

Maladies auto-immunes : de la cause à la solution



Au sommaire de ce numéro

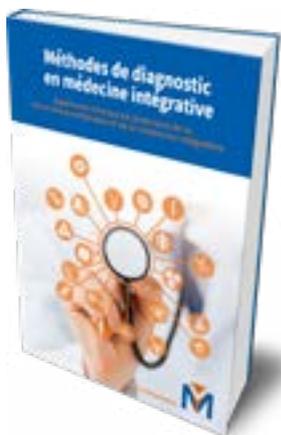
- P.4 Comment aborder les maladies auto-immunes ?
- P.10 Réflexions autour des maladies auto-immunes illustrées par un cas clinique de psoriasis
- P.16 Thyroïdite d'Hashimoto associée à des infections et des troubles digestifs



Au sommaire

- p.2** Sommaire
- p.3** Éditorial
- p.4** Comment aborder les maladies auto-immunes ?
Bernard LAMBERT (Ostéopathe, France)
- p.10** Réflexions autour des maladies auto-immunes illustrées par un cas clinique de psoriasis
Dr. Jacques Deneef (Belgique)
- p.16** Thyroïdite d'Hashimoto associée à des infections et des troubles digestifs
Dr Ina Chammah (Allemagne)
- p.24** Du côté de la pratique
- p.26** Du côté de la recherche
- p.28** L'IFMi vous accompagne
- p.29** 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 le livre](#)

Éditorial

On estime aujourd'hui que **5 à 8 % de la population mondiale est touchée par une maladie auto-immune** et 80 % des cas concernent des femmes. Ces maladies sont dues à un dysfonctionnement qui se situe dans le prolongement de l'immunité normale. L'immunothérapie *low dose* est un excellent moyen pour maîtriser les maladies auto-immunes (MAI) par la rééducation de l'immunité du patient.

L'IFMi vous propose la lecture de différents articles qui abordent ce sujet très vaste.

Dans un premier temps, **Bernard Lambert** définit et propose une méthode pour **aborder les maladies auto-immunes**. Qu'elles soient spécifiques d'organes ou non, il existerait une prédisposition génétique, une correspondance entre le système HLA du patient avec certaines MAI spécifiques et dans lesquelles les pathogènes viraux sont le plus souvent impliqués. Il est également intéressant de repérer, grâce aux bilans biologiques, les mécanismes d'inflammation sous-jacents. Bernard Lambert utilise quotidiennement les formules de micro-immunothérapie pour traiter les MAI.

Le **Dr Jacques Deneef** expose ensuite un cas clinique de « **maladie psoriasique** », une maladie inflammatoire qu'il considère multi-systémique avec atteinte de différents organes (thyroïde, articulations, intestin, foie et peau). Il précise qu'il est utile dans ce cas d'avoir recours à une analyse diagnostique et à un bilan biologique approfondi pour mettre en place un traitement de micro-immunothérapie adapté.

Enfin, dans le dernier article, la **Dr Ina Chammah** aborde la **thyroïdite d'Hashimoto** où là encore ce n'est pas seulement l'équilibre hormonal de la thyroïde qui est perturbé mais l'ensemble de l'axe neuro-immuno-endocrinien. Elle souligne que le traitement de la charge virale – car il y aurait un lien entre l'infection par l'EBV et les thyroïdites – et de la dysbiose a souvent un effet positif sur le système en général. L'immunothérapie *low dose* est, pour la Dr Chammah, un pilier incontournable car elle optimise les capacités régulatrices de l'organisme et ouvre la voie à une santé durable.

Vous retrouverez également dans notre nouvelle rubrique « **Du côté de la pratique** » un protocole simplifié et des conseils pratiques pour aborder les maladies auto-immunes de l'intestin puis des informations sur les actualités scientifiques en micro-immunothérapie dans notre rubrique « **Du côté de la recherche** ».

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

Je vous laisse découvrir ce nouveau numéro...

Bonne lecture,

Bien cordialement,

Anne Gaborit

Coordinatrice de la communication francophone

Comment aborder les maladies auto-immunes ?

Bernard LAMBERT (Ostéopathe, France)



Définition

Les **maladies auto-immunes** dénommées ci-après **MAI** sont des maladies au cours desquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire acquise ou adaptative vis-à-vis des constituants du soi. Elles représentent en effet la confrontation des gènes du soi avec des rencontres d'antigènes étrangers et des dérèglements immunitaires issus d'une inflammation chronique. Des effecteurs de l'immunité — anticorps ou cellules — engendrent alors des lésions cellulaires ou tissulaires responsables de symptômes plus ou moins sévères. Selon la nature de ces effecteurs, les lésions touchent un organe particulier (foie, pancréas, neurones...) ou différents tissus au sein de l'organisme. Elles correspondent toutes à des **maladies chroniques déclenchées par la perte de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants**.

