



L'IFMi vous souhaite la bienvenue

www.microimmuno.fr



MeetMi #6 -

Suivi immunologique post-cancer

Mardi 30 novembre 2021

*Karine BERNARD
Dr en immunologie*



MeetMi # - Suivi immunologique post-cancer

1. PRÉSENTATION CLINIQUE
2. BILANS BIOLOGIQUES
3. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE
4. RÉSULTATS ET ÉVOLUTION
5. CONCLUSION



Présentation clinique

Aspects généraux :

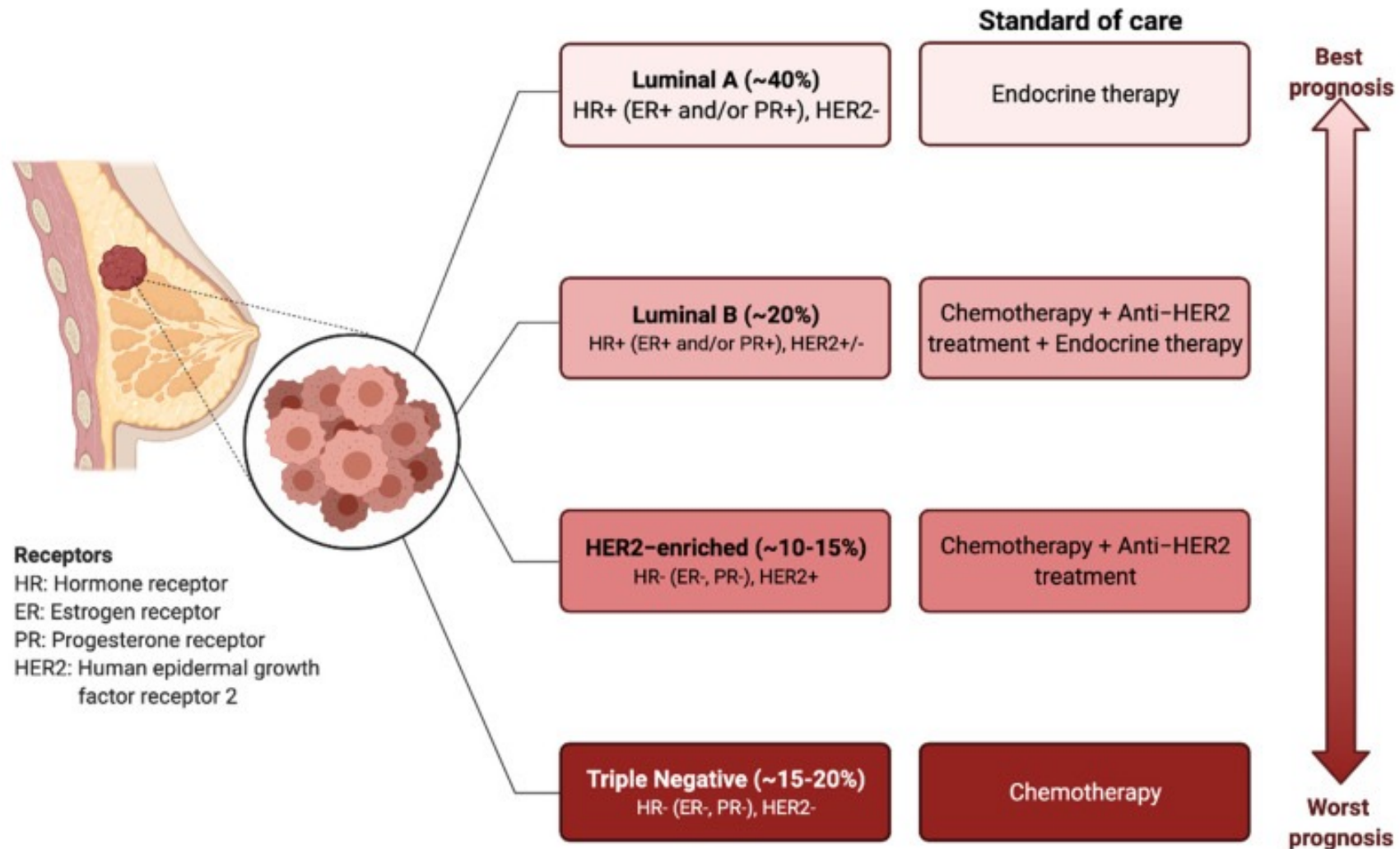
- Femme de 56 ans qui consulte pour la première fois en décembre 2018.
- Motif : elle veut travailler sur son immunité car elle a fait 2 cancers du sein à 4 ans d'intervalle.
- A vu un médecin qui lui a fait faire un typage lymphocytaire, un profil protéique et un profil neurotransmetteur, mais elle n'y est pas retournée et vient me voir.

Présentation clinique

Antécédents :

- Cancer du sein en 2012 : HR+, Her2+. Type luminal B
 - Chimiothérapie / radiothérapie + herceptine (Ac anti Her2) pendant 1 an
 - Sous Femara (letrozole=inhibiteur de l'aromatase) depuis 6 ans et demi.
Arrête le Femara en octobre prochain.
- En 2016 l'autre sein autre cancer + atteinte ganglionnaire
- Pas d'origine génétique aux cancers

Les différents types de cancers du sein



Présentation clinique

Informations supplémentaires :

- Se trouve trop grosse
- Vie compliquée 2 enfants : premier mari décédé ; le 2ème l'a quittée.
- A besoin de manger beaucoup : appétit féroce.
- Dort que 6 heures par nuit
- ALIMENTATION : n'aime pas cuisiner, aime manger en grosses quantités, ne boit pas d'alcool ; adore les produits laitiers.

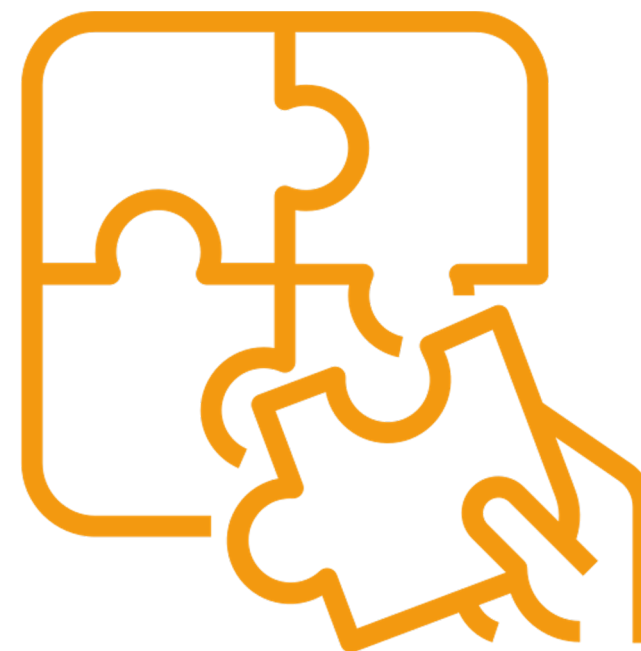
Présentation clinique

Traitements en cours :

- Sous Femara depuis 6 ans et demi. Arrête le Femara en octobre prochain.
- Epogam1000 (huile d'onagre) : Une capsule contient 1000 mg d'huile de graines d'onagre (Ze 358), équivalant à une teneur en acide gamma-linolénique d'au moins 80 mg.
- Sodilen : Extraits de pollen et pistil en cours de germination récoltés en Suède.
- Mg orotate.
- Pâte à mâcher de calcium et vit D pour une ostéopénie.

MeetMi # - Suivi immunologique post-cancer

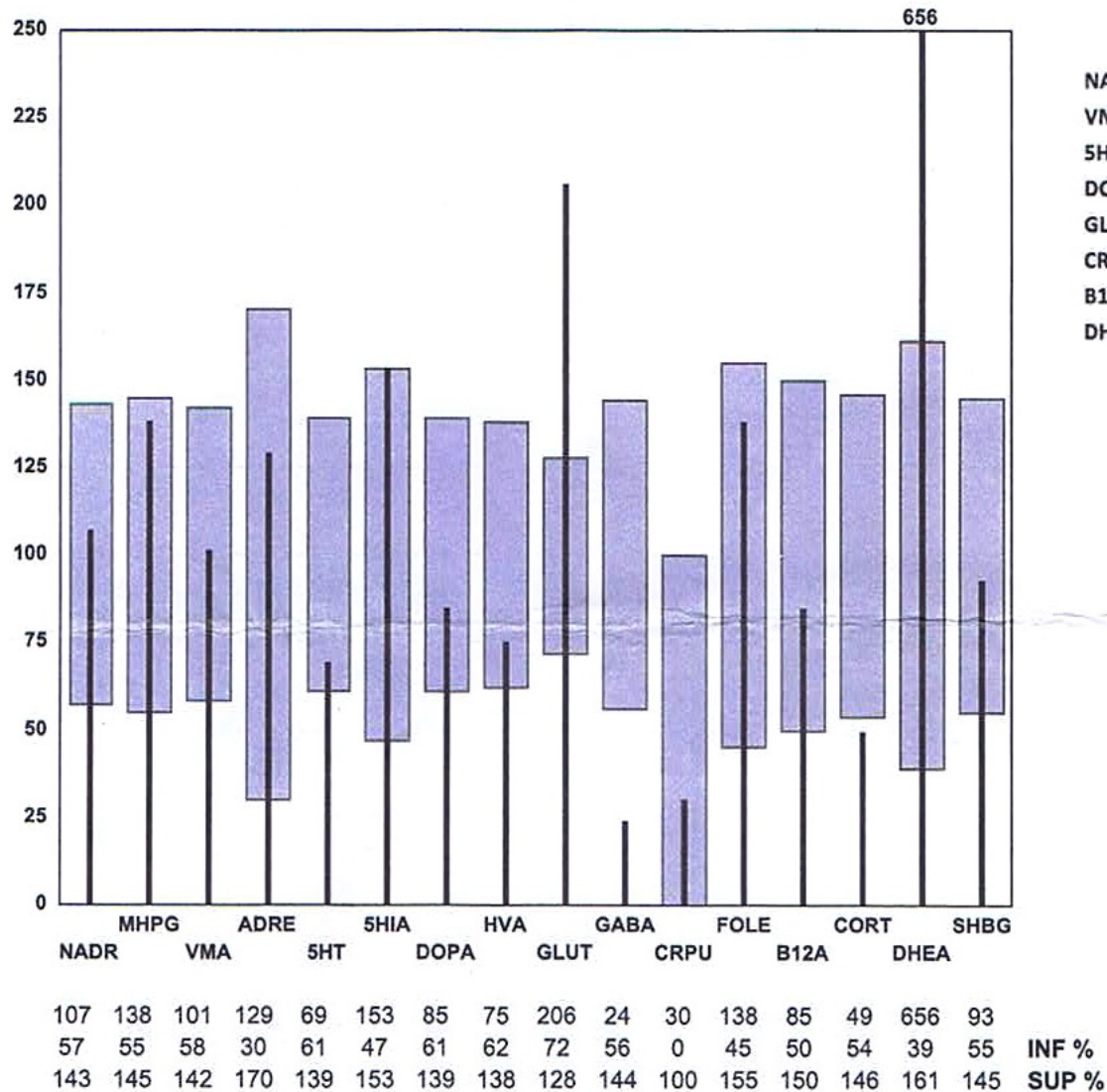
1. PRÉSENTATION CLINIQUE
2. **BILANS BIOLOGIQUES**
3. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE
4. RÉSULTATS ET ÉVOLUTION
5. CONCLUSION



