont constaté que l'infiltration des cellules Th9 était augmentée au niveau des sites péri-tumoraux et tumoraux par rapport au tissu hépatique normal et indiquait une période de survie réduite. Récemment, Salazar et al. ont rapporté que les cellules Th9 micro-environnementales favorisaient les métastases tumorales dans le cancer du poumon. Ils ont découvert que l'accumulation de cellules Th9 dans le tissu cancéreux du poumon humain était corrélée à une faible survie. De plus, Shi et al. ont constaté que les cellules Th9 étaient accumulées dans un épanchement pleural malin (MPE) et indiquaient une période de survie plus courte, suggérant que les cellules Th9 pourraient favoriser le développement de tumeurs¹⁰.

Traitement et rôle de la micro-immunothérapie dans la stratégie thérapeutique

La patiente désire essayer la **micro-immunothérapie** pour stimuler son système immunitaire.

En fonction de l'analyse du typage lymphocytaire qui révèle un système immunitaire non adapté par défaut, elle prend à partir du mois de décembre en plus des compléments qu'elle prenait déjà (l'Epogam1000®, Sodilen®, Magnésium orotate, du calcium et de la vitamine D) :

- **Formule EIDN** : 1 gél/jour, 10 jours par mois pendant 6 mois (2 boîtes) en alternance avec la **formule C2** : 1 gél/jour, 10 jours par mois qu'elle prend déjà depuis 1 mois suite à un conseil d'un pharmacien.
- Immudéfense® pour son pouvoir immunostimulateur. Il apporte aussi 64 % des AJR en vitamine A.



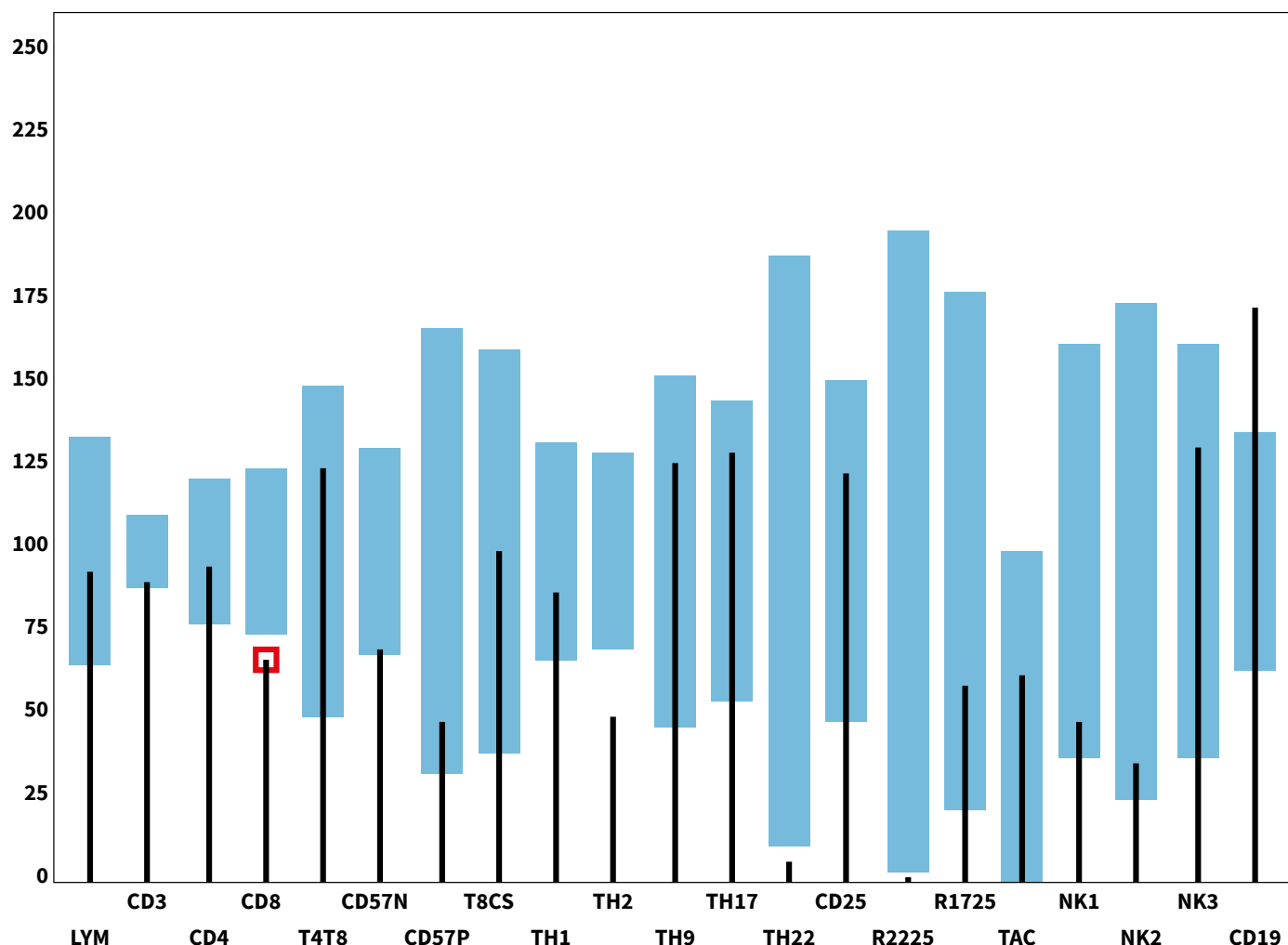
Elle supprime aussi les produits laitiers pendant quelques temps car une analyse des IgG montre une augmentation des IgG anti-caséine (IgG=12,80 mg/L > 6mg/L).

