

Virus cachés : diagnostiquer et traiter la réactivation virale



Au sommaire de ce numéro

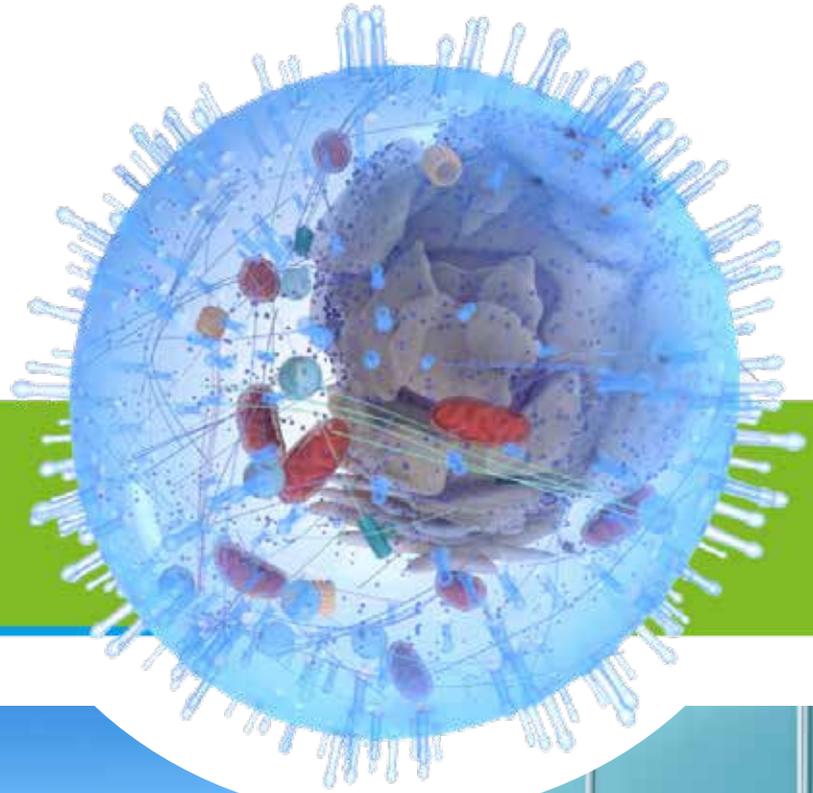
- P.4 Réactivation virale, processus tumoraux et micro-immunothérapie
- P.8 EBV et autres virus de l'herpès - l'épidémie cachée : traitement par la micro-immunothérapie de certains troubles associés au virus
- P.13 Cas clinique : sarcoïdose et prise en charge d'infections multiples



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*

**NOUVELLE
DATE**

Le congrès ICoMI est reporté à 2022

La pandémie du COVID-19, ayant perturbé les activités quotidiennes des individus comme des organisations sur le plan social et économique, nous a contraints à **reporter la deuxième édition d'ICoMI à juin 2022**.

ICoMI étant principalement une plateforme internationale d'échanges entre des professionnels de la santé et des chercheurs, il devient de plus en plus évident qu'il ne sera pas possible de réunir ces deux communautés dans un tel contexte. De plus, cette situation entraîne de nombreux reports d'évènements en 2021, ce qui affecte le calendrier de chacun d'entre nous.

Afin de maintenir l'esprit d'ICoMI et pour garantir une organisation optimale à nos futurs participants, nous avons décidé de reporter cette 2^e édition sur le thème de **l'immunométabolisme du 2 au 4 juin 2022**.

Dans les semaines à venir, nous vous communiquerons de plus amples informations sur ICoMI 2022... restez en contact avec nous et prenez soin de vous et de vos proches !

2 - 4 juin 2022 - Palma de Majorque



Restez informés en vous inscrivant à la **newsletter**



www.icomi.org



[icomi-congress](https://www.linkedin.com/company/icomi-congress)



[@ICoMI2022](https://twitter.com/ICoMI2022)

Editorial

Confrontés à une situation sanitaire exceptionnelle causée par la pandémie de Covid-19, notre vie quotidienne est perturbée. Si ce virus met à genoux l'économie mondiale, l'opportunité nous est donnée de prendre conscience des vraies valeurs humaines pour mieux rebondir et mettre tous nos espoirs dans un avenir meilleur.

Pour certains, la période peut être propice à des activités diverses, parfois délaissées en temps normal, seul ou en famille, et c'est l'occasion de s'adonner entre autres à la lecture. Ainsi, l'IFMi a à cœur de toujours vous proposer, dans sa revue *Micro-immuno, le mag*, des articles sur des thèmes variés et de vous informer sur les différentes actions que l'équipe met en place pour vous aider à intégrer plus que jamais la micro-immunothérapie dans vos stratégies thérapeutiques pour le bien de vos patients.

Je vous propose donc de parcourir ce nouveau numéro de la revue qui aborde cette fois-ci le thème des **réactivations virales**, un thème de pleine actualité dans ce contexte de pandémie « virale ».

Vous y découvrirez, dans un premier article, le **rôle du cytomégalovirus (CMV) dans les processus oncogènes** et ce que peut apporter la micro-immunothérapie dans la prise en charge thérapeutique des infections à CMV et des processus tumoraux.

Dans un deuxième article, nous évoquerons **l'expression latente des virus de l'herpès et plus particulièrement celle du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans différents tableaux cliniques** puis comment la micro-immunothérapie peut jouer un rôle important dans le traitement en l'illustrant par une étude de cas.

Le troisième article présente un **cas clinique de sarcoïdose et d'infections multiples** pour lequel le médecin a utilisé la micro-immunothérapie dans sa stratégie thérapeutique.

Pour finir, vous retrouverez notre rubrique « **Du côté de la recherche** » qui vous donnera des informations sur les actualités scientifiques en immunologie et en micro-immunothérapie, **les actualités sur nos activités** des prochains mois : le calendrier des formations, les congrès auxquels l'IFMi participe et les conférences en ligne.

Je vous laisse découvrir ce nouveau numéro rédigé en plein confinement par nos équipes en télétravail et surtout, continuez à prendre soin de vous et de vos proches !

Bonne lecture,

Bien cordialement,

Anne Gaborit

Coordnatrice de la communication francophone

Au sommaire

- p.2** ICoMI 2022
- p.3** Editorial
- p.4** Réactivation virale, processus tumoraux et micro-immunothérapie
Karine Bernard, Immuno-Naturopathe (Genève, Suisse)
- p.8** EBV et autres virus de l'herpès - l'épidémie cachée : traitement par la micro-immunothérapie de certains troubles associés au virus
Dr. Petra Blum (Tegernsee, Allemagne)
- p.13** Cas clinique : sarcoïdose et prise en charge d'infections multiples
Dr. Johanna Pfusterschmid (Vienne, Autriche)
- p.16** Du côté de la recherche
- p.17** Activités de l'Institut

Réactivation virale, processus tumoraux et micro-immunothérapie

Karine Bernard, Immuno-Naturopathe
(Genève, Suisse)



Plus de deux cents virus sont déjà connus pour infecter les humains et environ la moitié seulement sont des agents pathogènes¹. Bien que les virus soient principalement considérés comme des agents pathogènes, ils jouent également un rôle fondamental dans l'évolution et la maturation du système immunitaire humain. Les virus non associés à des pathologies particulières sont appelés virus « commensaux ». Il peut s'agir de bactériophages, des virus qui infectent les bactéries, ou des rétrovirus endogènes, des virus qui s'intègrent aux chromosomes humains et y persistent indéfiniment. Environ 8 % du génome humain est composé de rétrovirus endogènes. Ce sont des séquences dérivées d'infections rétrovirales antérieures et insérées de manière permanente dans différentes régions du génome humain. De nombreux virus qui infectent les humains peuvent jouer un rôle bénéfique en diminuant la réponse inflammatoire² ou en protégeant de l'infection par d'autres pathogènes³. Néanmoins, la stratégie de nombreux virus consiste à déprimer le système immunitaire pour pouvoir s'installer dans l'organisme et y persister. C'est le cas de certains virus herpétiques, du virus de la rougeole et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le VIH a tellement perfectionné cette stratégie, qu'il finit par tuer son hôte qui meurt d'infections opportunistes liées à la baisse des lymphocytes T4 et à l'immunodépression qui s'ensuit.