Bilans biologiques

- Deux typages lymphocytaires qui ont été fait à 6 mois d'intervalle
- Profil d'acides gras érythrocytaire
- Bilan optimisation nutritionnel
- Bilan neurotransmetteur

Profil neuro 25/09/2018

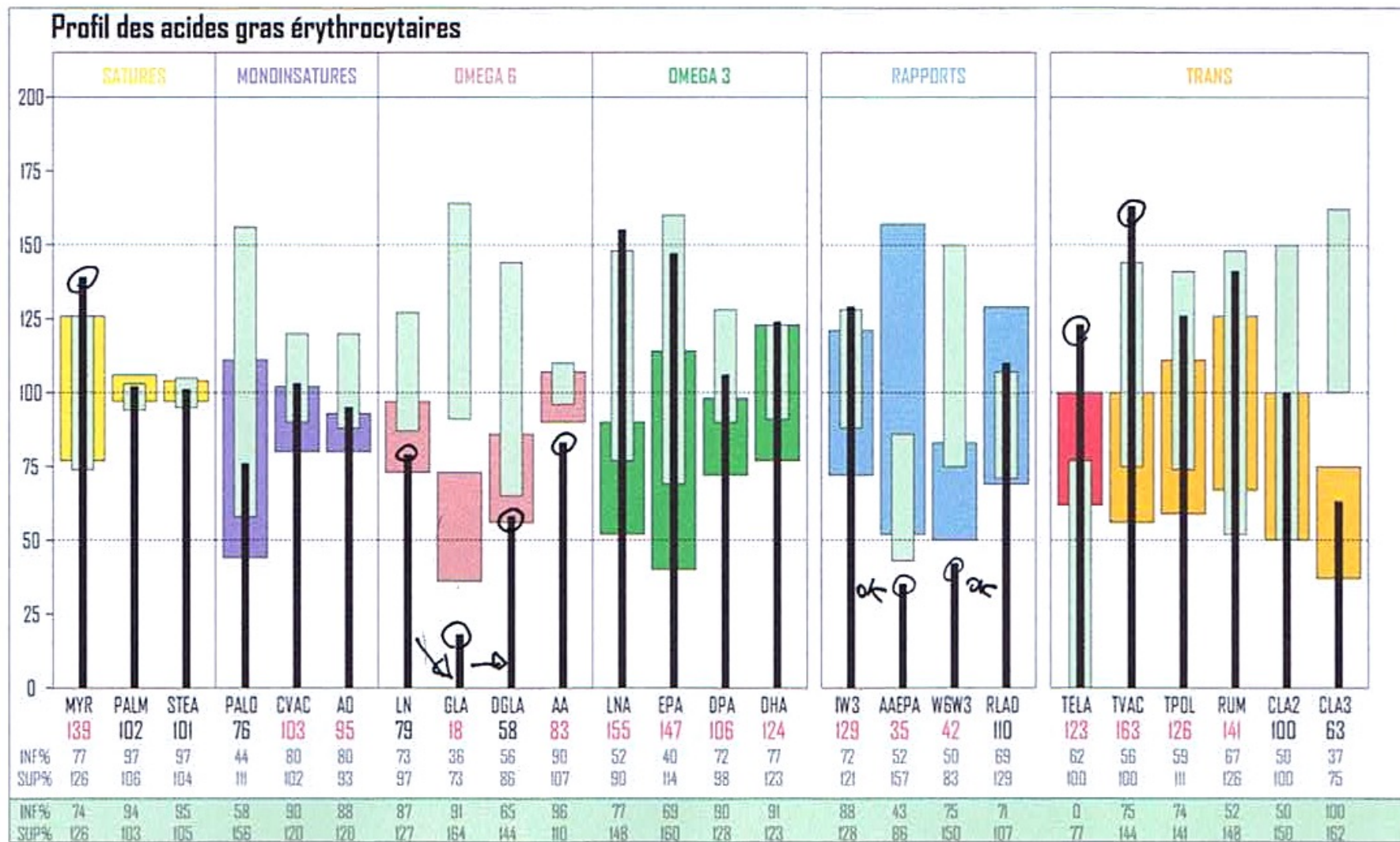


NADR Noradrénaline
VMA Acide vanilmandélique
5HT Sérotonine
DOPA Dopamine
GLUT Glutamate
CRPU CRP ultrasensible
B12A Vitamine B12 active
DHEA DHEA salivaire 8h

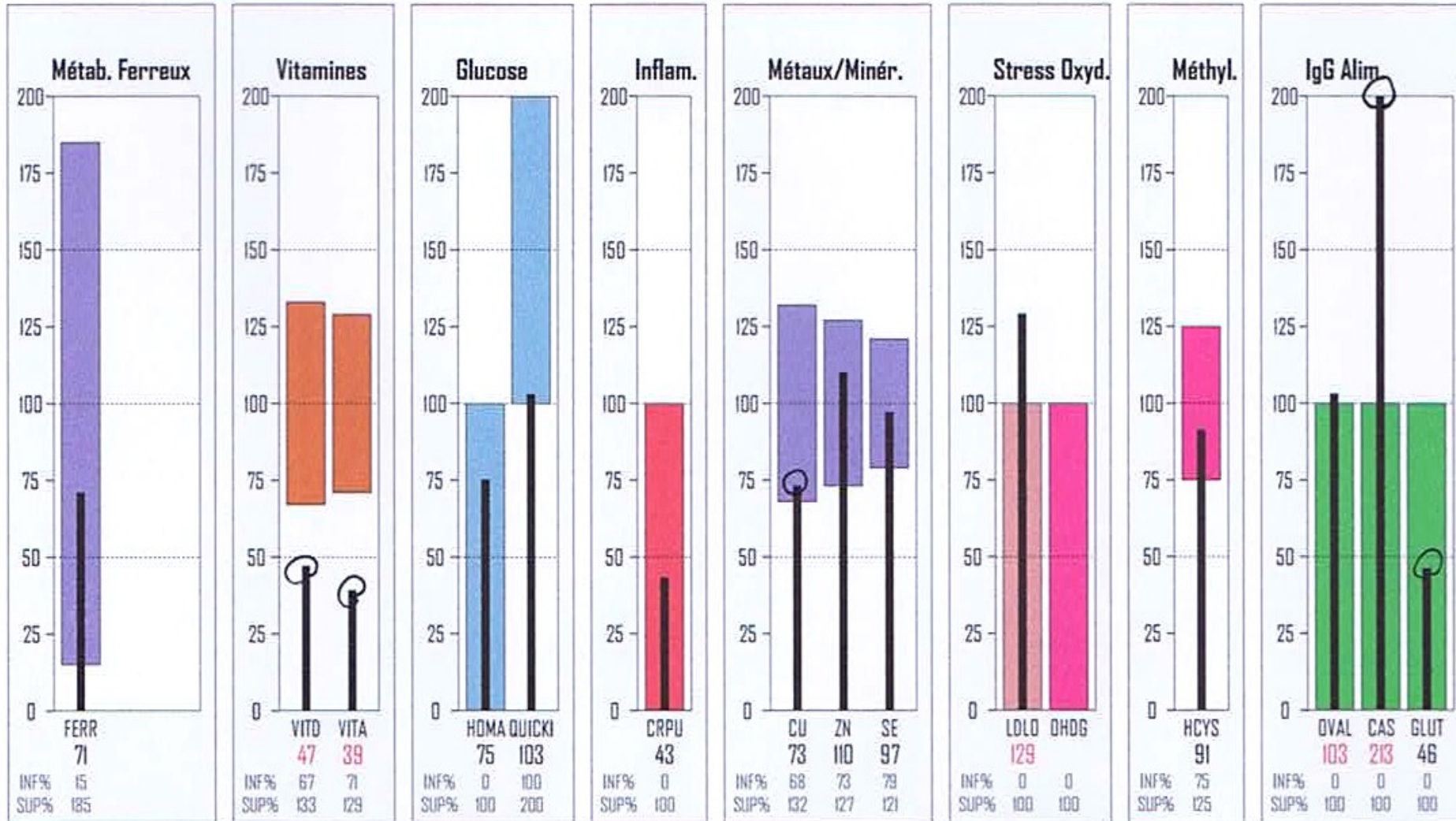
MHPG 3-Méthoxy-4-Hydroxyphénylglycérol
ADRE Adrénaline
5HIA Acide 5-hydroxyindol acétique
HVA Acide homovanillique
GABA GABA
FOLE Vitamine B9 érythrocytaire
CORT Cortisol Réveil (40min après lever)
SHBG Sex Hormone Binding Globulin

- Sérotonine basse, glutamate élevé et GABA très insuffisant
- Clinique: ne dort que 6 h par nuit as du mal à se coucher le soir