Évolution

Le deuxième typage lymphocytaire réalisé en mars 2019 (environ 6 mois plus tard) montre une nette amélioration des valeurs de nombreux paramètres. En effet les populations NK1 (CD3-, CD8-, CD57+), les T8 cytotoxiques CD8+ (CD57N dans le typage lymphocytaire réalisé), les Th17, les Th9 ainsi que le rapport Th17 / Treg (R1725 dans le typage lymphocytaire réalisé) sont rentrés dans les normes.

Ce profil immunitaire est dans l'ensemble plus favorable à une bonne défense antitumorale. En effet, de plus en plus de preuves convergent vers le potentiel de rétablir l'équilibre de l'axe Th17 / Treg pour avoir un impact profond sur la vie des patients atteints de cancer et d'auto-immunité¹¹.

En dessous des normes, nous retrouvons toujours les T8 totaux (CD8 dans le typage lymphocytaire réalisé) et deux





nouvelles populations les Th2 et Th22. Les lymphocytes B (CD19 dans le typage lymphocytaire réalisé) sont encore au-dessus des normes.

La baisse des Th2 dans ce contexte est plutôt rassurante. Il a en effet été rapporté que les cellules Th2 sécrètent des cytokines qui contribuent à la suppression du système immunitaire antitumoral¹². Matsuda et Sharma ont observé que l'IL-10 dérivée des cellules Th2 diminuait l'expression du CMH-I et induisait l'inhibition de l'activité des DC, principalement le traitement et la présentation de l'antigène, conduisant à une progression tumorale¹³. De plus, l'IL-10 peut activer les cellules T régulatrices, qui sont caractérisées par des propriétés hautement immunosuppressives. Cet effet a été soutenu par plusieurs études, qui ont démontré que la neutralisation de l'IL-10 a réussi à restaurer ou à stimuler la réponse immunitaire antitumorale¹⁴.