Tous les humains sont infectés par plusieurs virus de l'herpès au cours de leur enfance. Après l'élimination des infections aiguës, les virus de l'herpès entrent dans un état de dormance appelé latence. Les exemples d'herpès virus qui infectent l'homme et qui persistent dans un état de latence sont le virus HSV-1 responsable du bouton de fièvre de la lèvre, l'Epstein-Barr virus responsable de la mononucléose infectieuse encore appelée la maladie du baiser, et le cytomégalovirus humain (HCMV). Le HCMV est un virus appartenant à la famille

des *herpesviridae*. L'infection à HCMV est très fréquente, avec une séroprévalence parmi la population mondiale allant de 40 à 99 % selon la situation géographique et le statut socioéconomique. Le cytomégalovirus coévolue avec son hôte depuis 120 millions d'années, c'est-à-dire qu'il était présent sur terre bien avant le début de l'humanité. Le HCMV est un virus à ADN double brin, le plus gros virus de la famille des herpès virus avec plus de deux cents gènes, la plupart étant utilisée par le virus pour se répliquer et se cacher du système immunitaire⁴. L'infection par ce micro-organisme se déclare généralement au cours de l'enfance, pouvant infecter la plupart des organes, les tissus et une grande variété de types cellulaires. L'infection se fait à travers tous les fluides corporels, tels que les larmes, la salive, l'urine, le sperme, ou le lait maternel d'un individu infecté⁵. Comme tous les virus herpétiques, il persiste dans l'organisme après l'infection aiguë initiale dans un état de latence⁶.

En l'absence d'immunité adéquate, l'infection présente un risque de maladie mortelle pour les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise⁷ et ceux qui suivent un traitement immunosuppresseur pour le traitement du cancer⁸. Le HCMV est également la principale cause de complications infectieuses après une greffe d'organe solide ou de cellules souches, pouvant se traduire par une pneumonie interstitielle, une gastro-entérite, une rétinite, une hépatite, une défaillance de la greffe et un décès. En outre, le HCMV est la cause infectieuse la plus fréquente de malformations congénitales. Les trois quarts des infections proviennent de la réactivation du virus à partir de l'état de latence chez les femmes enceintes séropositives⁹. Même chez les personnes immunocompétentes, le cytomégalovirus est un facteur de risque de développement de maladies cardiovasculaires¹⁰, d'immunoscénescence¹¹, de fragilité et de cancer. Il est asso-

cié à un risque de mortalité plus élevé¹². Plusieurs infections virales chroniques sont liées à la cancérogenèse. Le HCMV a été découvert dans plusieurs types de tumeurs, des tumeurs colorectales, de la prostate, des ovaires, dans la maladie de Hodgkin et les glioblastomes¹³.

Le rôle du cytomégalo virus dans les processus oncogènes

Le HCMV a toutes les caractéristiques d'un virus oncogène

Le HCMV répond à toutes les caractéristiques d'un virus oncogène. En effet :

1. Le virus peut être retrouvé dans plus de 90 % des tumeurs épithéliales humaines.
2. Les cellules infectées par le virus sont confinées dans les tumeurs et les métastases et ne se trouvent pas dans les tissus normaux adjacents.
3. Le pourcentage de cellules infectées dans les tumeurs est en corrélation négative avec l'évolution positive de la maladie¹⁴.
4. Le traitement de l'infection par une thérapie anti-CMV chez les patients atteints d'un cancer positif au HCMV indique dans certains cas un pronostic amélioré.
5. L'infection à HCMV présente un tropisme cellulaire large et est présente dans les cellules épithéliales de la tumeur, les macrophages, les cellules endothéliales.
6. Les produits géniques du virus régulent de multiples voies et processus cellulaires qui favorisent la multiplication et la survie des cellules cancéreuses, un concept nommé oncomodulation¹⁵.

Des similarités troublantes entre les processus tumoraux et les infections virales chroniques à CMV

Il existe de nombreux parallèles entre les processus tumoraux et l'infection virale chronique à CMV. Dans les deux cas on observe :

1. Une reprogrammation du métabolisme énergétique : Glycolyse (effet Warburg) + acidification du milieu ;
2. Un échappement au système immunitaire¹⁶ ;
3. Une augmentation des réponses inflammatoires chroniques de bas grade ;
4. Et une activation des facteurs pro-carcinogènes.

L'échappement au système immunitaire

Le HCMV utilise de nombreux moyens pour manipuler la cellule hôte et son environnement afin d'éviter la détection par le système immunitaire et rendre la cellule hospitalière pour une infection virale à long terme. Nous savons que la réponse immunitaire varie d'un individu à l'autre et que cette variation va dépendre à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. D'après une étude réalisée sur des vrais jumeaux la variabilité apportée par l'infection par le HCMV sur la fonction immunitaire dépasse de loin la variabilité génétique. En effet, sur 204 mesures effectuées sur le système immunitaire 119 (58 %) étaient liées à l'infection par le HCMV¹⁷.

Le plus étonnant avec le HCMV, c'est qu'il souffre d'un dédoublement de la personnalité. D'un côté il utilise les progéniteurs myéloïdes, les monocytes et macrophages et les cellules dendritiques impliqués dans la réaction inflammatoire et la réponse immunitaire pour se réactiver et se disséminer partout dans l'organisme, une stratégie qu'il a sophistiquée

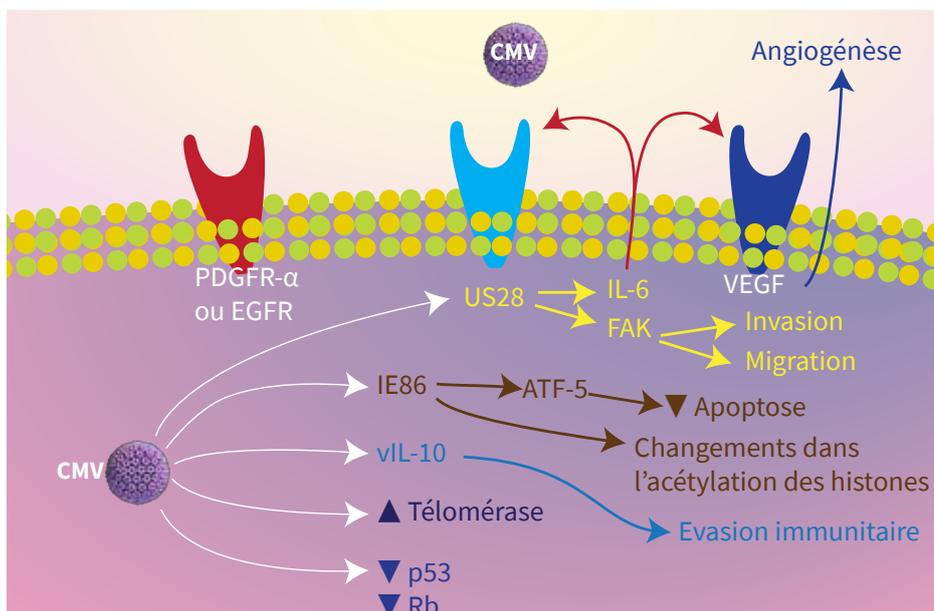


Figure 1. Le CMV code pour des protéines virales qui provoquent les changements caractéristiques du cancer. En particulier, le récepteur viral US28 est impliqué dans l'angiogénèse, la migration et l'invasion. La protéine IE86 agit sur le facteur de transcription ATF-5 qui diminue l'apoptose et entraîne des changements dans l'acétylation des histones. vIL-10 est impliqué dans l'évasion immunitaire de la tumeur. Le CMV augmente aussi l'expression de la télomérase ce qui favorise la survie de la cellule et diminue l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs que sont p53 et Rb. Source : *Oncotarget*. 2018 Jan 23; 9(6): 7219-7270.



jusqu'à pouvoir infecter plus de 40 % des enfants avant l'âge de trois à quatre ans. Il profite de l'activation de ces cellules lors d'une réponse inflammatoire pour sortir de l'état de latence et se réactiver. Les occasions sont donc nombreuses avec les différents stress internes et externes, physiques ou mentaux que l'organisme subit en permanence. Maintenant que le HCMV a trouvé une astuce pour se multiplier, il ne lui reste plus qu'à déjouer le système immunitaire inné et adaptatif. Pour arriver à ses fins, sa première cible concerne les cellules NK (Natural Killer) qui sont des lymphocytes immunitaires innés qui jouent un rôle essentiel dans l'immunité antivirale et anti-tumorale¹⁸. Le HCMV, pour ne pas être démasqué dans les cellules infectées, régule à la baisse le CMH de classe I à la surface des cellules afin d'empêcher la reconnaissance des peptides viraux par les lymphocytes cytotoxiques T8, ce qui rend par contre les cellules sensibles à la destruction par les cellules NK. Pour éviter ce problème, le HCMV code pour une protéine UL16, qui interagit avec les récepteurs activateurs des cellules NK ULBP1 et ULBP2 et les séquestre dans la cellule¹⁹. Il est observé à la fois dans les infections à CMV et les processus tumoraux :