Tolérance au SOI

Pour que tout fonctionne correctement, le système immunitaire doit être tolérant au soi et au non-soi (tels que l'environnement, l'alimentation ou le fœtus). Les lymphocytes T ayant une forte affinité pour le soi sont normalement détruits dans le thymus. Ceux ayant une faible affinité s'échappent vers la périphérie du thymus pour suivre un processus de sélection qui est fonction de l'antigène, de sa concentration, des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et du micro-environnement cytokinique. Les mécanismes empêchant la maturation ou l'activation des lymphocytes T auto-réactifs se font soit par :

- Anergie** (incapacité à proliférer et à produire des cytokines IL-2)
- Déplétion** (éradication du clone de lymphocytes T auto-réactifs et purge du répertoire T).

- Induction de la tolérance périphérique** par la conversion des lymphocytes T auto-réactifs en lymphocytes T régulateurs (Treg). Les Treg sont produits soit dans le thymus (ce sont les lymphocytes T régulateurs naïfs (nTreg)), soit en phase post-thymique (périphérie) par conversion des nTreg en T exprimant Foxp3+ via le TGF- β (ce sont les lymphocytes T régulateurs induits (iTreg)). Les auto-antigènes sont cruciaux pour maintenir un répertoire Treg effectif.

La diversité des répertoires des lymphocytes T et B de l'immunité acquise est liée, pour l'immunité humorale, aux IgG de surface des lymphocytes B et, concernant l'immunité cellulaire, aux peptides antigènes d'histocompatibilité des lymphocytes T liés pour les CD8 au CMH 1 et pour les CD4 au CMH 2. On notera que le vieillissement des répertoires T et B avec l'âge augmente la tendance à une auto-immunité naturelle en raison du déclin du répertoire et de l'altération de la population Treg.

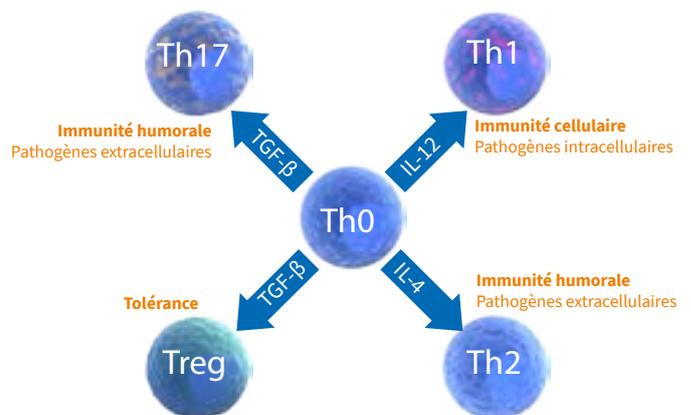


Schéma 1 : Tolérance, immunité humorale et immunité cellulaire

Classification

Il existe des **MAI non spécifiques d'organes** comme par exemple le Lupus Erythémateux Disséminé (LED), la Sclérodermie, la Polymyosite, la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), la Pseudo-Polyarthrite Rhumatoïde (PPR), la Spondylarthrite Ankylosante (SPA), le Syndrome de Gougerot-Sjögren, et le Syndrome des Anti-Phospho-Lipides (SAPL).

Mais il existe également des **MAI spécifiques d'organes** qui peuvent toucher les glandes endocrines (ex : la thyroïdite d'Hashimoto (hypothyroïdie), la maladie de Basedow (hyperthyroïdie), le diabète de type 1, la maladie d'Addison (surrénales), etc.), le système digestif (ex : la maladie de Biermer, la maladie coéliqua, l'hépatite auto-immune, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique (RCH), etc.), le système nerveux et les muscles (ex : la myasthénie, la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain-Barré), la peau (ex : la pelade, le vitiligo, le lichen-plan) et l'oeil (ex : l'uvéïte).

Cette liste n'est cependant pas exhaustive car on découvre de nouvelles MAI très régulièrement.