Profil des acides gras érythrocytaires



Bip de base



Le système immunitaire : pilier central de la santé

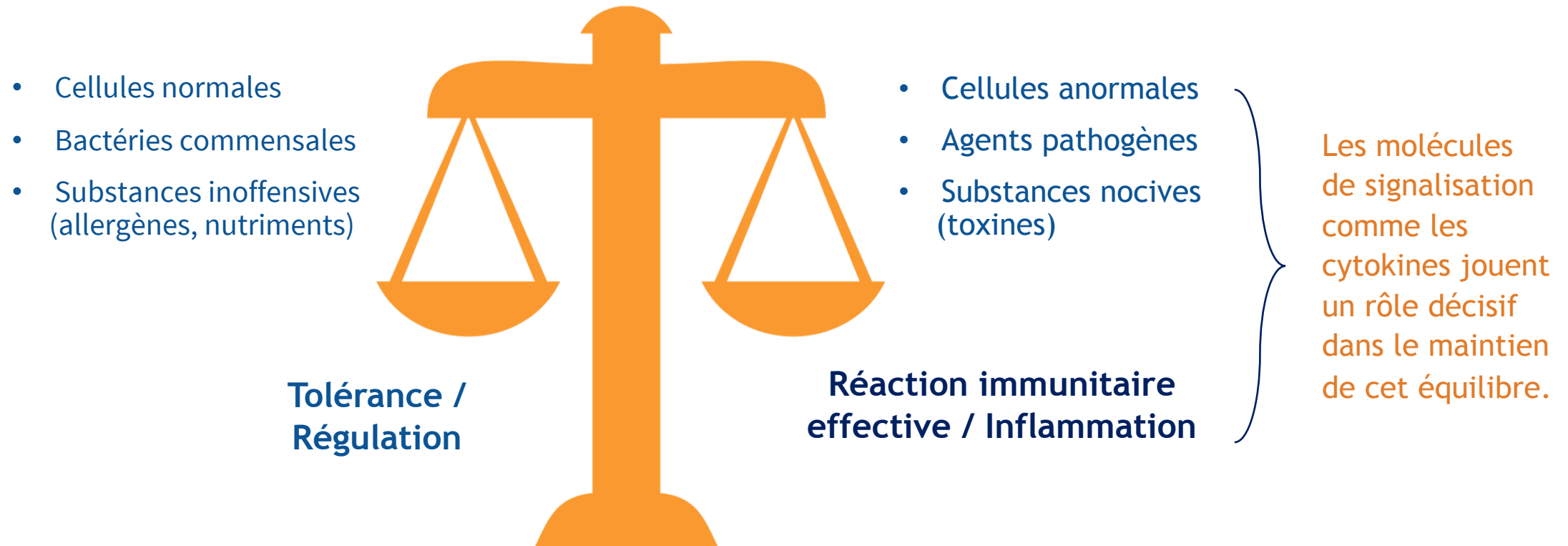
Pour aider le patient sur le **long terme**, il est essentiel de prendre en compte son système immunitaire dans **le diagnostic mais aussi sur le plan thérapeutique.**



Pourquoi prendre en compte le système immunitaire dans votre stratégie thérapeutique ?

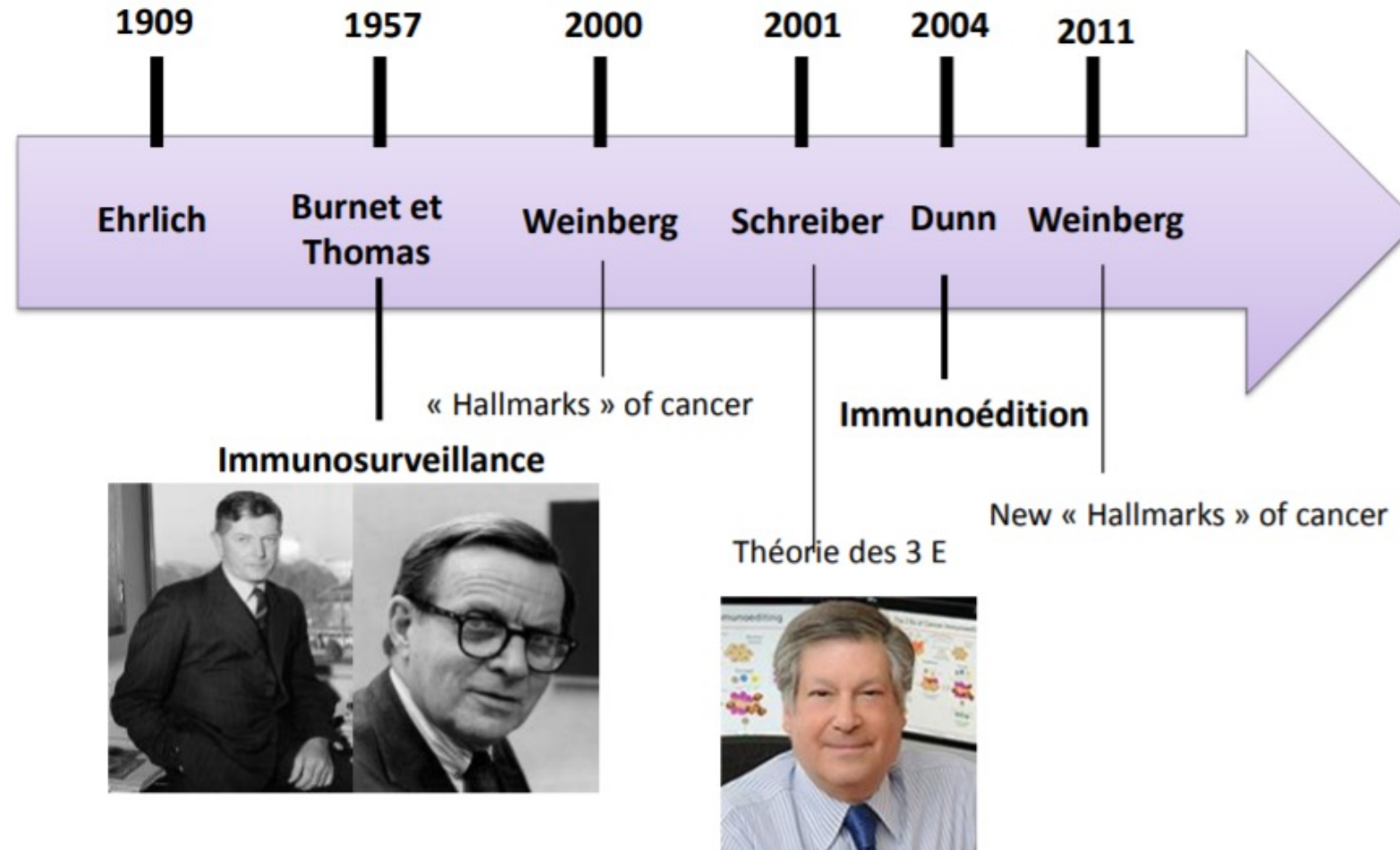
La santé dépend de l'homéostasie du système immunitaire.

La majorité des maladies sont liées à un **dysfonctionnement immunitaire**.



- Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol.* 2010;3(5):450-60.
- Rubinow KB, Rubinow DR. In immune defense: redefining the role of the immune system in chronic disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(1):19-26.

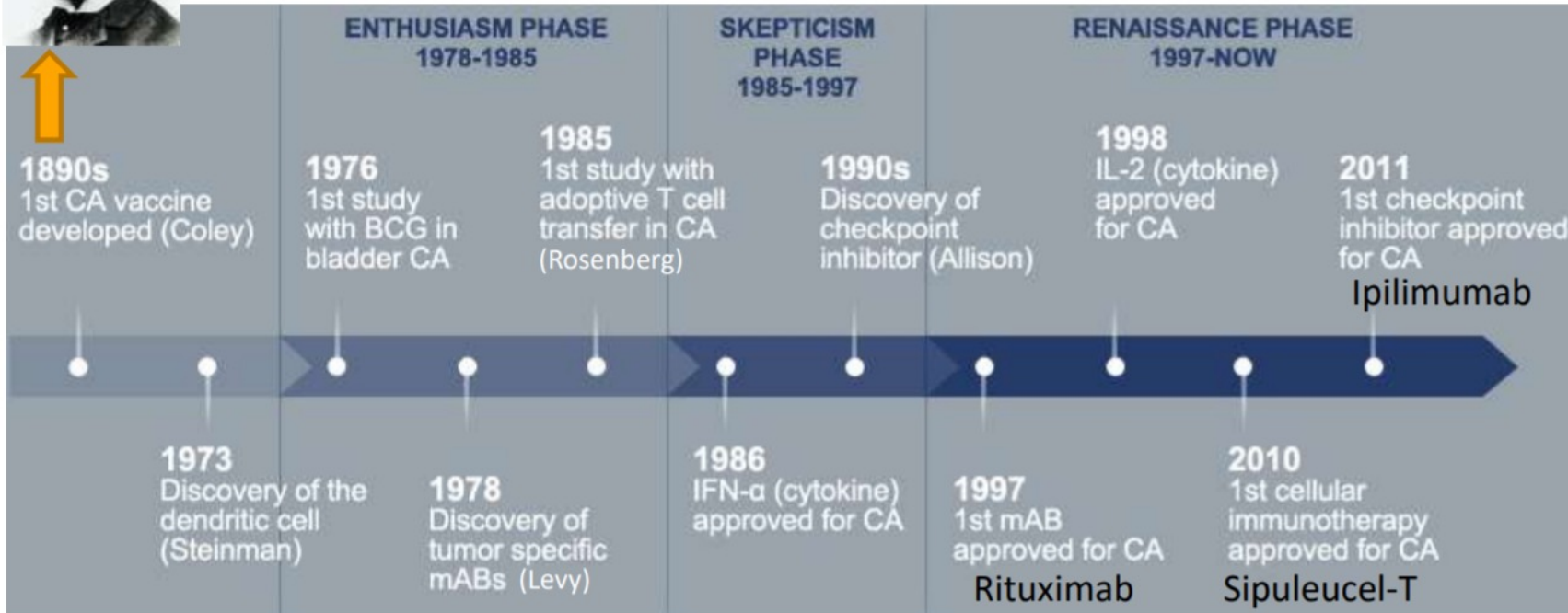
Concepts d'immunosurveillance et d'immunoédition



La renaissance de l'immunothérapie



William Coley, « Le père de l'immunothérapie »