- Un épuisement des LT cytotoxiques et des cellules NK ;
- Une augmentation des macrophages M2 et des cellules myéloïdes suppressives ;
- La mise en place d'un environnement tolérogène : cellules dendritiques tolérogènes, Treg, IL-10 ;
- Une inhibition de la présentation antigénique ;
- Et une expression de multiples récepteurs inhibiteurs (dont PD-1) ;

L'augmentation des réponses inflammatoires chroniques

L'inflammation chronique est une des dix caractéristiques essentielles au développement d'un processus tumoral²⁰. L'infection par le HCMV favorise aussi l'inflammation. Lors de l'infection des monocytes par le HCMV, l'activation des voies NF- κ B et PI3K participe à l'induction de la motilité des monocytes infectés, à leur migration à travers l'endothélium et plus tard à leur différenciation en macrophages pro-inflammatoires (M1) très favorables à la réplication du virus et à son adhésion aux cellules endothéliales²¹. Des facteurs inflammatoires, notamment le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine-6 (IL-6) et l'oxyde nitrique synthase 2 sont produits par les macrophages M1 après infection par le HCMV. L'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires pourrait favoriser le développement du cancer²².

Apport de la micro-immunothérapie dans les processus tumoraux et les infections à CMV

La formule CMV

Cette formule pourra être utilisée en prévention chez une personne infectée par le CMV et à haut risque de réactivation. Elle pourra aussi être utilisée chez les personnes infectées pendant les traitements de chimiothérapie souvent immunosuppresseurs, qui peuvent favoriser la réactivation virale et en période de rémission. La formule de micro-immunothérapie **CMV** comprend de l'acide nucléique spécifique SNA[®]-CMV afin d'interférer avec le processus de réplication et de transcription virale et de l'ARN et l'ADN pour activer l'immunité innée et notamment les cellules NK. Elle comprend aussi des interleukines dont l'IL2, utilisée en dilution stimulatrice et modulante afin de maintenir la fonction et le nombre de lymphocytes T CD8+ effecteurs sans favoriser l'activation des lymphocytes T régulateurs qui induisent la tolérance face au virus et aux cellules tumorales.

La posologie recommandée de la formule **CMV** est la suivante :

- En soutien immunologique en cas d'infection chronique, 1 gélule par jour pendant 4 à 12 mois ;
- Dans les situations aiguës, 1 à 2 gélules par jour jusqu'à disparition des symptômes.

La formule **CMV** pourra être couplée à :

- La formule **C1N** dans les tumeurs solides ;
- La formule **C2** dans les tumeurs solides après plus d'un an de rémission complète ;
- La formule **TNM** dans les tumeurs neurologiques malignes ;
- La formule **CL1** dans les leucémies lymphoïdes chroniques et aiguës, le lymphome hodgkinien ;
- La formule **CLM** dans les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques.

Elle pourra aussi être couplée à la formule **EID** ou **EID-N** lors d'une immunosuppression induite par les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie.

Bibliographie

1. Parker, M. T. An Ecological Framework of the Human Virome Provides Classification of Current Knowledge and Identifies Areas of Forthcoming Discovery. *Yale J. Biol. Med.* 89, 339–351 (2016).
2. Yang, J.-Y. et al. Enteric Viruses Ameliorate Gut Inflammation via Toll-like Receptor 3 and Toll-like Receptor 7-Mediated Interferon- β Production. *Immunity* 44, 889–900 (2016).
3. Barton, E. S. et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 447, 326–329 (2007).

4. Gatherer, D. et al. High-resolution human cytomegalovirus transcriptome. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108, 19755–19760 (2011).
5. Cannon, M. J., Hyde, T. B. & Schmid, D. S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Rev. Med. Virol. 21, 240–255 (2011).
6. Vancíková, Z. & Dvůrák, P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent and immunocompromised individuals—a review. Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metab. Disord. 1, 179–187 (2001).
7. Christensen-Quick, A., Vanpouille, C., Lisco, A. & Gianella, S. Cytomegalovirus and HIV Persistence: Pouring Gas on the Fire. AIDS Res. Hum. Retroviruses 33, S23–S30 (2017).
8. Schlick, K. et al. Cytomegalovirus reactivation and its clinical impact in patients with solid tumors. Infect. Agent. Cancer 10, 45 (2015).
9. Lanzieri, T. M., Dollard, S. C., Bialek, S. R. & Grosse, S. D. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis. 22, 44–48 (2014).
10. Caposio, P., Orloff, S. L. & Streblow, D. N. The role of cytomegalovirus in angiogenesis. Virus Res. 157, 204–211 (2011).
11. Pawelec, G. Immunosenescence: role of cytomegalovirus. Exp. Gerontol. 54, 1–5 (2014).
12. Wang, G. C. et al. Cytomegalovirus infection and the risk of mortality and frailty in older women: a prospective observational cohort study. Am. J. Epidemiol. 171, 1144–1152 (2010).
13. Rahman, M., Dastmalchi, F., Karachi, A. & Mitchell, D. The role of CMV in glioblastoma and implications for immunotherapeutic strategies. Oncoimmunology 8, (2018).
14. Rashbar, A. et al. Low levels of Human Cytomegalovirus Infection in Glioblastoma multiforme associates with patient survival; -a case-control study. Herpesviridae 3, (2012).
15. Herbein, G. The Human Cytomegalovirus, from Oncomodulation to Oncogenesis. Viruses 10, (2018).
16. Mayer, D. A. & Fried, B. The role of helminth infections in carcinogenesis. Adv. Parasitol. 65, 239–296 (2007).
17. Brodin, P. et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. Cell 160, 37–47 (2015).
18. Robbins, S. H. et al. Natural killer cells promote early CD8 T cell responses against cytomegalovirus. PLoS Pathog. 3, e123 (2007).
19. Dunn, C. et al. Human cytomegalovirus glycoprotein UL16 causes intracellular sequestration of NKG2D ligands, protecting against natural killer cell cytotoxicity. J. Exp. Med. 197, 1427–1439 (2003).
20. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144, 646–674 (2011).
21. Smith, M. S. et al. Roles of phosphatidylinositol 3-kinase and NF-kappaB in human cytomegalovirus-mediated monocyte diapedesis and adhesion: strategy for viral persistence. J. Virol. 81, 7683–7694 (2007).
22. Grivnennikov, S. I., Greten, F. R. & Karin, M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 140, 883–899 (2010).

La micro-immunothérapie évolue... l'IFMi aussi !

Vous souhaitez :

- Echanger** avec vos confrères ?
- Rencontrer** des experts ?
- Progresser** dans votre pratique de la M.I ?

Stéphanie, Marie et Catherine

Accompagnent les professionnels de santé afin de les aider à optimiser leur pratique de la micro-immunothérapie

« Notre objectif est de pouvoir vous conseiller en fonction de vos besoins (formation, pratique, réseaux, etc.), de gérer l'interface entre vous et l'Institut Français de Micro-immunothérapie, mais aussi d'animer la communauté des professionnels autour de l'immunothérapie *low-dose*. »

Ensemble faisons évoluer la MI !

Nous sommes là pour vous accompagner selon vos besoins et votre région !



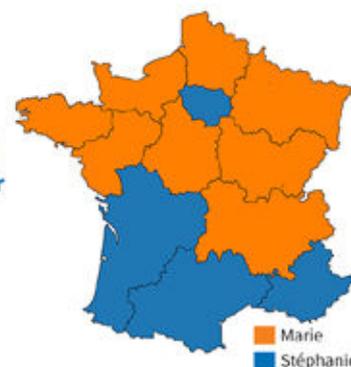
Marie Marchal
marie.marchal@microimmuno.fr



Stéphanie Miranda
stephanie.miranda@microimmuno.fr



Catherine Pongin
catherine.pongin@microimmuno.fr



EBV et autres virus de l'herpès - l'épidémie cachée : traitement par la micro-immunothérapie de certains troubles associés au virus

Dr. Petra Blum (Tegernsee, Allemagne)



Virus de l'herpès : « un cohabitant sournois » ?