Conclusion

Ce cas clinique montre tout l'intérêt de l'utilisation du typage lymphocytaire comme un outil pour objectiver l'efficacité du traitement de la **micro-immunothérapie** ou d'autres traitements visant à moduler le système immunitaire. Entre deux typages, il faut 6 à 9 mois, pour donner à l'immunité le temps de s'adapter. L'idéal est de faire un typage avant de débiter le traitement pour mieux orienter le conseil thérapeutique en fonction des déséquilibres observés, d'en refaire un deuxième à 6 mois pour apporter éventuellement des corrections et enfin de vérifier que tout est rentré dans l'ordre par un troisième typage 12 mois après le premier.

Le typage lymphocytaire est déconseillé pendant les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie car ces deux thérapies modifient énormément les sous-populations immunitaires. Il faudra attendre au moins 6 à 9 mois après la fin des traitements pour pouvoir analyser l'immunité.

Ce cas clinique montre aussi tout l'intérêt de la prise en charge du système immunitaire dans un suivi post-cancer mais aussi de la synergie du traitement de **micro-immunothérapie** et de la micronutrition. En effet, l'état général de la patiente est bon et progresse vers la rémission complète. Il montre aussi qu'un typage lymphocytaire peut évoluer favorablement assez rapidement (en l'espace de 6 mois).

Bibliographie

1. Torre, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* 65, 87–108 (2015).
2. Foukakis, T. et al. Age-specific trends of survival in metastatic breast cancer: 26 years longitudinal data from a population-based cancer registry in Stockholm, Sweden. *Breast Cancer Res. Treat.* 130, 553–560 (2011).
3. Coventry, B. J., Weightman, M. J., Bradley, J. & Skinner, J. M. Immune profiling in human breast cancer using high-sensitivity detection and analysis techniques. *JRSM Open* 6, 2054270415603909 (2015).
4. Infante-Duarte, C et al. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *Journal of immunology* 165, 6107–6115 (2000).
5. Muranski, P. et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. *Blood* 112, 362–373 (2008).
6. Muranski, P. et al. Th17 cells are long lived and retain a stem cell-like molecular signature. *Immunity* 35, 972–985 (2011).
7. Bowers, J. S. et al. Th17 cells are refractory to senescence and retain robust antitumor activity after long-term ex vivo expansion. *JCI Insight* 2, e90772 (2017).
8. Martin-Orozco, N. et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity* 31, 787–798 (2009).
9. Tan, H., Wang, S. & Zhao, L. A tumour-promoting role of Th9 cells in hepatocellular carcinoma through CCL20 and STAT3 pathways. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 44, 213–221 (2017).
10. Ye, Z.-J. et al. Differentiation and immune regulation of IL-9-producing CD4+ T cells in malignant pleural effusion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 1168–1179 (2012).
11. Knochelmann, H. M. et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell. Mol. Immunol.* 15, 458–469 (2018).
12. Ubukata, H. et al. Evaluations of interferon- γ /interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J. Surg. Oncol.* 102, 742–747 (2010).
13. Matsuda, M. et al. Interleukin 10 pretreatment protects target cells from tumor- and allo-specific cytotoxic T cells and downregulates HLA class I expression. *J. Exp. Med.* 180, 2371–2376 (1994).
14. Mocellin, S., Marincola, F. M. & Young, H. A. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint. *J. Leukoc. Biol.* 78, 1043–1051 (2005).

Du côté de la recherche

Suivez l'actualité médicale et scientifique décryptée par le Dr Pascal Mensah, Directeur Scientifique des associations de micro-immunothérapie

La recherche scientifique est passionnante mais dans la pratique il n'est pas toujours facile d'en suivre l'actualité. Or, comme la connaissance et la pratique vont de pair, cette rubrique a pour objectif de vous présenter les dernières actualités de la recherche en immunologie et en micro-immunothérapie au niveau national comme international.

Quoi de neuf ?