CA=cancer

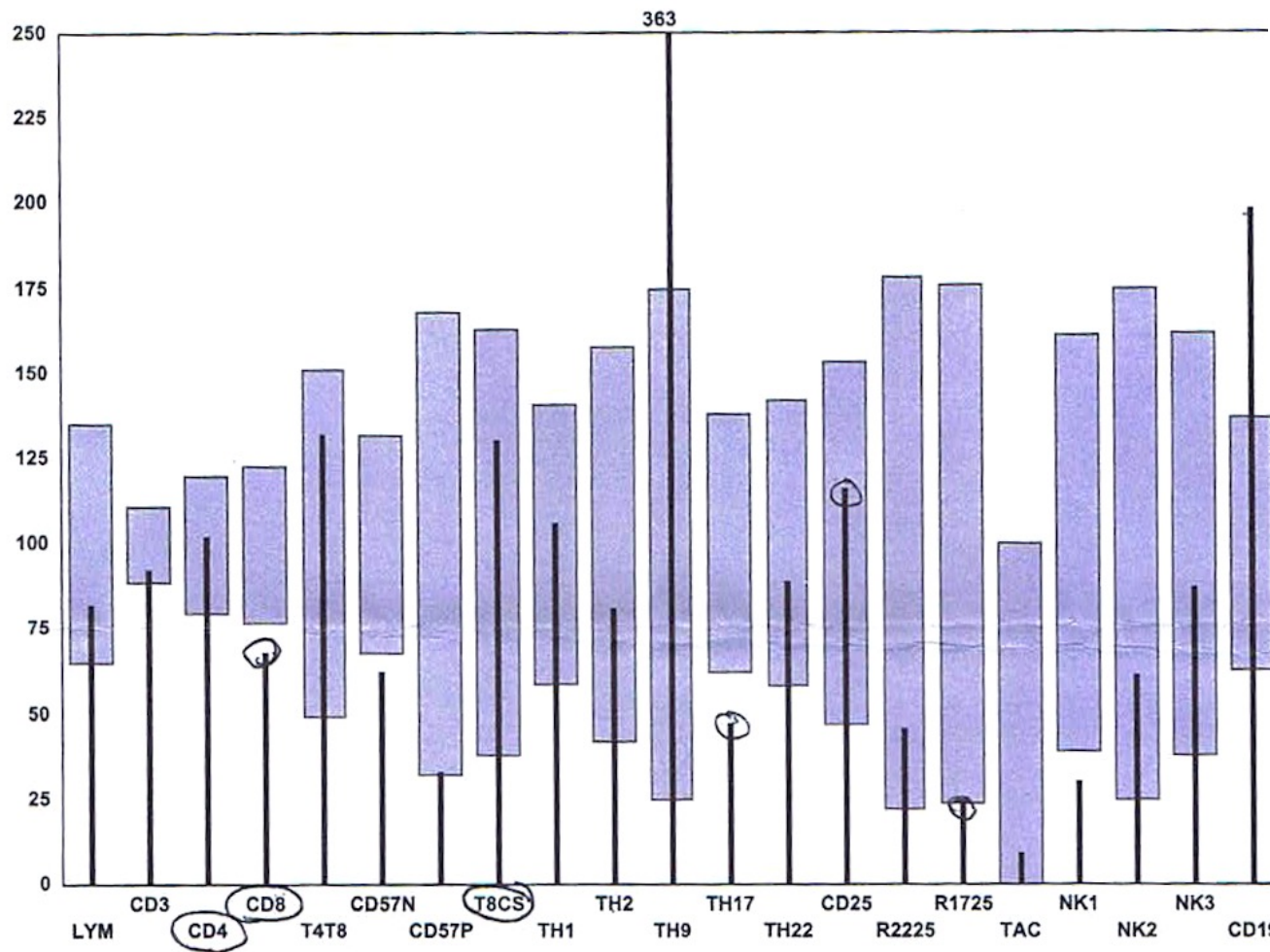
- L'immunothérapie consiste à stimuler, par différents traitements, le SI, afin de lui permettre de combattre les cellules tumorales.
- Il s'agit de « réveiller » le SI face aux cellules malignes.

Les analyses principales du système immunitaire

Lesquelles et pourquoi ?

1. L'électrophorèse des protéines sériques pour détecter une augmentation ou une baisse anormale de protéines dans le sang.
2. Le profil protéique pour apprécier l'état inflammatoire du patient.
3. Le typage lymphocytaire pour découvrir l'état immunitaire du patient.
4. Les sérologies virales pour identifier le ou les agents infectieux rencontrés.

Typage lymphocytaire 25/09/2018



LYM Lymphocytes
 CD4 Lymphocytes T4
 T4T8 Rapport T4/T8
 CD57P CD8+CD57+ (sous-population T8)
 TH1 Lymphocytes Th1
 TH9 Lymphocytes Th9
 TH22 Lymphocytes Th22
 R2225 Rapport 22/25
 TAC T activés (CD3+DR+)
 NK2 N. Killer CD3+, CD16+/CD56+
 CD19 Lymphocytes B

CD3 Lymphocytes T3
 CD8 Lymphocytes T8
 CD57N CD8+CD57⁻ (sous-population T8)
 T8CS⁺ CD8+CD57⁻/CD8+CD57⁺
 TH2 Lymphocytes Th2
 TH17 Lymphocytes Th17
 CD25 Lymphocytes T régulateurs CD25+
 R1725 Rapport 17/25
 NK1 N. Killer CD3⁻, CD8⁻/CD57⁺
 NK3 N. Killer CD3⁻, CD16⁺/CD56⁺

82	92	102	68	132	62	33	130	106	81	363	47	89	116	45	24	9	30	61	87	198
65	89	80	77	49	68	32	38	59	42	25	62	58	47	22	24	0	39	25	38	63
135	111	120	123	151	132	168	163	141	158	175	138	142	153	178	176	100	161	175	162	137

INF %
 SUP %

Typage lymphocytaire

- **Au dessous des normes**
 - CD8+ 57-
 - TH17
 - Rapport TH17 / Treg
 - NK1
- Selon critères d'interprétation du typage lymphocytaire (module 2) :
 - **Typage lymphocytaire : non adapté par défaut**
 - **Car CD8** au dessous de la norme.

Interprétation du typage lymphocytaire

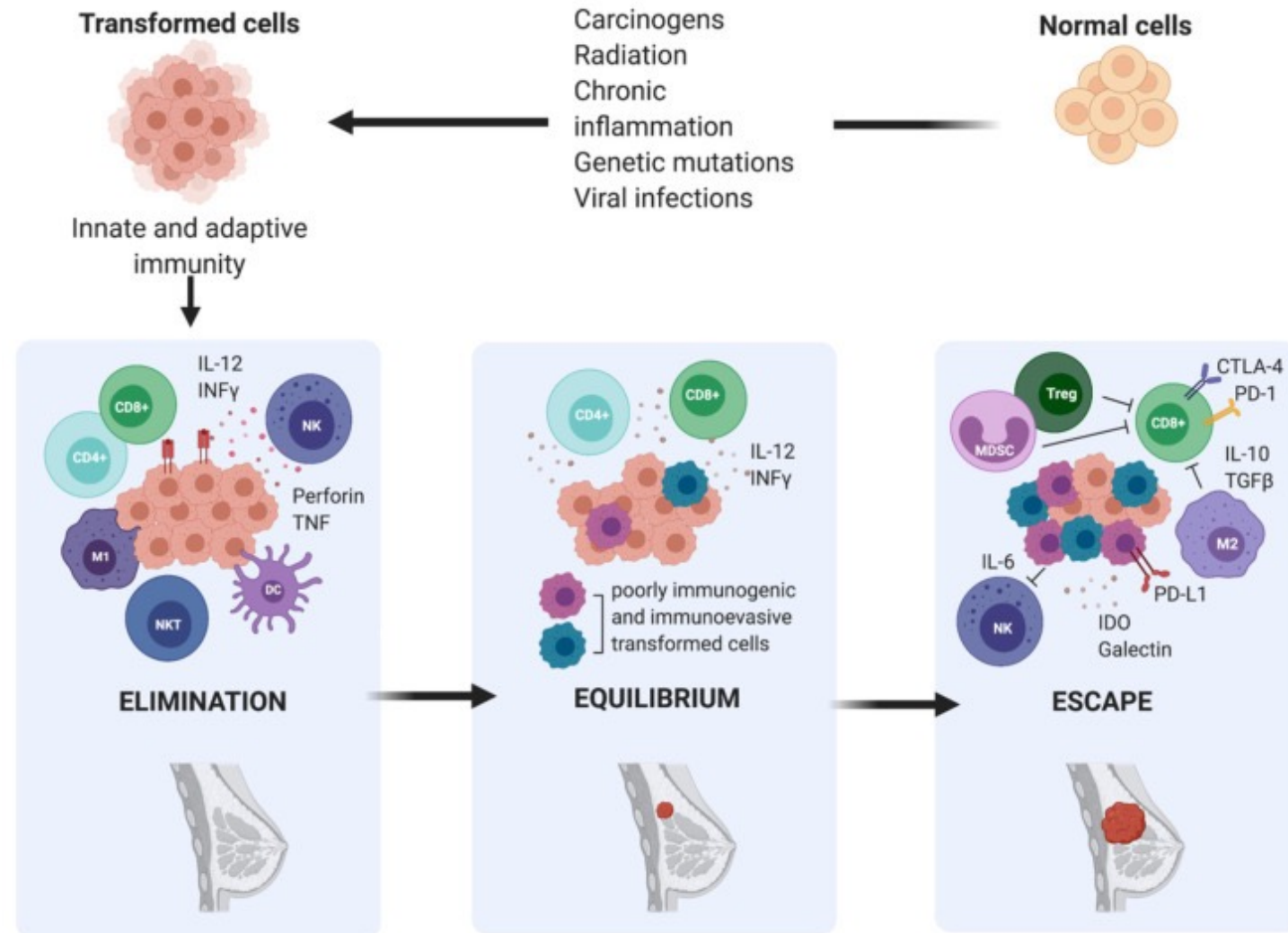
critère 1	critère 2	critère 3	critère 4	critère 5
T4	T4H/T4I	T8	T8C/T8NC T8C/T8S	RsIL-2

La réponse immunitaire est ...