Les syndromes chroniques de stress, de fatigue ou de douleur mais aussi les troubles tels que l'indigestion, les allergies ou les maladies auto-immunes augmentent actuellement de façon exponentielle mais sont encore mal diagnostiqués pour la plupart et, leur tableau clinique reste parfois encore « mystérieux ». Cependant, des facteurs déclencheurs importants sont souvent ignorés : les virus de l'herpès tels que le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomegalovirus (CMV) ou le virus varicelle-zona. Ces virus, répandus dans la population mondiale et qui restent latents dans l'organisme après l'infection initiale mais qui se réactivent périodiquement en cas de déficience immunitaire, sont associés à de nombreuses maladies et au processus de vieillissement lui-même en tant que « programmeur immunitaire intracellulaire ». Malgré leur importance clinique, ils sont cependant encore trop rarement pris en compte dans la pratique quotidienne, raison pour laquelle on peut certainement parler d'une « épidémie cachée ». L'expérience clinique a montré que si des symptômes inexplicables, persistants ou s'aggravant existent, il peut être intéressant d'examiner les virus de l'herpès et de les traiter individuellement afin de pouvoir aider les patients souffrant de maladies chroniques. La micro-immunothérapie est une option de traitement très intéressante dans ce contexte.

Dans cet article nous allons tout d'abord définir le rôle d'un des virus de l'herpès, à savoir l'EBV dans certaines maladies. Ensuite, nous allons décrire la procédure de diagnostic suivie et l'approche de micro-immunothérapie utilisée dans le contexte d'une suspicion d'infection à l'EBV. Enfin, le cas clinique d'une patiente présentant des infections récurrentes et une réactivation « cachée » de l'EBV vous sera présenté.

L'EBV, facteur de risque associé à différents tableaux cliniques

Le virus d'Epstein-Barr provoque des troubles dans l'organisme à plusieurs niveaux et, en plus de la mononucléose chronique, pour la plupart inoffensive, il est associé à un certain nombre d'autres tableaux cliniques très différents¹. Par exemple, ce virus est discuté dans la littérature comme facteur déclenchant du syndrome de fatigue chronique².

En outre, il est classé dans le groupe des virus potentiellement oncogènes et est associé à des cancers tels que les lymphomes non hodgkiniens (y compris le lymphome de Burkitt) et les lymphomes de Hodgkin ainsi que les tumeurs de la tête et du cou (y compris le carcinome nasopharyngé, le cancer de la cavité buccale, les tumeurs du larynx)³. La recherche dans ce domaine montre de plus en plus comment l'EBV peut contribuer à l'oncogenèse via diverses protéines virales et les microARN. Par exemple, un groupe de scientifiques de Heidelberg a montré que la protéine BNRF1 du virus perturbe la division cellulaire dans la cellule hôte infectée par l'EBV et, par conséquent, les chromosomes peuvent être mal distribués aux cellules filles. D'après les conclusions de ces scientifiques, l'infection par l'EBV peut augmenter le risque de cancer en favorisant l'instabilité chromosomique⁴. D'autres études montrent comment l'EBV utilise des microARN pour empêcher les lymphocytes B infectés d'envoyer des « signaux d'alarme » tels que des messagers inflammatoires, altérant ainsi les fonctions des lymphocytes T4 et des cellules cytotoxiques TCD8+. Les lymphocytes B infectés par l'EBV ne sont pas détectés par le système immunitaire et peuvent se multiplier, ce qui augmente le risque de cancer^{5,6}.

On suppose également que les infections à EBV sont impliquées dans le développement de maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux, la sclérose en plaques, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin et la maladie coéliqua. Une étude publiée en 2018 montre que le facteur de transcription EBNA2 du virus EBV peut se lier aux gènes du génome des cellules humaines - en particulier les gènes à risque pour les maladies susmentionnées - et les activer, ce qui augmente le risque de développer ces pathologies⁷.

Les données présentées précédemment illustrent le rôle diversifié du virus d'Epstein-Barr à la fois dans les maladies bénignes et malignes mais aussi son importance clinique. Quels signes devez-vous surveiller dans votre pratique quotidienne et quelles sont les options de diagnostic disponibles ?

Sur les traces de l'EBV

Une symptomatologie « caméléonesque »

La première manifestation sous forme de mononucléose n'est pas souvent reconnaissable. Les symptômes de la maladie se déclarent rarement dans toute leur ampleur : un œdème lymphatique important du cou et un œdème des paupières, des infections de la gorge et une hépato-splénomégalie. Ce n'est qu'en cas de poussée de fièvre en forme de vague qu'un test sanguin est généralement demandé afin de confirmer la mononucléose.

Après cette infection initiale aiguë ou subaiguë, une réactivation virale peut survenir à tout moment - en particulier en cas d'immunodéficience. En comparaison avec d'autres virus herpétiques tels que le virus herpès simplex ou le virus varicelle-zona, aucune anomalie n'est cependant observée dans la région de la peau lors d'une réactivation de l'EBV, mais le patient signale des plaintes correspondantes ou des altérations caractéristiques qui peuvent être démontrées lors de l'examen physique.

L'expérience a montré que les symptômes clés suivants, qui coïncident de manière intéressante avec les critères diagnostiques du syndrome de fatigue chronique définis par Fukuda et ses collègues en 1994, peuvent être interprétés comme des signes d'une réactivation de l'EBV dans la pratique quotidienne :

- fatigue importante,
- infections récurrentes,
- augmentation de la température inexplicable,
- petits ganglions lymphatiques palpables ou congestion

lymphatique discrète ou gonflement de la lymphe dans la région du cou,

- douleurs articulaires migratoires,
- douleurs musculaires.

En particulier, si le patient souffre de symptômes divers et variés de « type caméléon », la réactivation virale doit être prise en compte dans le diagnostic et, en conséquence, une étude sérologique doit être effectuée.

Sérologie

Concernant la sérologie EBV, il est important de demander les valeurs des marqueurs décrits ci-après afin d'obtenir une bonne interprétation diagnostique de l'infection. Pour mesurer ces paramètres en laboratoire, on utilise généralement la technique d'immunofluorescence (IFT) (voir également la fig. 1)

- IgM anti-VCA > anticorps dirigés contre la capsid du virus (1^{re} vague),
- IgG anti-VCA > anticorps dirigés contre la capsid du virus (2^e vague),
- IgG anti-EA > anticorps dirigés contre la protéine *early antigen*,
- IgG anti-EBNA > anticorps dirigés contre le noyau.

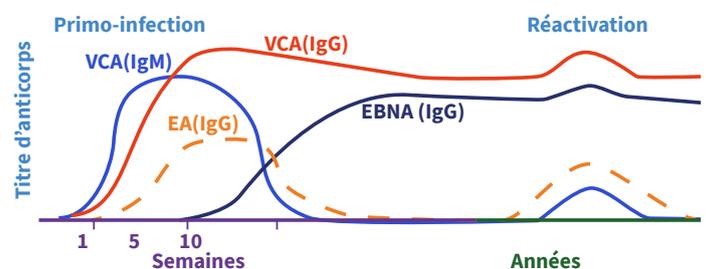


Fig. 1 : Cinétique de l'apparition des anticorps anti-EBV après une primo-infection

Les aspects suivants doivent être pris en compte lors de l'interprétation de la sérologie EBV :

- S'il n'y a qu'une seule augmentation des titres d'anticorps IgM anti-VCA, il s'agit d'une primo-infection à EBV.
- L'augmentation des titres d'anticorps IgG anti-VCA et des titres négatifs d'IgG anti-EBNA indique la phase précoce d'une infection à EBV. Cependant, ces résultats pourraient également être le signe d'une infection persistante (mononucléose chronique). Dans ce cas, il est conseillé d'évaluer le niveau des anticorps IgM contre la capsid du virus (1^{ère} vague).
- Si les titres des anticorps IgG anti-VCA, IgG anti-EBNA et IgG anti-EA sont positifs, il s'agit très probablement d'une réactivation de l'EBV.



- Si les niveaux des IgG anti-VCA et IgG anti-EBNA augmentent, la réactivation de l'EBV peut également être suspectée. Toutefois, dans ce cas, il pourrait également s'agir d'une infection passée, car dans certains cas, ces anticorps restent élevés même si le virus ne se réplique pas activement.

Il est important de toujours interpréter les résultats sérologiques dans le contexte clinique du patient et d'utiliser des tests de laboratoire supplémentaires (par exemple une analyse de la salive par PCR) afin d'affiner le diagnostic de la réactivation par l'EBV.

Sur le plan thérapeutique, la micro-immunothérapie (immunothérapie en *low-doses*) a fait ses preuves dans ma pratique quotidienne pour traiter les infections EBV actives.