Quelques nouveautés en micro-immunothérapie

1

Une étude récemment publiée dans la revue *Dose-Response* confirme les effets anti-inflammatoires de médiateurs comme l'IL-1 et le TNF- α lorsque ceux-ci sont administrés en *ultra-low doses* (très faibles doses). L'étude, réalisée *in vitro* sur deux modèles cellulaires d'inflammation (des monocytes humains primaires stimulés par LPS et la lignée cellulaire THP-1 différenciée avec du phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)), corrobore les résultats déjà observés *in vitro* en 2018 sur le même modèle cellulaire de monocytes primaires humains et *in vivo* en 2020 sur un modèle murin de polyarthrite rhumatoïde. L'étude présente également un mode d'action pour expliquer cet effet dans les médicaments de **micro-immunothérapie**. Elle suggère ainsi que l'inversion de l'effet endogène de ces protéines, lorsqu'elles sont administrées en *low doses*, pourrait être due à la présence de particules submicroniques (150 à 1000 nm) et à l'induction d'un phénomène de type hormétique. Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires dans ce domaine, comme l'indiquent les auteurs, cette étude représente une avancée importante dans la compréhension du fonctionnement des *low doses* au niveau moléculaire dans l'organisme.

- Floris I, Rose T, Rojas JAC, Appel K, Roesch C, Lejeune B. Pro-Inflammatory Cytokines at Ultra-Low Dose Exert Anti-Inflammatory Effect In Vitro: A Possible Mode of Action Involving Sub-Micron Particles? *Dose-Response*. 2020;18(4):155932582096172. doi:10.1177/1559325820961723

2

Une publication parue en janvier 2021 dans le *Journal of Periodontology* met en évidence les propriétés anti-inflammatoires et l'effet régénératoire sur le métabolisme du collagène, d'un traitement de micro-immunothérapie utilisant des *low doses* de la protéine morphogénétique osseuse 4 (BMP4) sur des fibroblastes gingivaux humains. Cette étude souligne également une amélioration de la viabilité du tissu gingival à partir d'un modèle de culture 3D de la muqueuse buccale dans des conditions inflammatoires. Les résultats de cette étude révèlent que l'utilisation de BMP4 en *low doses* constitue une approche thérapeutique intéressante pour prévenir la récurrence de la maladie parodontale et comme soutien dans le traitement de la parodontite.

- Ferrà-Cañellas M del M, Munar-Bestard M, Garcia-Sureda L, Lejeune B, Ramis JM, Monjo M. BMP4 micro-immunotherapy increases collagen deposition and reduces PGE2 release in human gingival fibroblasts and increases tissue viability of engineered 3D gingiva under inflammatory conditions. *J Periodontol*. Janvier 2021. doi:10.1002/jper.20-0552

Les infections virales comme facteurs oncogènes

3

De plus en plus d'études établissent un lien inquiétant entre certaines infections virales ainsi que l'apparition et la progression du cancer. Certains virus peuvent avoir une action cancérogène et ainsi déclencher ou favoriser la transformation maligne. Certains d'entre eux possèdent par exemple des capacités oncogènes, comme le papillomavirus humain (HPV), les virus de l'hépatite B et C, le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou le virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi (KSHV). Il existe également des virus aux propriétés oncomodulatrices, comme le cytomégalovirus (CMV), qui peuvent agir indirectement comme des cancérogènes en favorisant l'inflammation chronique et l'immunosuppression. D'un point de vue thérapeutique, connaître les liens entre les virus et l'apparition ou le développement de diverses maladies et découvrir les mécanismes moléculaires qui leur permettent d'échapper et de moduler le système immunitaire pourrait ouvrir de nouvelles perspectives en matière de prévention et de traitement.