Les cytokines impliquées dans les MAI

L'IL-1 β (principal médiateur de l'inflammation) et l'IL-23 vont stimuler l'IL-17, l'IL-21, l'IL-6 et le ROR γ t et donc stimuler les TH17 (par exemple, les patients atteints de diabète de type 1 produisent une plus grande quantité d'IL-1 β après stimulation par les TLR4 des LPS) alors que l'IL-2, l'IL-10 et le TGF- β stimulent les Treg. Les lymphocytes T régulateurs et auto-réactifs répondent à l'IL-2 en *low-dose* mais les effets sur les Treg sont dominants et suffisants pour supprimer les lymphocytes T auto-réactifs².

Les lymphocytes T régulateurs (Treg)

Comme leur nom l'indique, les lymphocytes T régulateurs ont pour fonction de modérer à la baisse la fonction des cellules effectrices (les lymphocytes T helper, mais aussi les lymphocytes T8 cytotoxiques ou les cellules Natural Killer) via la production de cytokines inhibitrices comme l'interleukine 10 ou le TGF- β (de l'anglais *Transforming Growth Factor Beta*). Comme nous l'avons expliqué plus haut, ils assurent la tolérance immunitaire, c'est-à-dire qu'ils inhibent le déclenchement de réactions adverses face à certains antigènes du soi. Les Treg d'origine thymique sont les lymphocytes T (CD4+CD25+FOXP3+) représentant 5 à 15 % des CD4+. Les nTreg (thymus) et les iTreg (périphérie) sont médiés par le CTLA4, l'IL10, l'IL35 et le TGF- β . Ces lymphocytes T régulateurs interviennent dans la maturation des cellules

dendritiques. Leur principal facteur de transcription est le FOXP3+. Ils expriment des TCR (récepteur antigénique des lymphocytes T) avec une avidité plus importante pour le CMH2/auto-antigène. Malheureusement dans des conditions inflammatoires chroniques les Treg peuvent se convertir en cellules effectrices et induire une pathologie.

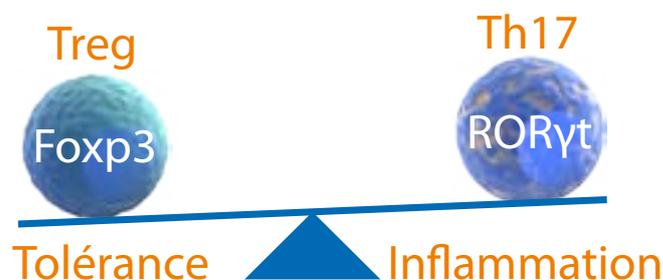


Schéma 2 : Équilibre Th17/Treg

Mécanismes de l'auto-immunisation liés à l'antigène

Il existe différents mécanismes d'auto-immunisation liés à l'antigène :

1) Modification de l'auto-antigène :

- ▶ par un toxique médicamenteux : hématie/Aldomet®, ou plaquettes/héparine,
- ▶ par un agent infectieux : hématie/mycoplasme,
- ▶ par oxydation : LDL oxydé dans l'athérosclérose,
- ▶ par glycation : diabète/glomérulonéphrite.

2) Libération d'auto-antigènes cachés :

- ▶ le syndrome de Dressler post-infarctus du myocarde,
- ▶ les protéines intra-oculaires et l'uvéïte.

3) Réactions croisées ou mimétisme moléculaire :

- ▶ le RAA (rhumatisme articulaire aigu) entre les AC anti-streptocoques et les épitopes des cellules myocardiques risquant de créer une myocardite.

1- Prédilection génétique

L'existence d'une prédisposition génétique aux maladies auto-immunes est attestée par l'existence de formes familiales (prédisposition familiale) et par le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes. Dans la majorité des cas, les maladies auto-immunes sont dites « polygéniques », car le terrain génétique favorisant ces maladies est déterminé par les polymorphismes de nombreux gènes (ex. le rôle des gènes HLA).

a) Le groupage HLA ou CMH (Human Leucocyte Antigen ou Complexe Majeur d'Histo-compatibilité)

Parmi les particularités génétiques (ou polymorphismes) incriminées figurent d'abord des formes particulières de gènes HLA, un ensemble de gènes qui codent pour des protéines permettant justement à l'organisme de reconnaître le soi du non-soi. Les allèles HLA-DR et HLA-DQ de la région de classe 2 sur le chromosome 6 p 21 sont les plus impliqués dans les MAI. Les régions non CMH dépendantes jouent malgré tout un rôle dans la circulation des cellules immunes.

b) Mimétisme moléculaire

Cette théorie repose sur l'idée que les antigènes présentés par les pathogènes peuvent présenter des similitudes structurales avec les antigènes du soi, favorisant les réactions croisées lors d'un épisode infectieux : cela permettrait l'initiation puis le maintien d'une réaction immunitaire chronique. Un même virus pourrait donc être inducteur de différentes MAI. C'est le système HLA spécifique du patient qui va cibler les tissus qui seront touchés. Plus précisément, lorsque les lymphocytes T auto-réactifs ont préalablement été « primés », ils existent au-delà d'un certain seuil possédant un récepteur de lymphocyte T (TCR) avec une affinité suffisante pour les complexes CMH/auto-antigène.