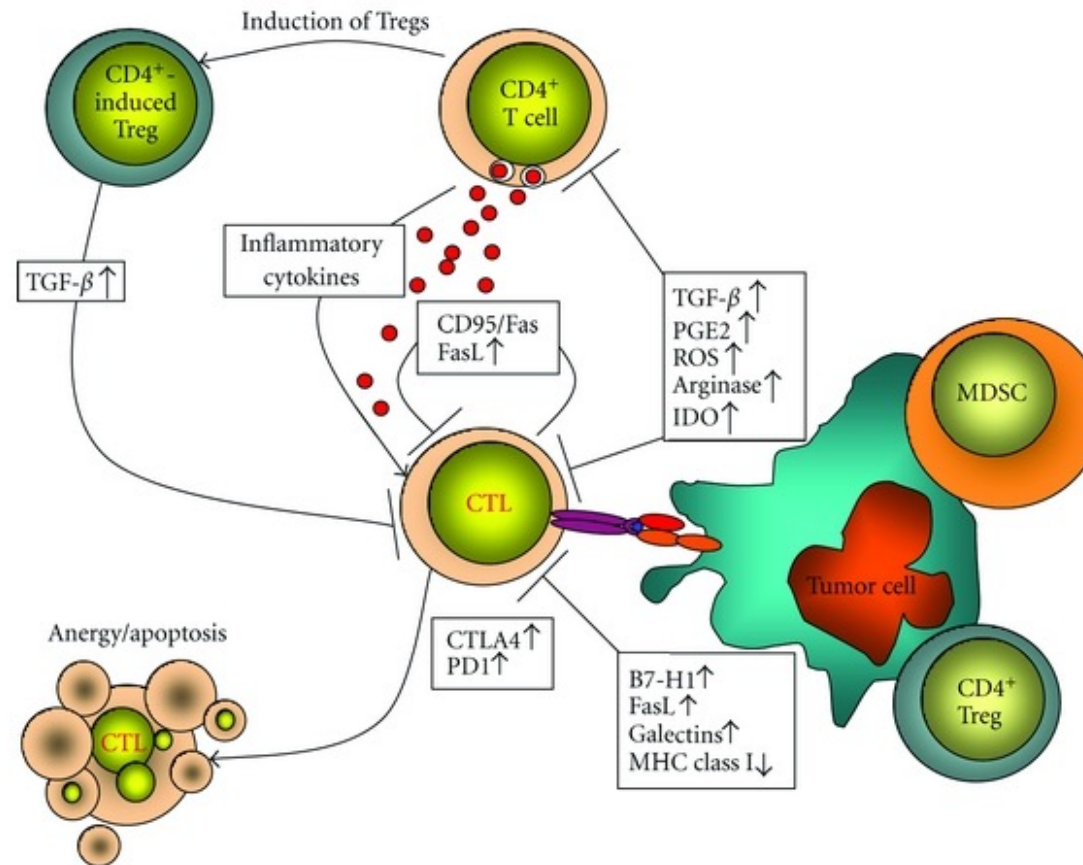


Elle doit toujours être nuancée par rapport à la clinique

Immuno-éediting dans le cancer du sein

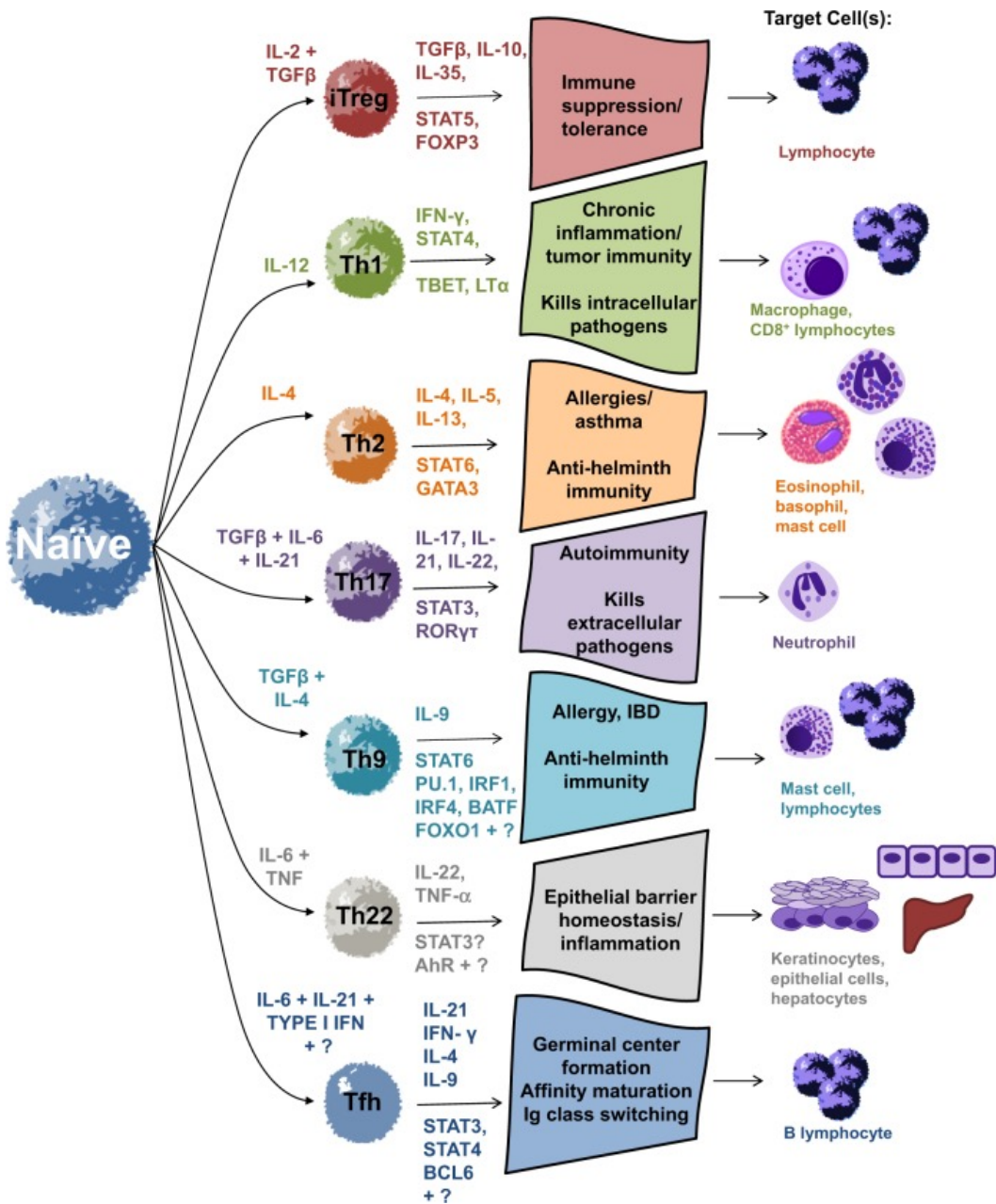


Mécanismes d'évasion des cellules cancéreuses et apoptose des T8 cytotoxiques

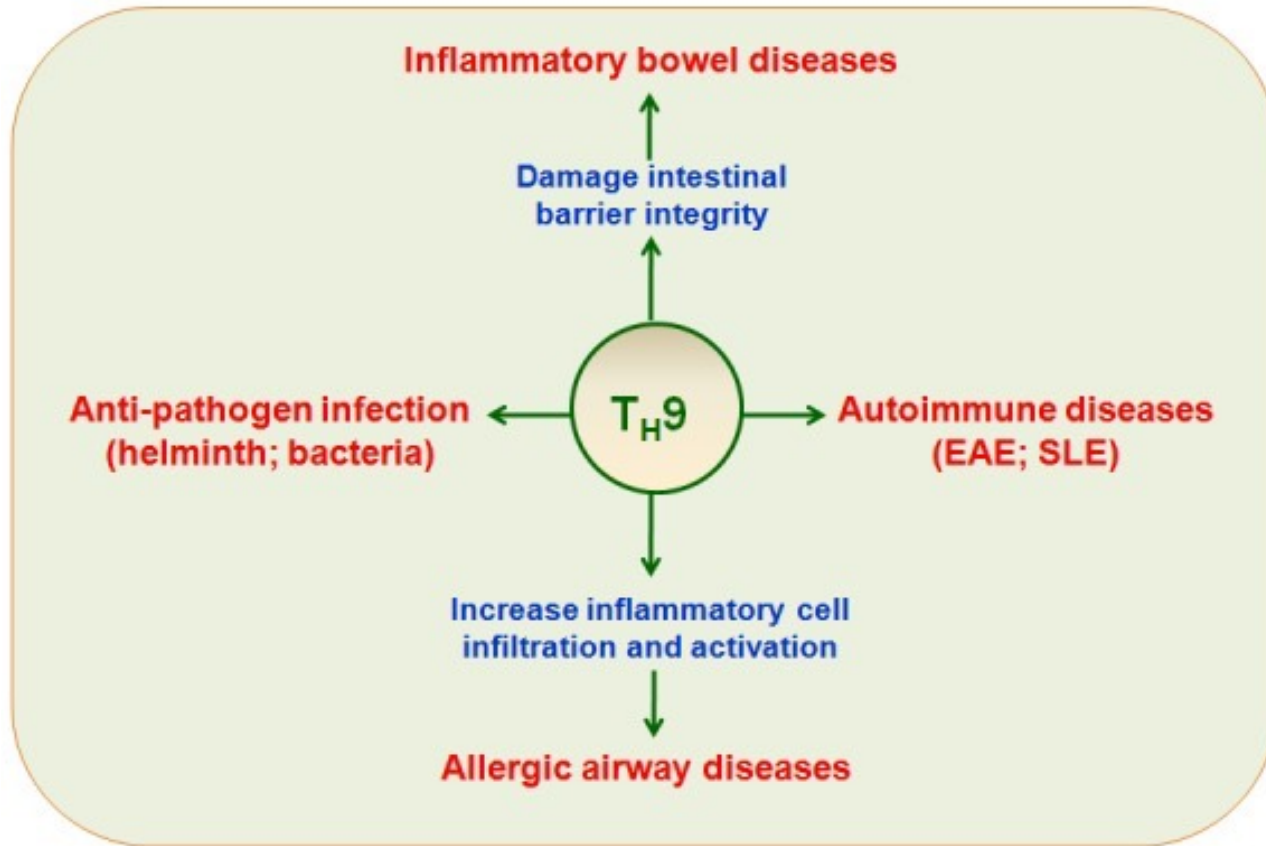


[J Biomed Biotechnol.](#) 2011; 2011: 918471.

Les différentes populations de lymphocytes Thelper



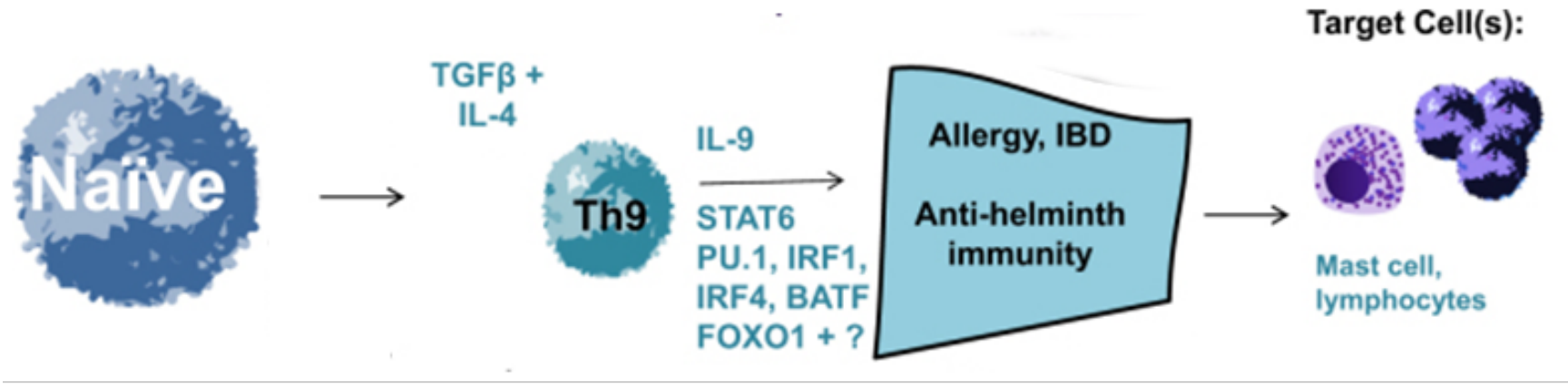
Les cellules TH9 dans les maladies à médiation immunitaire



- **EAE : Encéphalomyélite allergique expérimentale**, modèle animal utilisé pour l'étude de maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques de l'Homme
- Chez l'homme les cellules TH9 ont été impliquées dans le lupus érythémateux disséminé (SLE), le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde.