Micro-ImmunoThérapie : une régulation immunitaire ciblée

Grâce à l'utilisation de substances immunomodulatrices - principalement des cytokines et des acides nucléiques - en *low-doses*, la micro-immunothérapie représente une option de traitement douce et ciblée pour soutenir le système immunitaire face aux facteurs perturbateurs internes et externes. En cas d'infections ou de réactivations virales à EBV, la formule

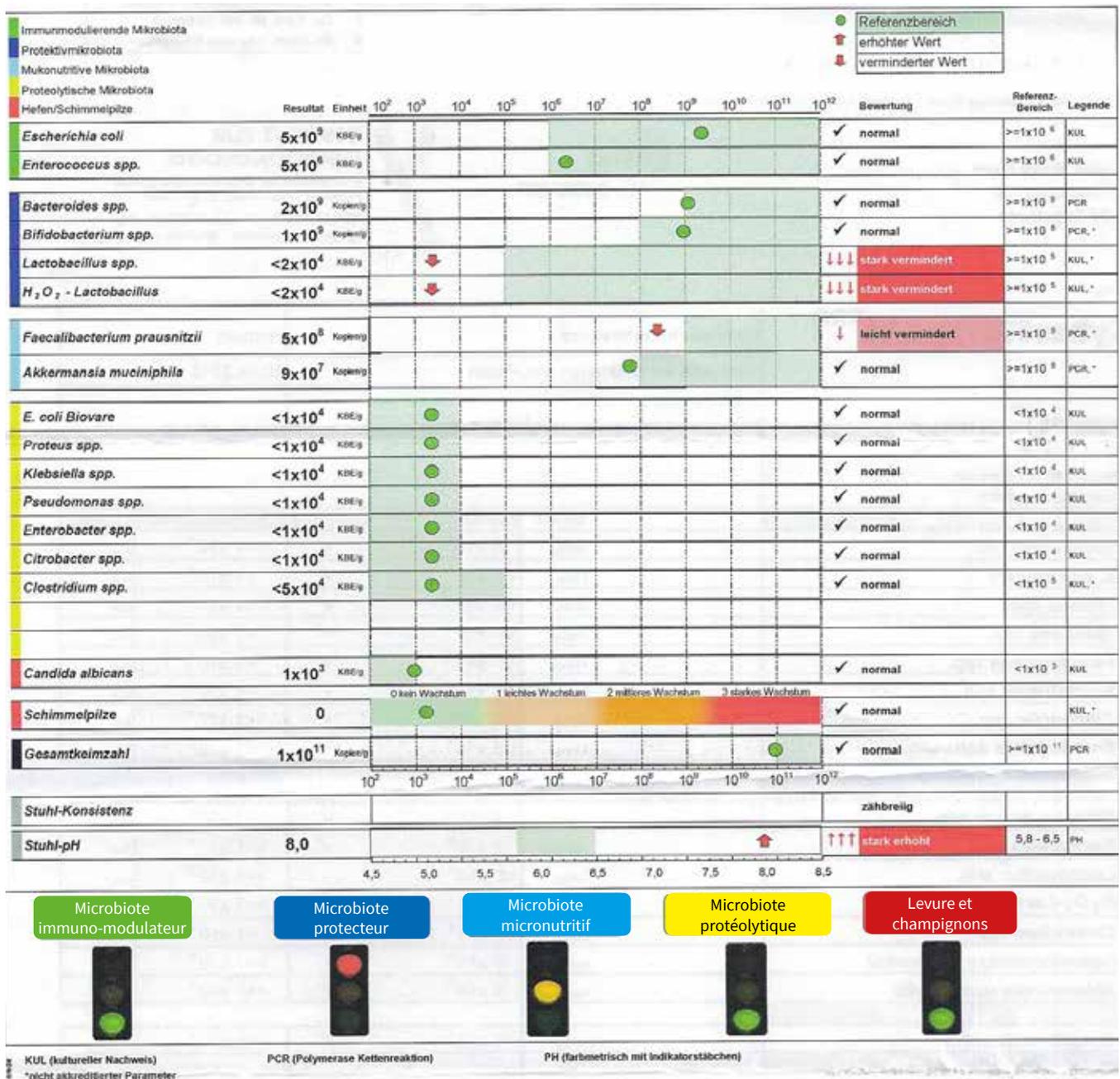


Fig. 2 : Diagnostic du microbiote

de micro-immunothérapie **EBV** (en cas d'hyporéactivité) ou **XFS** (en cas d'hyperréactivité) est utilisée en fonction de l'état immunitaire du patient afin de le traiter. Ces formules ont les objectifs suivants :

- Empêcher l'EBV de se multiplier et de se propager de cellule à cellule,
- Favoriser une réponse immunitaire efficace contre l'EBV,
- Contrôler l'infection persistante à EBV et les maladies associées.

La durée de la thérapie est généralement comprise entre 4 et 6 mois, mais après une amélioration clinique, un examen de contrôle doit être réalisé afin d'adapter le traitement en conséquence.

L'utilisation pratique de la micro-immunothérapie en synergie avec d'autres traitements sera présentée ci-dessous à l'aide d'une étude de cas.

Étude de cas

Une patiente (née en 1978) me consulte au mois d'avril 2018 parce qu'elle souffre d'infections graves trois fois par an depuis trois ans, affectant les sinus paranasaux, les oreilles et les bronches. De plus, elle a récemment souffert de cystite. Elle est mère de deux enfants et est à nouveau enceinte.

Diagnostic

Lors de l'examen physique, les éléments suivants sont notés : pharynx légèrement rougi, sécrétions post-nasales, ganglions lymphatiques de la région submandibulaire palpables, langue indentée ainsi qu'une légère congestion lymphatique du cou, qui donnent des indications d'une éventuelle infection à EBV ou streptococcique.

Dans l'anamnèse, il s'avère qu'elle a souffert de pneumonie lorsqu'elle était enfant et à 11 ans, elle a eu des problèmes articulaires dus à une amygdalite, c'est pourquoi les amygdales lui ont été enlevées. D'un point de vue gynécologique, il convient de mentionner qu'elle a fait une fausse couche en 2017 et que deux césariennes ont été réalisées en 2010 et 2013.

De plus, elle évoque qu'elle peut être allergique au pollen. Elle a des selles régulières et mène une vie saine : elle fait des sports d'endurance et de force. Son régime alimentaire est par ailleurs équilibré.

Le diagnostic du microbiote est effectué via une analyse des selles (fig. 2), qui montre une valeur de pH très haute et des valeurs très réduites de *Lactobacillus sp.* et *H2O2 Lactobacillus*.

Le diagnostic sérologique écarte l'exposition au streptocoque et la valeur des anticorps évoque une éventuelle réactivation de l'EBV (augmentation importante des anticorps IgG anti-VCA et IgG anti-EBNA positifs) (fig. 3).

Le typage lymphocytaire (fig. 4) relatif à une infection à EBV réactivée montre une immunodéficience de certains types de cellules, comme les cellules BCD80+, un sous-type de lymphocytes B impliqués activement lors de la présentation de l'antigène et reflétant la capacité humorale de production d'anticorps induite par l'exposition à l'antigène.

Aucune anomalie n'est mise en évidence dans l'hémogramme et le niveau des différents micronutriments examinés (y compris les vitamines B, l'homocystéine, Q10) est dans la norme. Seule une carence en vitamine D est observée.



Fig. 3 : Sérologie EBV

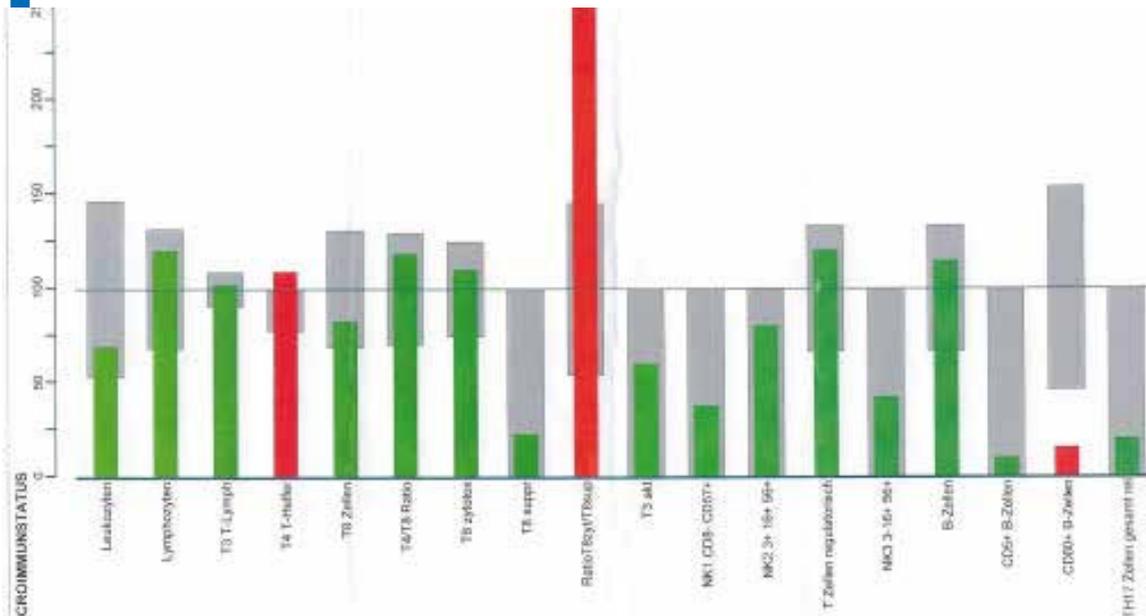


Fig. 4 : Typage lymphocytaire

Stratégie thérapeutique

Il convient de mentionner que la patiente a subi un autre avortement en mai 2018, de sorte qu'elle ne vient pas à ma consultation avant juin 2018, le traitement suivant étant mis en place :