Depuis quelques années les biologistes ont pu rapprocher statistiquement les sites HLA du patient avec des MAI spécifiques et les pathogènes viraux les plus souvent impliqués (cf. par exemple le logiciel du Dr NAWROCKY) :

- ▶ HLA DR2/DR3 : Lupus et EBV
- ▶ HLADR3 : Gougerot, Chlamydia et Yersinia
- ▶ HLADR4/DR2 : Lyme/Borrelia, EBV, Babesia et Bartonella
- ▶ HLADR4 : PR, PPR / EBV et CMV
- ▶ HLAB27 : SPA / Chlamydia trachom, Shigella Campylobacter, Borrelia, Yersinia et EBV
- ▶ HLA DQ2/DQ8 : Diabète de type 1, Coxsackie A/B, Rubella, echovirus
- ▶ HLA DQ6/DR15 : SEP, hépatite B et EBV

Nous voyons ici que des réactivations d'Epstein-Barr Virus peuvent donner des MAI différentes selon le HLA des patients. La pratique des bilans biologiques est indispensable pour partir à la recherche des agents pathogènes responsables et faire le point de la situation immunitaire. Dans une étude réalisée sur la sclérose en plaques, la cristallographie montre une structure impliquant les molécules HLA2 et le virus EBV qui pourrait d'ailleurs confirmer la théorie du mimétisme moléculaire².

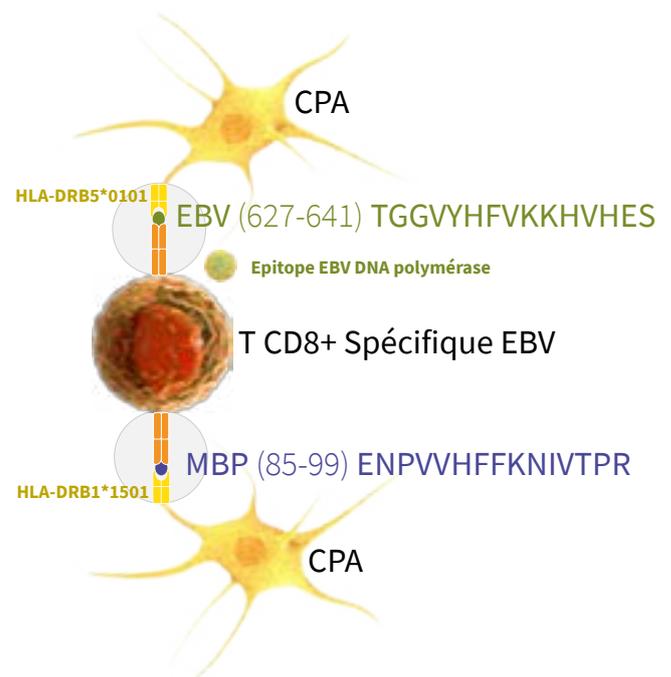


Schéma 3 : Mimétisme moléculaire

2- Rôle des pathogènes

Les pathogènes (virus ou bactéries) vont agir comme des adjuvants de la réponse immune et fourniront une source d'activation des clones de lymphocytes T et B spécifiques ainsi que de la fonction effectrice. Il est maintenant accepté qu'un lymphocyte T peut répondre à différents peptides et que son récepteur antigénique (TCR) peut interagir avec différents complexes peptides/CMH aussi longtemps que les complexes ont une charge similaire et une forme d'ensemble identique².

Des lymphocytes T spécifiques d'un auto-antigène peuvent devenir activés par l'infection d'un germe contenant un antigène identique et permettre ainsi à l'immunité de provoquer une MAI. On dit que le lymphocyte T a été « primé » par le pathogène et qu'il interagit avec les antigènes du soi. Ce « prime » peut persister durant des années en une réponse « T mémoire » impliquant des expansions clonales de lymphocytes T polyspécifiques d'antigènes du soi. Les réponses ne sont pas toujours liées au titrage d'anticorps (parfois identique chez les patients atteints et les sujets sains) mais plutôt à la charge virale de départ entraînant un « prime massif » de cellules cross-réactives et polyfonctionnelles. Des études ont d'ailleurs été publiées concernant la relation entre la Polyarthrite rhumatoïde (PR), le virus EBV et le HLA DR4³.