[Oncotarget](#). 2016 Oct 25; 7(43): 71001–71012.

Les cellules TH9 dans les maladies à médiation immunitaire



- Les cellules Th9 produisent préférentiellement IL-9.
- La différenciation des cellules T naïves en cellules TH9 est facilitée par le TGF-β et l'IL-4, principalement sécrétés par les cellules TH2.
- Leurs cellules cibles sont surtout les mastocytes et les lymphocytes

Les cellules TH9 et le cancer

Review > Front Immunol. 2020 May 20;11:1026. doi: 10.3389/fimmu.2020.01026.

eCollection 2020.

Th9 Cell Differentiation and Its Dual Effects in Tumor Development

Tao Chen^{1,2}, Jufeng Guo³, Zhenhai Cai⁴, Binghao Li^{1,2}, Lingling Sun^{1,2}, Yingying Shen⁵, Shengdong Wang^{1,2}, Zhan Wang^{1,2}, Zenan Wang^{1,2}, Yucheng Wang^{1,2}, Hao Zhou^{1,2}, Zhijian Cai^{1,2,5}, Zhaoming Ye^{1,2}

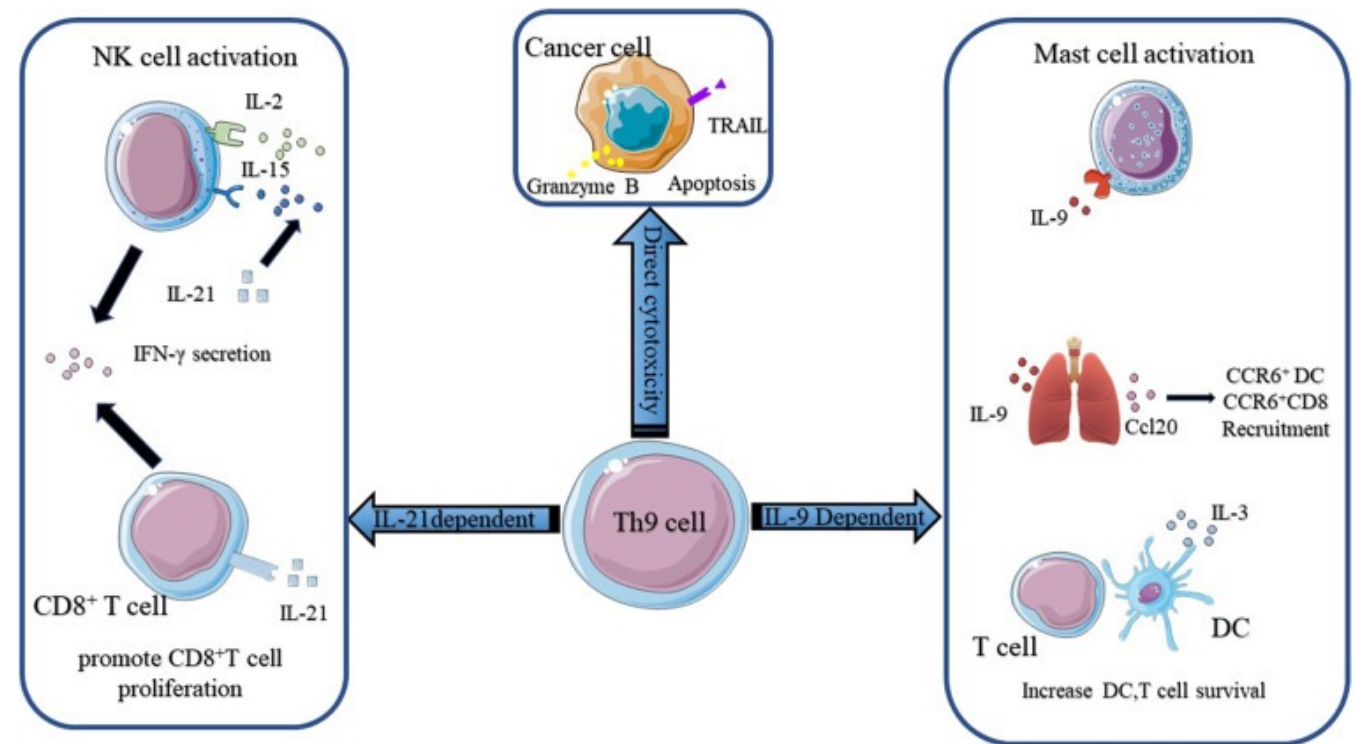
Affiliations + expand

PMID: 32508847 PMCID: PMC7251969 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01026

[Free PMC article](#)

Abstract

With the improved understanding of the molecular pathogenesis and characteristics of cancers, the critical role of the immune system in preventing tumor development has been widely accepted. The understanding of the relationship between the immune system and cancer progression is constantly evolving, from the cancer immunosurveillance hypothesis to immunoediting theory and the delicate balance in the tumor microenvironment. Currently, immunotherapy is regarded as a promising strategy against cancers. Although adoptive cell therapy (ACT) has shown some exciting results regarding the rejection of tumors, the effect is not always satisfactory. Cellular therapy with CD4⁺ T cells remains to be further explored since the current ACT is mainly focused on CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes (CTLs). Recently, Th9 cells, a subgroup of CD4⁺ T helper cells characterized by the secretion of IL-9 and IL-10, have been reported to be effective in the elimination of solid tumors and to exhibit superior antitumor properties to Th1 and Th17 cells. In this review, we summarize the most recent advances in the understanding of Th9 cell differentiation and the dual role, both anti-tumor and pro-tumor effects, of Th9 cells in tumor progression.



L'effet protumeur des cellules Th9

- Dans le carcinome hépatocellulaire (CHC).
 - l'infiltration des cellules Th9 augmente au niveau des sites péri-tumoraux et tumoraux par rapport au tissu hépatique normal et indique une période de survie réduite.
- Dans le cancer du poumon
 - Les cellules Th9 favorisent les métastases tumorales dans le cancer du poumon.
 - l'accumulation de cellules Th9 et l'augmentation de l'IL-9 est corrélée à une faible survie.
 - Les surnageants d'IL-9 augmentent la prolifération des cellules cancéreuses du poumon, tandis que l'ajout d'anti-IL-9 annule cet effet.
 - L'IL-9 inhibe l'apoptose et favorise les capacités de migration et d'adhésion des cellules cancéreuses.
 - dans un épanchement pleural malin, l'accumulation des Th9 corrèle avec une période de survie plus courte, suggérant que les cellules Th9 pourraient favoriser le développement de tumeurs.
- Dans les hémopathies malignes
 - la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie à cellules T de l'adulte, le lymphome de Hodgkin, le lymphome anaplasique à grandes cellules et le lymphome à cellules NKT

Rôle des TH17 dans l'homéostasie



- La plupart des cellules Th17 résident dans la lamina propria de l'intestin chez les individus sains, mais sont induites à d'autres sites muqueux lors d'une exposition à des signaux de danger, comme une infection.
- À l'homéostasie, les cellules Th17 favorisent la défense de la barrière intestinale, la granulopoïèse, la chimiotaxie des granulocytes et l'immunité contre les agents pathogènes extracellulaires.
- Les cellules Th17 et l'IL-17 ont été impliquées dans l'immunité contre des agents pathogènes extracellulaires, tels que certains champignons dont *Candida albicans* et certaines bactéries dont *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis* et *Shigella flexneri*.

Rôle des TH17 dans la fonction de barrière



Les cellules Th17 produisent des cytokines: IL-17A, IL-17F et IL-22, qui:

- favorisent le trafic des neutrophiles et l'activité fongicide
- sont impliquées dans la production de peptides antimicrobiens et de défensines par les cellules épithéliales
- Jouent un rôle dans la fonction de barrière
 - L'IL-17 et IL-22 régule à la hausse les claudines pour la formation de jonctions serrées dans la barrière intestinale
 - Si ces fonctions sont compromises, elles peuvent entraîner une porosité intestinale et une mauvaise défense contre certaines infections extracellulaires.

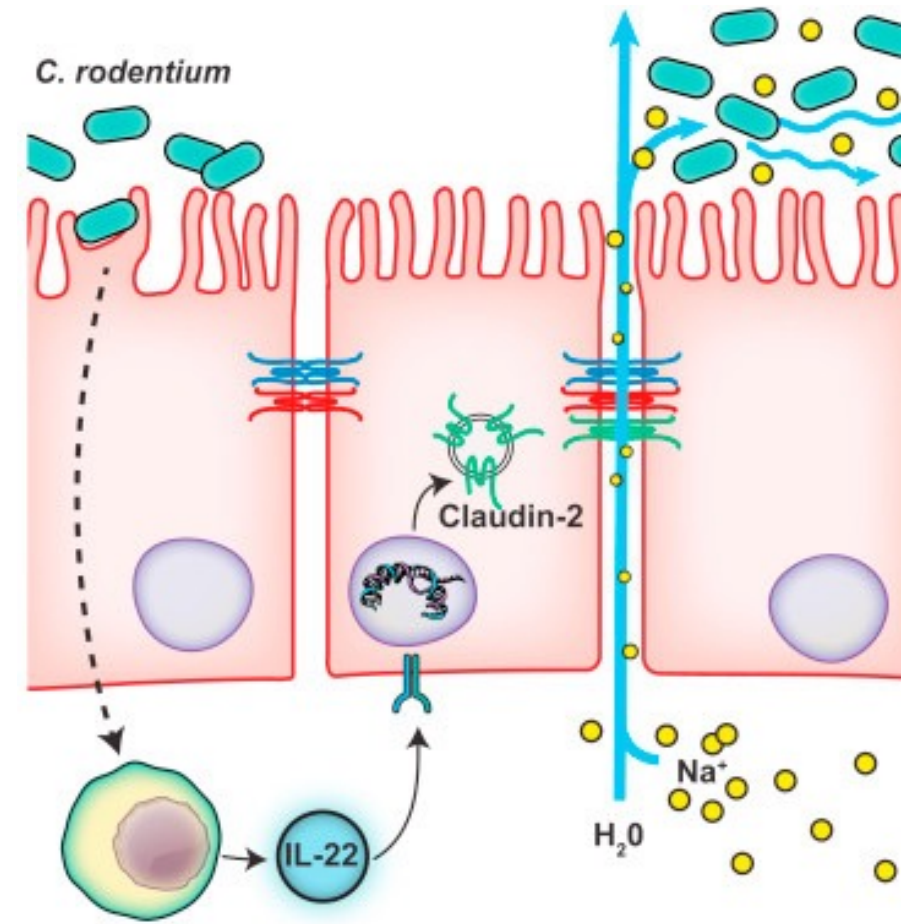
Immunité et jonctions serrées

Review > Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2020;10(2):327-340. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.04.001.