- Fernandes Q, Gupta I, Vranic S, Al Moustafa A-E. Human Papillomaviruses and Epstein-Barr Virus Interactions in Colorectal Cancer: A Brief Review. *Pathogens*. 2020;9(4):300. doi:10.3390/pathogens9040300
- Pathak S, Wilczyński JR, Paradowska E. Factors in Oncogenesis: Viral Infections in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):561. doi:10.3390/cancers12030561



L'IFMi vous accompagne

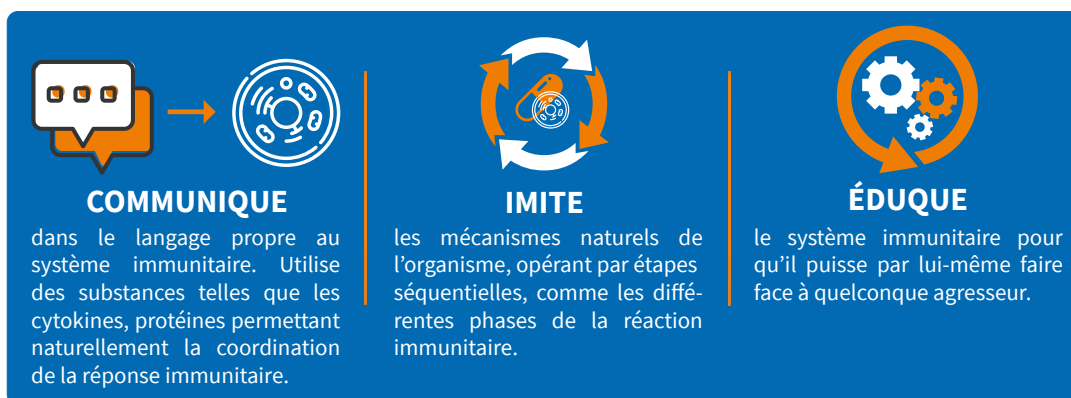
L'Institut Français de Micro-immunothérapie (IFMi) est une association à but non lucratif dont l'objectif est de :

- ▶ 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.

Qu'est-ce que la micro-immunothérapie ?

- 1 La micro-immunothérapie est un type d'immunothérapie.
- 2 La micro-immunothérapie se distingue par l'utilisation de substances immunomodulatrices en *low doses*.
- 3 Son objectif est de restaurer l'efficacité du système immunitaire pour qu'il puisse, par lui-même, faire face à toute altération.
- 4 C'est-à-dire, préparées en concentrations similaires ou inférieures à celles qui pourraient se trouver dans l'organisme, se maintenant ainsi, en harmonie avec les mécanismes naturels du corps.



Domaines thérapeutiques



Dermatologie



Neurologie



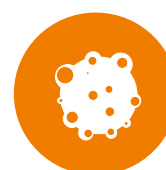
Rhumatologie



Infectiologie



Gériatrie



Oncologie



Odontologie



Oto-rhino-laryngologie



Gynécologie



Pédiatrie



Gastro-entérologie

Les activités de l'IFMi



Jeudi 4 mars 2021

20 h - 21 h 30

En Ligne

LeMoisGynéco#1

HPV, la voie de la micro-immunothérapie

Mme Elisabeth

LATOUR DE MAREUIL

Jeudi 11 mars 2021

20 h - 21 h 30

En Ligne

LeMoisGynéco#2

Herpès et Chlamydiae : approches cliniques et intérêt de la micro-immunothérapie

Dr Michèle FERRIEU

Jeudi 18 mars 2021

20 h - 21 h 30

En Ligne

LeMoisGynéco#3

Endométriose : pourquoi et comment réguler le système immunitaire ?

Dr Diego JACQUES

Jeudi 25 mars 2021

20 h - 21 h

En Ligne

LeMoisGynéco#4

La micro-immunothérapie dans le papillomavirus : quelques cas venant de la pratique

Dr Nathalie CALAME

Tarif par session : 45 € (adhérents 35 €) | Tarif intégral (4 sessions) : 160 € (Adhérents 115 €)

Mardi 30 mars 2021

20 h - 21 h

En Ligne

MeetMi#3

La micro-immunothérapie au féminin : partage d'expérience du Dr Calame

Dr Nathalie CALAME

Tarif : gratuit

Séminaires de formation 2021

À VENIR | L'IFMi s'adapte | Parcours de formation | En ligne*

L'essentiel de la micro-immunothérapie en 3 cours : 160 € (Adhérents 115 €)