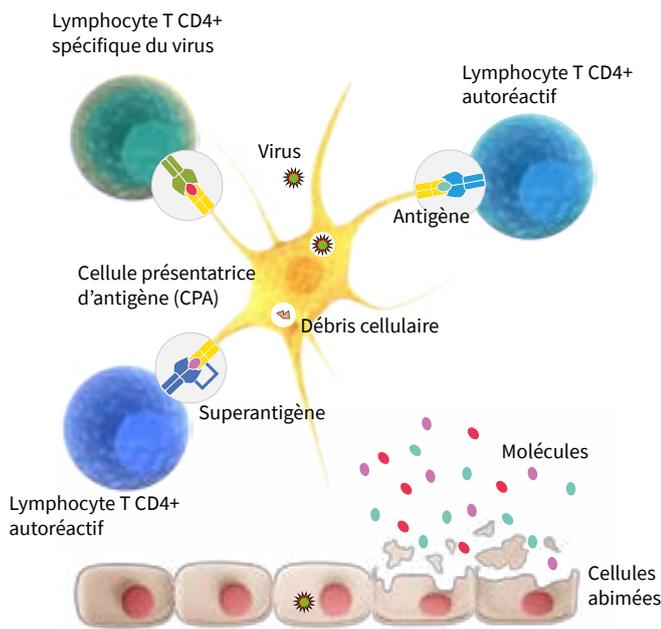


Schéma 4 : Rôle des pathogènes

Les acides nucléiques « Triggers » de l'auto-immunité

Les récepteurs endosomaux et cytokiniques qui reconnaissent les acides nucléiques du non-soi et du soi sont directement impliqués. Ils peuvent agir dans des conditions « stériles » de toute infection et enclencher une réponse pro-inflammatoire. Nos propres ADN et ARN peuvent devenir des adjuvants retrouvés dans les MAI. Ils vont entretenir l'inflammation en fonction du contexte cytokinique.

Méthode diagnostique des agents pathogènes

Sérologies

- ▶ Je recherche d'abord une réactivation virale si ces paramètres sont élevés : rapport T8C/T8S, T8 activés (ou T8c et T4 activés), RsiL2
- ▶ Je fais également une analyse quantitative des sérologies les plus courantes : EBV, CMV, Herpès, Varicelle-Zona, Toxoplasmose, Parvovirus B19, protéines pathogènes de *Yersinia* (car *Yersinia* seul est rarement positif) que j'élargis en fonction de l'anamnèse et de la clinique : Western-blott pour *Borrelia* (le test ELISA n'est que peu fiable), *Babesia*, *Bartonella* et s'il existe une parodontopathie je fais des prélèvements gingivaux (4 à 8) avec PCR.

La détermination du ou des pathogènes réactivés va permettre de réorienter les défenses vers le pathogène et non les antigènes du soi. En effet, si le typage est non

adapté par excès et qu'il y a une réactivation de l'EBV on prescrira les **formules EAI** ou **XFS** pour réguler à la baisse pendant 5 à 6 mois puis soutien dans un second temps en fonction des bilans et de la clinique. En revanche, si le typage est non adapté par défaut et qu'il y a également une réactivation de l'EBV on prescrira les **formules EID** et **EBV** sur 6 à 9 mois pour soutenir le système immunitaire. Le traitement sera donc très différent alors que dans les 2 cas on est en face de la même MAI.

3- Les facteurs d'inflammation chronique¹

D'autres facteurs, tels que l'inflammation chronique ou la libération d'autoantigènes séquestrés (c'est-à-dire non présentés au système immunitaire en condition normale), peuvent aussi avoir une influence sur le risque de développer une maladie auto-immune. Il est donc intéressant de repérer également par des bilans spécifiques et par nos observations cliniques quels mécanismes d'inflammation chronique peuvent être à l'œuvre chez notre patient :