Epub 2020 Apr 15.

Tight Junctions as Targets and Effectors of Mucosal Immune Homeostasis

- Le système immunitaire joue un rôle important dans la qualité des jonctions serrées.
- L'augmentation de la perméabilité intestinale active l'immunité des muqueuse afin de limiter la translocation aiguë de bactéries pathogènes.
- Par exemple, l'IL-22 induit l'expression des protéines Claudin-2 suite à une infection par *Citrobacter rodentium*.

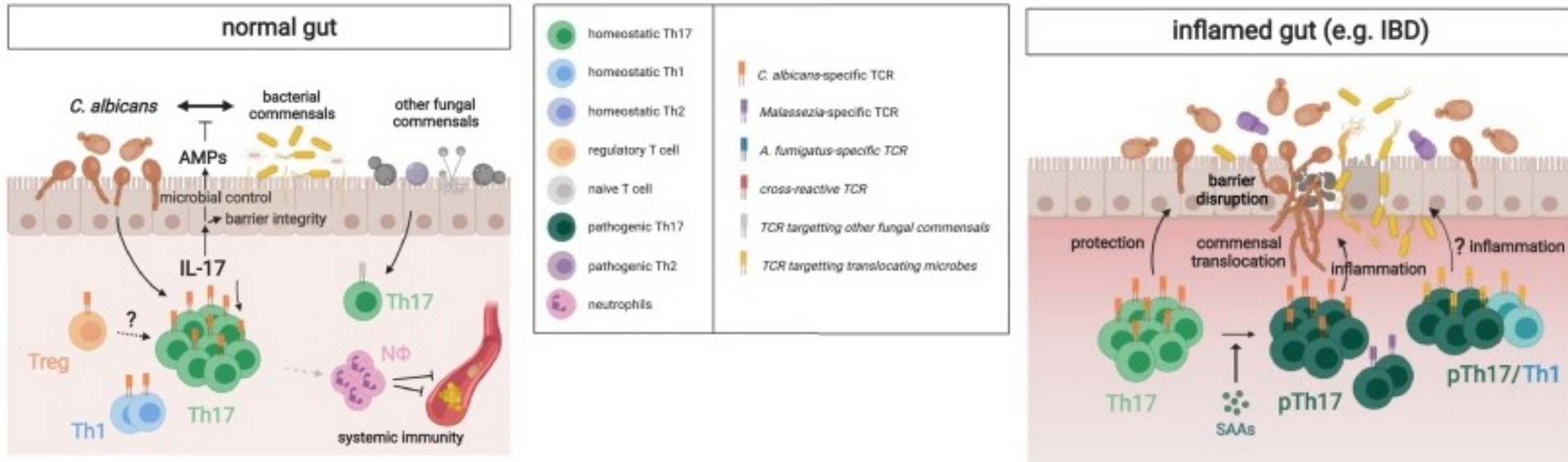


Rôle des Lymphocytes Th17 dans les candidoses



- Le rôle central des cellules Th17 dans l'immunité antifongique chez les mammifères est bien documenté.
 - Les cellules Th17 sont essentielles pour prévenir les infections fongiques des muqueuses telles que la candidose oropharyngée, la candidose cutanéomuqueuse chronique (CMC) et les infections cutanées à *Malassezia*.
 - Chez la souris, il a également été démontré que les cellules Th17 soutiennent la production d'IgA, une immunoglobuline cruciale pour la protection et l'homéostasie des surfaces muqueuses.

Immunité protectrice et pathologique TH17



Les cellules Th17 augmentent le recrutement de Th1 dans l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*, qui est essentielle à la formation de granulomes et à la séquestration des bactéries

Rôle des TH17 et du rapport Th17/Treg dans le cancer

- Faire basculer le rapport Th17 / Treg vers une influence dominante des cellules Th17 pourrait être bénéfique pour les patients atteints de tumeurs agressives.
 - Plusieurs études précliniques ont suggéré que les cellules Th17 et l'IL-17 peuvent améliorer ou soutenir l'immunité tumorale
 - Les cellules Th17 peuvent provoquer une régression tumorale plus importante que les cellules Th1 lorsqu'elles sont transférées chez des souris.
 - Bowers et al. ont récemment rapporté que les cellules Th17 conservent leur efficacité antitumorale et résistent à la sénescence par rapport aux cellules Th1 même après une expansion ex vivo à long terme pendant près d'un mois.

[Cell Mol Immunol](#). 2018 May; 15(5): 458–469.

Rôle des TH17 dans le cancer

Review > Cell Mol Immunol. 2018 May;15(5):458-469. doi: 10.1038/s41423-018-0004-4.

Epub 2018 Mar 21.

When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity

Hannah M Knochelmann^{1,2}, Connor J Dwyer^{3,4}, Stefanie R Bailey^{3,4}, Sierra M Amaya^{3,4}, Dirk M Elston⁴, Joni M M

Affiliations + expand

PMID: 29563615 PMCID:

[Free PMC article](#)

Abstract

The balance between Th17 regulating autoimmunity and also been implicated in cancer is less well understood. Tregs often correlate with cancer homeostasis between these forces collide in disease. In immunotherapy, including possibilities of purposefully those with autoimmune diseases.

Keywords: Th17; Treg; autoimmunity; cancer; immunotherapy.

Les auteurs concluent :

En effet, ce sont des moments passionnants dans le domaine de l'immunothérapie anticancéreuse et de plus en plus de preuves convergent vers le potentiel d'exploiter l'axe Th17 / Treg pour avoir un impact profond sur la vie des patients atteints de cancer et d'auto-immunité.

[Cell Mol Immunol](#). 2018 May; 15(5): 458–469.

MeetMi#6 - Suivi immunologique post-cancer

1. PRÉSENTATION CLINIQUE

2. BILANS BIOLOGIQUES

3. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- Axe nutritionnel
- Axe immunitaire

4. RÉSULTATS ET ÉVOLUTION

5. CONCLUSION



Prise en charge - Axe nutrition

Nutrition

Prise en charge prioritaire des déficiences nutritionnelles

- Bourrache pour son déficit en GLA
- Vit D
- Metagenics Immudéfense qui contient de la vit A

Sommeil

- Ergystress sommeil de Nutergia

Alimentation

- Sans produits laitiers

Prise en charge - Axe immunologie

Microimmunothérapie du Cancer du sein

C1/C1N



C2



EIDN



EID



Prise en charge - Axe immunitaire

La micro-immunothérapie utilise **des substances immunomodulatrices en low doses** de différents types, principalement des cytokines : interleukines, interférons, facteurs de croissance...



Elles ont **un rôle dans la communication et la régulation** : ce sont les messagers intercellulaires du système immunitaire.



Leur objectif est de fournir à l'organisme les éléments dont il a besoin pour réagir et s'adapter par lui-même (communique, imite, éduque le système immunitaire).

Prise en charge - Axe immunologie

Immunologie

Par rapport au typage lymphocytaire, je propose de prendre les formules de micro-immunothérapie **EIDN** en plus de la formule **C2** (qu'elle prend déjà par rapport à ses antécédents).

- **EIDN**: 1 gél/jour 10 jours par mois pendant 6 mois (2 boîtes) en alternance
- **C2** : 1 gél/jour 10 jours par mois

Prise en charge - Axe immunitaire

La formule C2 : 1 gélule par jour 10 jours par mois

Régulation à la hausse de l'activité biologique dans l'organisme :

Interleukin 2 (IL-2)

Interferon Alpha (IFN- α)

Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)

Maintien de l'activité biologique dans l'organisme :

Interleukin 1 (IL-1)

Interleukin 4 (IL-4)

Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 7 (IL-7)

Régulation à la baisse de l'activité biologique dans l'organisme :

Specific Nucleic Acid SNA[®] -C2

Specific Nucleic Acid SNA[®] -HLA I

Specific Nucleic Acid SNA[®] -HLA II

Prise en charge - Axe immunitaire

La formule EIDN : 1 gélule par jour 10 jours par mois

Régulation à la hausse de l'activité biologique dans l'organisme :

Interleukin 2 (IL-2)

Interleukin 3 (IL-3)

Interleukin 12 (IL-12)

Maintien de l'activité biologique dans l'organisme :

Interleukin 1 (IL-1)

Deoxyribonucleic acid (DNA)

Interleukin 6 (IL-6)

Ribonucleic acid (RNA)

Interferon Gamma (IFN- γ)

Régulation à la baisse de l'activité biologique dans l'organisme :

Specific Nucleic Acid SNA[®] -HLA I-01

Transforming Growth factor Beta (TGF- β)

Specific Nucleic Acid SNA[®] -HLA II-02

Interleukin 4 (IL-4)

Specific Nucleic Acid SNA[®] -EIDa-02

Interleukin 10 (IL-10)

Specific Nucleic Acid SNA[®] -EIDb-02

Intérêt de rajouter l'IL12

- L'une des plus anciennes immunothérapies anticancéreuses, les toxines de Coley, un mélange de bactéries mortes, induisent probablement la production d'IL-12 chez les patients cancéreux.
- Aujourd'hui, nous savons que l'IL-12 a de nombreux effets anti-tumorigènes
 - Elle provoque de larges effets anti tumoraux dans plusieurs modèles de cancer
 - Elle agit sur divers types de cellules immunitaires, notamment les cellules NK et T
 - Elle active les voies de signalisation contribuant à l'activation des cellules T.
- Malgré ces nombreux effets anti-tumorigènes, il a également été démontré que l'IL-12 recombinante administrée par voie intraveineuse à titre thérapeutique a une toxicité considérable chez l'homme, limitant ainsi son utilisation systémique.

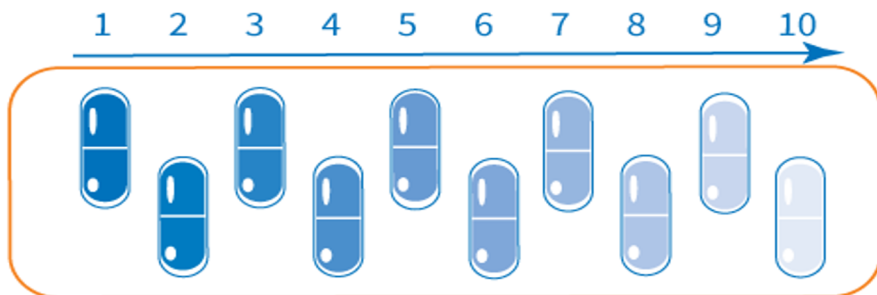
Prise en charge - Axe immunitaire

Les formules de micro-immunothérapie

Une plaquette contient 10 gélules remplies de granules.