Mardi 4 mai 19 h - 21 h En Ligne **Cours 1** Introduction à la micro-immunothérapie Dr Karine BERNARD

Mardi 11 mai 19 h - 21 h En Ligne **Cours 2** La micro-immunothérapie appliquée au quotidien Dr Dominique AMBROS

Mardi 18 mai 19 h - 21 h En Ligne **Cours 3** Les aspects pratiques de la micro-immunothérapie Dr Karine BERNARD

**sous réserve de modifications liées à la situation sanitaire entraînée par la Covid-19*

Webinaires



► 15 avril 2021 de 20 h à 21 h

WebMi #17 animé par
le Dr Nathalie CALAME

Maladies neuro-dégénératives : la place
de l'immunothérapie en *low dose*



► 29 juin 2021 de 20 h à 21 h

WebMi #18 animé par
le Dr Karine BERNARD

Dépression et micro-immunothérapie

Retrouvez tous nos **WebMi#** sur www.microimmuno.fr

- #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

Congrès 2021

L'IFMi sera présent aux congrès suivants* : **sous réserve de modifications liées à la situation sanitaire entraînée par la Covid-19*

► **27 mars 2021 | Valence**

Congrès RESSANTI

Santé intégrative, santé du futur ? Comment faire réseau ?

► **27-28 mai 2021 | Porto-Vecchio**

Congrès ODENTH

Bien-être au cabinet dentaire : les solutions naturelles pour l'équipe soignante et le patient



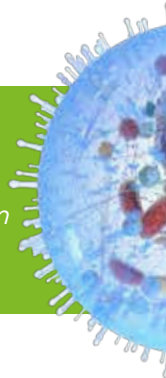
2nd International Congress of
Micro-immunotherapy

June 2-4, 2022

Palma de Mallorca, Spain

IMMUNOMETABOLISM

*Or the crosstalk between immunity and metabolism
in health and disease*



E-learning



- Avant de participer à nos formations présentiels, nous vous invitons à suivre la formation de base à la micro-immunothérapie sur notre site Internet
<http://elearning.microimmuno.fr/>
- Afin de suivre nos E-learning, vous devez adhérer à notre association (70 € l'année). Votre adhésion vous permettra de suivre nos E-learning autant de fois que vous le souhaitez.
- Complétez votre bulletin d'adhésion sur notre site, et renvoyez ce dernier avec votre règlement. (www.microimmuno.fr)

► Informations et inscriptions :

En ligne: www.microimmuno.fr

Par e-mail: ifmi@microimmuno.fr

Par téléphone : +33 (0)1 86 95 41 63

Par courrier : IFMi – 49 rue de Ponthieu • 75008 Paris



Adhésion à l'IFMi

Si vous souhaitez **devenir adhérent** de l'Institut Français de Micro-immunothérapie, veuillez compléter votre bulletin d'adhésion sur notre site (www.microimmuno.fr). Les frais d'adhésion sont de **70 €**.

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

Votre adhésion vous permet de :

- ▶ suivre les **formations en ligne** sur le site <http://elearning.microimmuno.fr/>
- ▶ bénéficier de **20 % de réduction sur toutes les participations à une formation** de l'IFMi
- ▶ bénéficier d'un **tarif préférentiel sur certaines publications** de l'IFMi

OFFRE DE BIENVENUE

Votre 1^{re} formation offerte

(Parcours de formation en ligne « **L'essentiel de la micro-immunothérapie** » lors de votre toute première adhésion.

(non applicable sur les renouvellements)



Plateforme médicale

▶ 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 sur le web <https://microimmuno.fr> dans l'espace professionnel, rubrique **HelpMi**

Nos médecins prendront contact avec vous.



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 : Février 2021

ISSN : 2609-3863