- Compensation de la carence en vitamine D : gouttes Cefavit D3/K2,
- Régulation du système lymphatique intestinal et du microbiome : Symbiolact pur (2 x 1 sachet/jour) et substances amères,
- Soutien du système immunitaire dans le contexte des infections à EBV : formule **EBV** (1 gélule/jour) et formule **EID** (1 gélule/jour).

Évolution

Après seulement un mois (juillet 2018), la patiente m'informe qu'elle se sent plus performante. Elle prévoit de suivre une cure de jeûne pendant 10 jours et part également en voyage à l'étranger. Je lui conseille de continuer à prendre les formules **EBV** et **EID** tous les jours jusqu'au début du mois de septembre 2019. Ensuite, ces formules sont administrées en alternance selon le schéma suivant : formule **EBV** 10 jours et formule **EID** 10 jours. Les autres traitements prescrits continueront d'être administrés sans changement.

Lors de la révision de contrôle (octobre 2018), la patiente a indiqué qu'elle était en bonne santé générale et qu'elle n'avait eu aucune infection pendant cette période. Je continue à prescrire les formules **EBV** et **EID** selon le schéma décrit précédemment ainsi que les autres traitements jusqu'en décembre 2019.

La patiente se porte bien actuellement, elle n'a plus eu d'infection et elle a donné naissance à son troisième enfant en 2019.

Conclusion

Chez les patients atteints de maladies chroniques ainsi que chez ceux présentant des symptômes inexplicables de type caméléon, il est recommandé d'effectuer une analyse diagnostique approfondie afin d'exclure une éventuelle réactivation de l'EBV et, le cas échéant, en tenir compte dans la stratégie thérapeutique mise en place. La micro-immunothérapie en tant qu'immunothérapie *low-doses* peut optimiser les performances du système immunitaire et réduire efficacement la charge virale.

Bibliographie

1. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract.* 2019;20(1):62.
2. Blomberg J et al. Antibodies to Human Herpesviruses in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Front Immunol.* 2019;10:1946.
3. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumors. *Oncogene.* 2003;22(33):5108-21.
4. Shumilov A et al. Epstein-Barr virus particles induce centrosome amplification and chromosomal instability. *Nat Commun.* 2017;8:14257.
5. Tagawa T et al. Epstein-Barr viral miRNAs inhibit antiviral CD4+ T cell responses targeting IL-12 and peptide processing. *J Exp Med.* 2016;213(10):2065-80.
6. Albanese M et al. Epstein-Barr virus microRNAs reduce immune surveillance by virus-specific CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(42):E6467-E6475.
7. Harley JB et al. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat. Genet.* 2018;50(5):699-707.

Cas clinique : sarcoïdose et prise en charge d'infections multiples

Dr. Johanna Pfusterschmid (Vienne, Autriche)



Anamnèse

Une femme de 45 ans vient en consultation en septembre 2010 pour une toux persistante dont elle souffre depuis plus d'un an. Les manifestations cliniques avaient commencé un an et demi plus tôt, accompagnées d'un malaise général pendant plusieurs semaines, même si la patiente ne se souvient pas avoir eu de la fièvre.

La radiographie pulmonaire a révélé de multiples foyers de forme ronde, en particulier sur le lobe supérieur et moyen droit, et un amas de ganglions lymphatiques hilaires. Supposant qu'il s'agissait d'une pneumonie atypique, la patiente a reçu des antibiotiques, mais cela n'a pas amélioré les résultats, comme il est possible de l'observer sur le scanner. Une sarcoïdose a finalement été détectée par bronchoscopie ; une légère progression intrapulmonaire avec des changements hilaires constants est observable sur les scanners réalisés semestriellement. Sur le plan thérapeutique, la première étape a été d'attendre et de voir l'évolution.

La patiente affirme avoir fréquemment souffert d'infections respiratoires dès sa jeunesse, qui ont disparu depuis qu'elle tousse. En outre, au moment du diagnostic, le père de la patiente est décédé d'une longue maladie de Hodgkin, ce qui a provoqué chez la patiente un stress émotionnel considérable.

Typage lymphocytaire et sérologies

Sur le typage lymphocytaire réalisé en septembre 2010 (fig. 1), il est observable que le niveau des cellules T8 sénescents (T8s) est plus haut que celui des cellules T8 cytotoxiques (T8c) et leur rapport (T8c/T8s) évoque un blocage dans la

défense des pathogènes intracellulaires ainsi qu'une antigénémie chronique (cf. virose chronique). Une configuration de ce type est souvent associée à une surcharge à long terme de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (ce qui est très probable, compte tenu de l'apparition de la maladie après la mort du père).

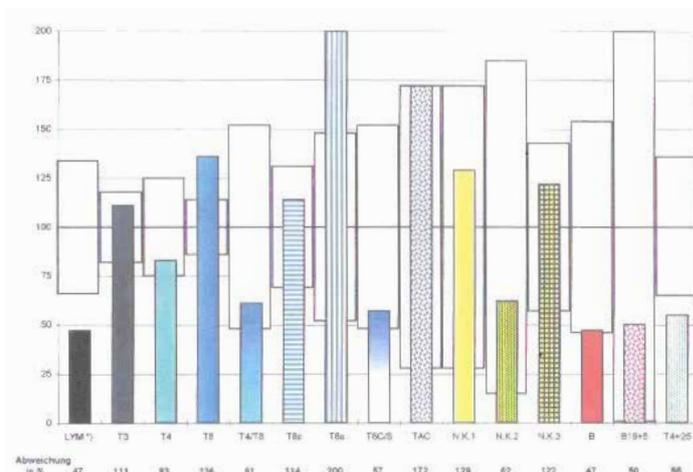


Fig. 1 : Typage lymphocytaire (septembre 2010)

La sérologie bactérienne montre une nette augmentation dans le titre d'anticorps IgA (97 U/ml, réf. nég. < 22 U/ml) et d'anticorps IgG (249 U/ml, réf. nég. < 22 U/ml) de *Chlamydia pneumoniae*. La sérologie du cytomégalovirus (CMV) évoque la réactivation de ce virus (anticorps IgG CMV 1 : 1280, réf. nég. < 1 : 40). Enfin, la sérologie du virus d'Epstein-Barr (EBV) suggère également une réactivation possible de ce virus (IgG anti-VCA EBV 1 : 1280, réf. nég. < 1 : 80 et IgG anti-EBNA 1 : 80, réf. nég. < 1 : 20). Les IgG anti-EA et les IgM anti-VCA sont négatifs.

Déroulement du traitement

Je prescris la formule de micro-immunothérapie **CHLA*** (1 gélule/jour) pendant un mois. En outre, j'ajoute au traitement la prise de vitamines A, C et D3 car une diminution des niveaux de ces micronutriments a été observée.

Remarque : une réactivation simultanée des différents virus peut indiquer un affaiblissement de la capacité de défense du système immunitaire. Par conséquent, dans ce cas, je commence toujours le traitement en donnant une ou deux formules de micro-immunothérapie, pour ne pas trop surcharger la capacité de réaction immunitaire du patient.

** Note au lecteur : Il est important de souligner que la formule **CHLA** est spécifiquement conçue pour apporter un soutien immunitaire dans les infections par *Chlamydia trachomatis*. Cependant, il existe des prescripteurs de micro-immunothérapie qui, dans certains cas, ont eu des expériences positives avec son utilisation dans des infections par *Chlamydia pneumoniae*.*

Évolution

Lors de l'examen réalisé après un mois (octobre 2010), la patiente affirme que la toux est restée sans changements et qu'elle est parfois très fatiguée. Nous poursuivons le traitement déjà commencé. En outre, je prescris la formule **CMV** (1 gélule/jour).