Les formules de micro-immunothérapie suivent une séquence spécifique : **transmission progressive de l'information** en respectant les différentes phases de la réponse immunitaire.

Chronobiologie > Biomimétisme



Les bénéfices des formules



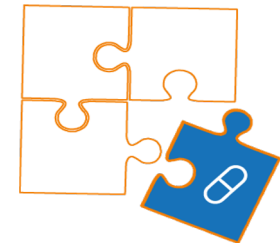
Adaptée à tous les types de patients



Bonne tolérabilité

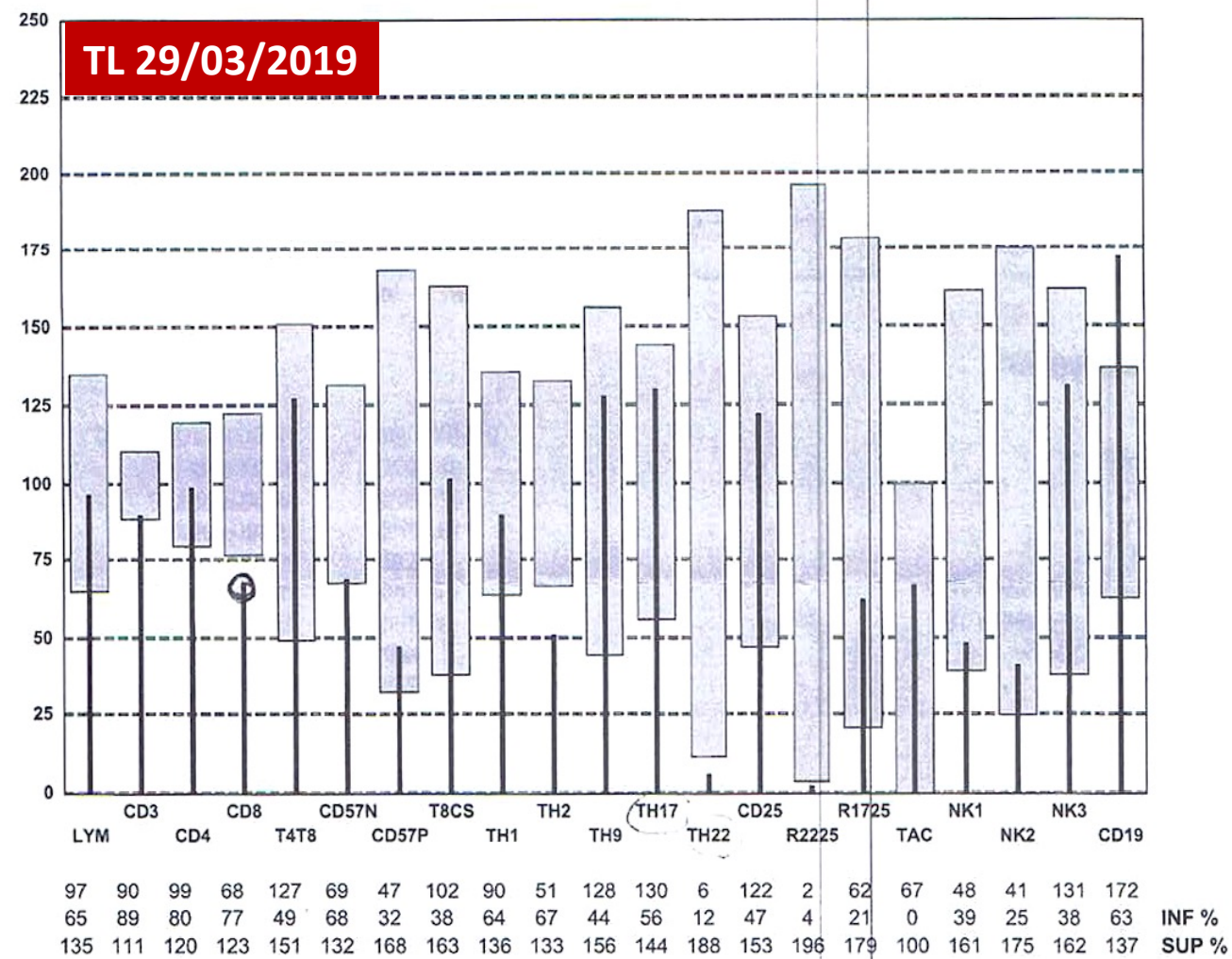
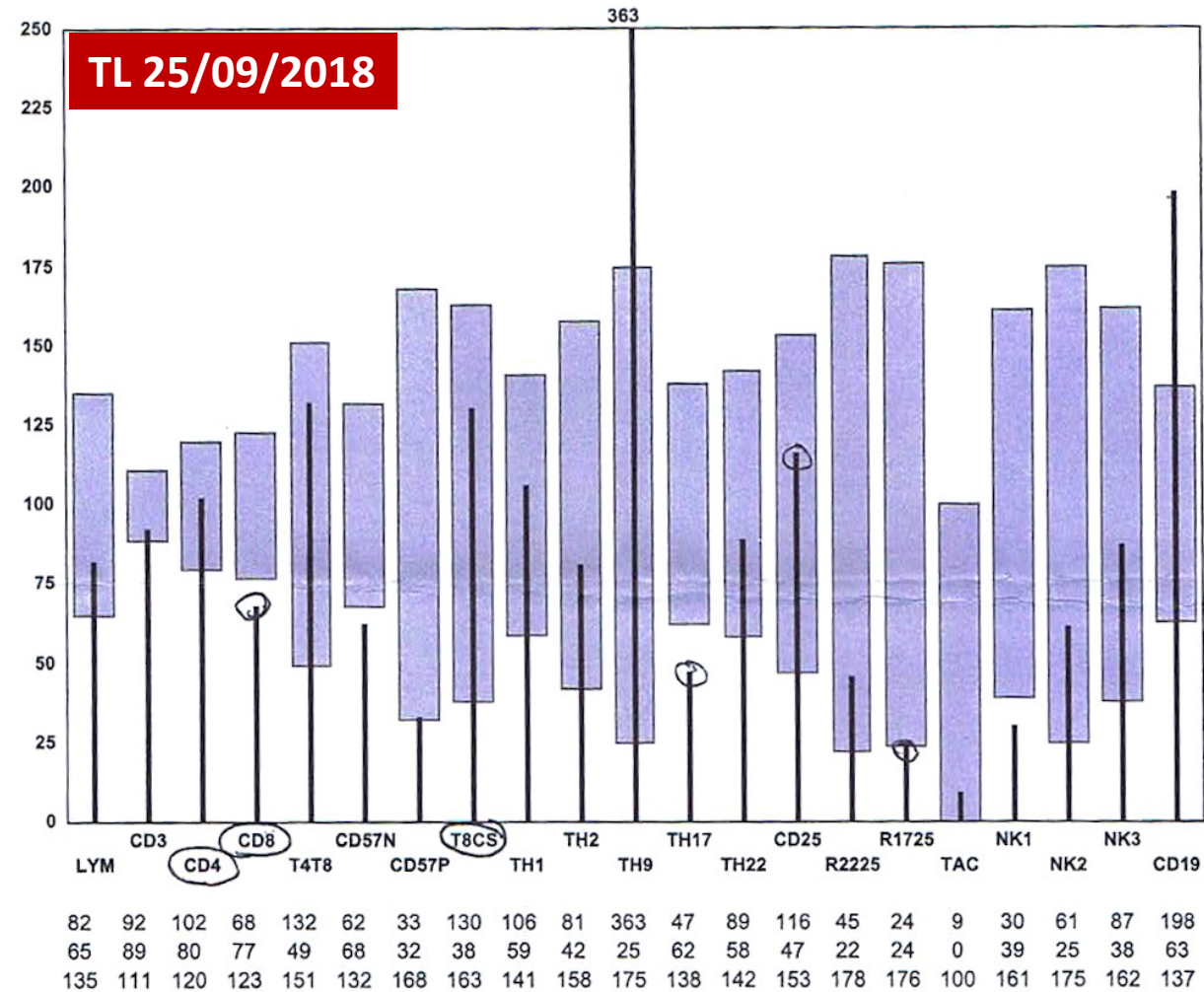


Facile d'administration



Compatible avec d'autres traitements

Typage lymphocytaire du 29/03/2019



Typage lymphocytaire 29/03/2019

Typage du 25/09/2018

En dessous des normes

CD8 +

CD8+ 57-

TH17

Rapport TH17 / Treg

NK1

• Au-dessus des normes

TH9

Lymphocytes B (CD19)

Typage du 29/03/2019

• Améliorations : sont rentrés dans les normes

- TH9

- TH17

- Rapport TH17 / Treg

- NK1

- CD8+ 57-

• En dessous des normes

- CD8 +

- TH2

- TH22

• Au-dessus des normes

- Lymphocytes B (CD19)

TH2 et cancer

- Les cellules Th2 sécrètent des cytokines qui contribuent à la suppression du système immunitaire anti-tumoral.
 - 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 tumorale.
 - l'IL-10 peut activer les cellules T régulatrices, qui sont caractérisées par des propriétés hautement immunosuppressives.
 - Plusieurs études ont montré que la neutralisation de l'IL-10 permet la restauration de la réponse immunitaire anti-tumorale.

[Source: Front Immunol. 2020; 11: 1026.](#)

TH22 et cancer

- Les niveaux de TH22 et de cytokines IL-22 sont augmentés dans plusieurs maladies auto-immunes et certains cancers. *Tian Tian et al. Expert Opin Ther Targets. 2013 Feb.*
- L'accumulation des cellules TH22 par cytométrie de flux a été décrit dans le cancer colorectal. *Yong-Hong Huang et al. World J Gastroenterol. 2015*
- Les cellules TH22 sont aussi augmentées dans le cancer épithélial ovarien. *Ting Wang et al. Medicine (Baltimore). Oct 2017*
- L'élévation des Th22 circulants et de l'IL-22 pourrait être impliqué dans la pathogenèse du carcinome hépatocellulaire. *Shamyu Qin et al. Chin J Cancer Res. 2014 Apr.*

En conclusion

- **Importance de la prise en charge de l'écosystème intestinal et du statut immunitaire chez une patiente ayant fait deux cancers du sein :**
 - Ecosystème intestinal : hypersensibilités alimentaires, intestin poreux, déficiences nutritionnelles, dysbiose
 - Statut immunitaire : **micro-immunothérapie** dans la prise en charge d'un terrain immunitaire déséquilibré.
- **Intérêt du typage lymphocytaire pour la prise en charge du terrain immunitaire :**
 - Ne pas négliger les sous populations (TH1, TH2, TH17, TH9, TH22, Treg) dans les cas cliniques complexes : maladies auto-immunes, cancers, perte d'homéostasie intestinale.
 - Tous les labos ne font pas les Th9 et les Th22