Lors de l'examen suivant (février 2011), la patiente m'informe que la toux s'est considérablement améliorée, mais que la fatigue est toujours fréquente.

Le typage lymphocytaire montre une diminution des lymphocytes T4, une baisse des cellules T8 cytotoxiques et une augmentation des cellules NKT (CD3+ CD16+ CD56+) (dénommées NK2 sur la fig. 2). Bien que l'on observe plus de « mouvement » dans le système, l'augmentation compensatoire des cellules NKT (CD3+ CD16+ CD56+) indique que le système immunitaire dédie un effort considérable à la défense face au virus et que les cellules cytotoxiques ne parviennent pas à elles seules à contrôler l'infection. Par conséquent, le système consomme plus d'énergie et la patiente souffre d'une fatigue croissante (fig. 2).

Il convient ici de se demander : qui est donc le « voleur » d'énergie ? Aucun changement ne s'est produit dans la sérologie de *Chlamydia*. La sérologie virale indique que les IgG anti-CMV sont descendus à 1 : 640 (réf. nég. < 1 : 40). Concernant la sérologie d'EBV, IgG anti-VCA (1 : 2560, réf. nég. < 1 : 80) et les IgG anti-EA (1 : 40, réf. nég. < 1 : 20) ont augmenté et les IgG anti-EBNA ont diminué (1 : 40, réf. nég.

< 1 : 20). Bien que la réactivation du CMV soit plus contrôlée, en revanche, celle de l'EBV gagne de l'importance. À ce stade, on peut donc supposer que le cytomégalovirus a exercé une telle pression sur le système immunitaire que celui-ci est tombé dans une sorte « d'impasse » et, ce n'est qu'à ce moment qu'il commence à s'occuper activement de l'EBV (les titres initiaux d'IgG anti-VCA étaient beaucoup trop élevés (1 : 1280) pour un état de repos).

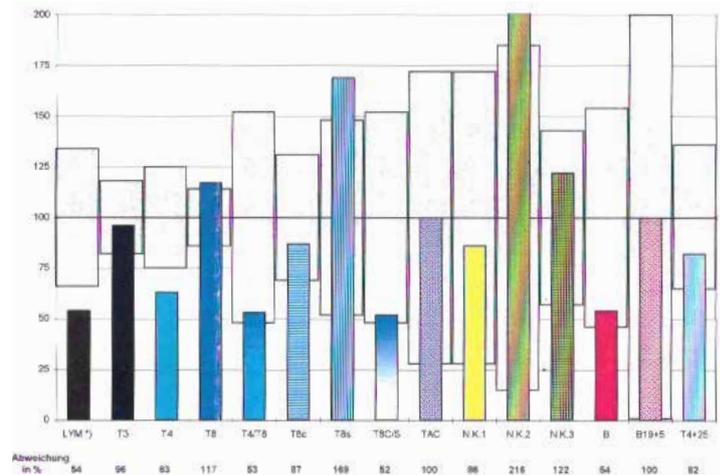


Fig. 2 : Typage lymphocytaire (février 2011)

À partir de février 2011, le traitement est adapté de la manière suivante : la prescription de la formule **CMV** est suspendue. La patiente continuera à prendre la formule **CHLA** (1 gélule/jour) et les micronutriments. En outre, je recommande la formule de micro-immunothérapie **EBV** (1 gélule/jour).

Tout au long des prochains mois, la fatigue diminue progressivement et la toux disparaît complètement. Comme une diminution des titres d'anticorps de *Chlamydia* est observée, la formule **CHLA** est également suspendue après 8 mois de traitement.

Le typage lymphocytaire (juillet 2011) (fig. 3) montre que les lymphocytes T4 ont à nouveau augmenté et les cellules T8 et T8 sénescents ont considérablement diminué. Par ailleurs, les cellules T activées et les cellules NKT (CD3+ CD16+ CD56+) ont continué de croître, ce qui, selon l'auteur, indique que les cellules T8 cytotoxiques ne peuvent pas contrôler l'EBV.

Nous observons, dans la sérologie virale, que le cytomégalovirus s'est complètement « calmé ». Nous constatons également une diminution de la charge virale de l'EBV par rapport à celle du mois de février : IgG anti-VCA à 1 : 1280 (réf. nég. < 1 : 80). Les IgG anti-EA restent positifs et le niveau des IgG anti-EBNA est faible.

Les scanners réalisés au cours des années suivantes indiquent des résultats stables et la patiente n'a plus de symptômes. Le typage lymphocytaire montre que des blocages au niveau cellulaire persistent, mais la situation s'améliore continuellement. La sérologie virale montre des légères augmentations des titres d'anticorps IgG anti-EA et IgG anti-VCA de façon répétée pendant les trois années suivantes.

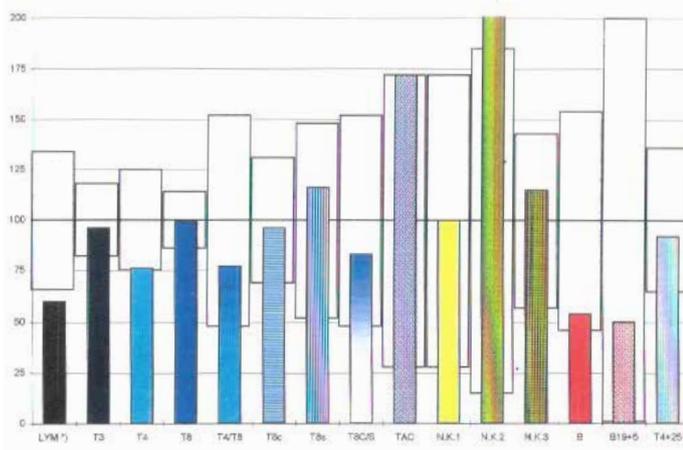


Fig. 3 : Typage lymphocytaire (juillet 2011)

C'est pourquoi, depuis plusieurs années, la patiente prend la formule **EBV** sur quelques mois, ce qui permet de maintenir une constance des résultats et l'absence de symptômes.

Conclusion

Dans ce cas, nous avons pu réduire la charge virale et nous sommes parvenus à ce que la patiente n'ait plus de symptômes et que la sarcoïdose ne progresse pas. Toutefois, cette patiente semble appartenir au groupe de personnes dont le système immunitaire a des difficultés à contrôler définitivement l'EBV. On peut supposer qu'elle a hérité de son père d'une capacité réduite à contrôler le virus (cette difficulté à contrôler l'EBV aurait en effet pu jouer un rôle dans le développement de la maladie de Hodgkin chez le père de la patiente).

Il convient également d'indiquer que j'ai toujours un nombre élevé de patients pour lesquels au moins trois virus ADN sont réactivés. Si tous sont traités en même temps, nous courons le risque de provoquer une forte détérioration de l'état général du patient. Dans ce sens, il semble essentiel de commencer la thérapie avec le « bon » virus. Mais comment l'identifier ? Dans la pratique quotidienne, je suis principalement les deux critères suivants :

Remarque : il est nécessaire de considérer l'information qui figure ci-dessous uniquement comme une suggestion. Sans nul doute, il faut davantage de travail et d'expérience pour élaborer un schéma général valable qui indique comment procéder dans ces cas-là.

- **Tableau clinique** : dans ce cas, le symptôme aigu était la toux irritative sèche. Celle-ci s'associe plutôt au CMV et à la Chlamydia plutôt qu'à l'EBV. D'autre part, la pathologie sous-jacente, la sarcoïdose, est plus directement liée à l'EBV.

Remarque : Ces affirmations se basent sur l'expérience thérapeutique et sur la connaissance biologique de la physiopathologie du virus. Par conséquent, elles doivent être comprises comme des invitations à la réflexion et non comme des affirmations scientifiques absolues.

- **Niveaux des titres d'anticorps** : parfois, un des pathogènes présente les titres les plus élevés d'anticorps, ce qui pourrait être interprété comme un indice que le système immunitaire affronte plus activement ce pathogène. Dans ces cas-là, la méthode de PCR pourrait être plus révélatrice.

Commentaire de l'auteur :

Pour moi, il est important dans la pratique quotidienne d'avoir toujours à l'esprit, indépendamment du nombre de diagnostics recueillis et de la précision avec laquelle nous procédons, qu'il y a toujours des facteurs pouvant faire obstacle à la thérapie. Ceux-ci peuvent être des agents pathogènes mais aussi d'autres éléments auxquels nous n'aurions pas pensé, dont le/la patient/e ne se rappelle pas ou que nous n'aurions pas découvert pour certaines raisons. Par conséquent, j'encourage tous mes collègues à continuer à rechercher les causes des « blocages thérapeutiques » et à ne pas perdre de vue que le corps est un système complexe et que chaque patient doit être évalué de manière individuelle.

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.

1 Un début d'année marqué par le Coronavirus

Les patients souffrant de comorbidités ou de maladies respiratoires sont ceux qui ont le plus grand risque de développer une forme grave du COVID-19. D'ailleurs, une méta-analyse publiée en avril dernier révèle que les patients atteints d'hypertension, de diabète, de MPOC et de maladies cérébrovasculaires sont sujets aux complications de l'infection.

Le SRAS-CoV-2 est un pathogène cytopathique, qui détruit la cellule hôte en générant une réponse inflammatoire locale, avec production de cytokines et migration de monocytes et de macrophages vers le site inflammatoire. Il utilise, comme récepteur principal, la protéine ACE2, une molécule importante dans l'homéostasie du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), en convertissant l'angiotensine II en I. Il est présent dans différents types de cellules, des cellules épithéliales alvéolaires, des cellules endothéliales aux macrophages, en passant par les lymphocytes T, les monocytes et les cellules dendritiques. Il a été observé que lorsqu'il pénètre dans la cellule, le virus est capable de réguler à la baisse l'expression de l'ACE2, augmentant ainsi la concentration d'angiotensine II, ce qui favorise une vasoconstriction accrue ainsi qu'une perméabilité vasculaire, un œdème pulmonaire et la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α ou l'IL-6. D'ailleurs, des niveaux élevés de ces cytokines ont été associés à des formes graves de COVID-19.

D'autre part, l'inflammation de bas grade est une caractéristique commune à de nombreuses maladies chroniques, parmi lesquelles les affections mentionnées plus haut. Elle serait donc un élément clé dans le développement de la maladie causée par le COVID-19. Il semble essentiel de la prendre en compte aussi bien dans les formes graves de l'infection que dans la prévention des patients atteints de pathologies à composante inflammatoire chronique.

Wang, B., Li, R., Lu, Z., Huang, Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*. 2020; 12(7):6049-6057.

Haga, S., Yamamoto, N., Nakai-Murakami, C. et al. Modulation of TNF- α -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- α production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(22): 7809-7814

2 Les allergies saisonnières sont au rendez-vous

L'inflammation de type 2 associée aux processus allergiques pourrait compromettre la défense antivirale des bronches.

En mars 2020, la revue *Dose-Response* a publié une nouvelle étude visant à examiner les effets de l'administration oromucosale de la formule de micro-immunothérapie **ALERG** chez un modèle de souris souffrant de maladie respiratoire allergique. Après avoir induit l'inflammation médiée par les IgE avec un extrait de pollen de bouleau - (BPE) – un comptage des cellules totales et des éosinophiles dans les échantillons du lavage bronchoalvéolaire (BALF) est effectué, parmi d'autres analyses, pour évaluer le degré d'inflammation des voies respiratoires. Les niveaux de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-13 et IL-5) dans les échantillons de BALF et de sérum ont également été examinés, ainsi que les taux d'IgE sériques.

Les résultats de l'étude montrent, d'une part, une diminution du nombre total de cellules dans le BALF du groupe traité par micro-immunothérapie à 11mM (0,75mg/souris) par rapport au groupe placebo. Ce groupe montre également une diminution des niveaux d'IL-13 dans le BALF, une cytokine qui est étroitement liée à la réponse allergique, à la production de mucus et à l'obstruction pulmonaire. Dans le sérum, une diminution de l'IL-5, une cytokine jouant un rôle important dans la mobilisation des éosinophiles vers le site inflammatoire est observée. D'autre part, il est également intéressant de relever dans cette étude, la diminution du taux sérique d'IgE des groupes induits au BPE et traités par micro-immunothérapie à 11mM (0,75mg/souris) et à 22mM (1,5mg/souris). Cette diminution est également plus significative que celle du contrôle positif réalisé avec le Budésonide (glucocorticoïde).

En tant que traitement visant à la fois la prévention et la prise en charge thérapeutique des manifestations cliniques de nature allergique, la formule **ALERG** se révèle, grâce à cette étude *in vivo*, être un traitement efficace dans l'inflammation médiée par IgE.

Floris, I., Chenuet, P., Togbe, D., Volteau, C., Lejeune B., Potential Role of the Micro-immunotherapy Medicine 2LALERG in the Treatment of Pollen-Induced Allergic Inflammation. *Dose Response*. 2020; 18(1): 1559325820914092

Les activités de l'IFMi

Séminaires de formation 2020*

Vendredi 18 septembre	Paris	Module 1 : Utilisation de la micro-immunothérapie dans les pathologies courantes
Samedi 19 septembre	Paris	Module 2 : Evaluer le système immunitaire des patients grâce aux outils biologiques
Vendredi 9 octobre	Nantes	Module 1 : Utilisation de la micro-immunothérapie dans les pathologies courantes
Samedi 10 octobre	Nantes	Module 2 : Evaluer le système immunitaire des patients grâce aux outils biologiques
Vendredi 9 octobre	Genève	Cas cliniques
Vendredi 6 novembre	Paris	Module 3 : Perfectionnement des outils biologiques
Samedi 7 novembre	Paris	Formation thématique : Gynécologie

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

Formation en ligne



- ▶ Avant de participer à nos formations, nous vous invitons à suivre la formation de base à la micro-immunothérapie sur notre site Internet <http://elearning.microimmuno.fr/>
- ▶ **Afin de suivre nos formations en ligne, vous devez adhérer à notre association (70 € l'année). Votre adhésion vous permettra de suivre nos formations en ligne 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 Ponthieu · 75008 Paris

Se former depuis chez soi ?

Suivez nos conférences en ligne - en direct ou en replay.
Souscrivez à notre newsletter pour pouvoir vous inscrire !



► **4 juin 2020 de 20 h à 21 h**

WebMi #10 animé par le **Dr Isabelle Autonne**
Les pathologies thyroïdiennes



► **8 octobre 2020 de 20 h à 21 h**

WebMi #11 animé par **Bernard Lambert**
Prévenir les infections hivernales
avec la micro-immunothérapie



► **5 novembre 2020 de 20 h à 21 h**

WebMi #12 animé par le **Dr Dominique Ambros**
La micro-immunothérapie dans les
réactivations virales : comment suivre
son patient et adapter le traitement ?

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

Congrès 2020



L'IFMI sera présent aux congrès suivants :

- **25 septembre 2020 | Bruges (Bordeaux)**
Journée d'automne ARGOS
Conférence du Dr Elisabeth Johan-Amourette :
« Immunité et parodontologie : que faire pour vivre en symbiose avec nos bactéries ? »
- **Du 26 au 27 septembre 2020 | Toulouse**
Colloque organisé par le Dr Eric Menat
Oncologie
- **Du 1er au 3 octobre 2020 | Pau**
Infogyn
Gynécologie

Adhésion à l'Institut Français de Micro-immunothérapie

Si vous souhaitez **devenir adhérent** de l'Institut Français de Micro-immunothérapie, veuillez compléter votre bulletin d'adhésion sur notre site (www.microimmuno.fr). 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
- ▶ recevoir la **newsletter mensuelle** par e-mail gratuitement
- ▶ bénéficier de **20 % de réduction sur toutes les publications** de l'IFMi

OFFRE DE BIENVENUE

Votre 1^{re} formation offerte

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

(non applicable sur les renouvellements)



HelpMi

helpmi@microimmuno.fr

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

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



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

Envoyez vos questions sur le web <https://microimmuno.fr> dans l'espace professionnel, rubrique helpmi

Nos médecins prendront contact avec vous.



Institut Français de Micro-immunothérapie

Institut Français de Micro-immunothérapie

49 rue Ponthieu

75008 Paris

Tél : +33 (0) 1 86 95 41 63

E-mail : ifmi@microimmuno.fr

www.microimmuno.fr

Suivez-nous sur :   

Editeur : Institut Français de Micro-immunothérapie

Directeur de la publication : Emmanuel Dubuisson

Responsable de la rédaction : Anne Gaborit

Imprimé par : Imprimerie Liaigre, 85700 POUZAUGES

Parution / dépôt légal : Mai 2020

ISSN : 2609-3863