- ▶ Un Leaky-gut syndrome et/ou la dysbiose (fécalogramme)
- ▶ Une insuffisance de la detox de phase 2 au niveau hépatique laissant des composés très réactogènes (homocystéinémie)
- ▶ Un déséquilibre du rapport omega6/omega3 ne contrôlant plus le niveau inflammatoire (bilan érythrocytaire des acides gras)
- ▶ Une résistance à l'insuline et une glycation excessive stimulant le NF-κB (principal acteur de la chaîne inflammatoire des Kinases) (Insulinémie et Homa)
- ▶ Un stress oxydatif en excès (métaux lourds, polluants environnementaux, ondes électro-magnétiques) par rapport à nos capacités anti-oxydantes (SOD, Glutathion et Selenium) (bilan antiradicalaire)
- ▶ Une carence en vitamine D, facteur d'insuffisance des Treg face au TH17 (dosage de la 25-OHD)

Méthode diagnostique de l'inflammation chronique

Sérologies

Je détermine en premier lieu le niveau inflammatoire en prenant en compte les éléments suivants :

- ▶ Protéine C-réactive ultrasensible (CRP) élevée (>1) m'oriente vers une inflammation aiguë
- ▶ Haptoglobine et orosomucoïde élevées m'orientent vers une inflammation chronique de bas grade
- ▶ IgM élevées m'orientent vers une agression virale



- ▶ IgG élevées m'orientent vers une chronicité
- ▶ IgA élevées m'orientent vers une inflammation des muqueuses

Note : il n'y a pas toujours de corrélation entre les poussées inflammatoires et la MAI. On peut avoir une CRP à 30 dans un Crohn mais à 2 dans une sclérose en plaques ou une thyroïdite d'Hashimoto. En fonction de la clinique on recherchera les anticorps spécifiques comme par exemple les facteurs rhumatoïdes Latex et Waller-Rose et les anticorps anti-CCP pour la Polyarthrite rhumatoïde ou bien les anticorps anti-SSA et anti-SSB pour le Gougerot, etc.

Typage lymphocytaire

Pour moi, le typage lymphocytaire est un outil pratique et précis pour mettre en place une stratégie thérapeutique dans le cadre des maladies auto-immunes (MAI). En effet, il mesure le potentiel d'adaptabilité ou de non-adaptabilité du système immunitaire grâce au dosage de différentes sous-populations lymphocytaires (notamment des lymphocytes T et B).

On retiendra 5 critères positionnels : T4, T8, T8c/T8s, T4v/T4n, Rsl1-2

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

Cette analyse constitue un élément de réflexion sur la mise en place de la stratégie thérapeutique. Faudra-t-il stimuler, moduler ou au contraire freiner la réaction immunitaire ? Cependant, il faudra être vigilant car le typage peut évoluer en fonction du temps et des périodes de réactivation virale ou bactérienne. Cette évolution sera déterminante dans le choix et le réajustement du traitement.

4- Stratégie Thérapeutique

Depuis plusieurs dizaines d'années j'utilise en thérapeutique quotidienne les formules de micro-immunothérapie dans les maladies auto-immunes avec un succès constant en prenant la peine de bien normaliser le métabolisme. La plupart du temps on arrive à se passer des AINS et des corticoïdes. Seuls les états plus sévères nécessitent aujourd'hui l'utilisation

d'immunosuppresseurs.

Cependant, pour obtenir une pleine efficacité de la micro-immunothérapie il est indispensable pour moi de traiter le terrain et les dysfonctions métaboliques. Lors du congrès ICoMI2022, en juin dernier, dont le thème traitait de l'immunométabolisme, certains orateurs ont d'ailleurs fait état des interdépendances entre cellules immunitaires et métabolisme.

Les formules de micro-immunothérapie les plus utilisées

- Formule **ARTH** ▶ pour maîtriser l'inflammation aiguë
- Formule **INFLAM** ▶ pour maîtriser ou réduire l'inflammation chronique
- Formule **EAI** ▶ pour freiner le système immunitaire lorsque le typage lymphocytaire est non adapté par excès
- Formule **EID** ▶ pour soutenir le système immunitaire lorsque le typage lymphocytaire est non adapté par défaut
- Formule **MICI** ▶ pour les maladies inflammatoires de l'intestin
- Formule **SEP** ▶ pour la sclérose en plaques
- Formule **PR** ▶ pour la polyarthrite rhumatoïde
- Formule **PSO** ▶ pour le psoriasis

J'utilise également les formules de réorientation des défenses vers les virus pathogènes inducteurs :

- Formules **EBV**, ou **CMV**, ou **CHLA**, ou **TOXO** (avec **EID** en complément)
 - ▶ en cas de réactivation avec un système immunitaire non adapté par défaut ou adapté
- Formule **XFS** (avec **EAI** en complément)
 - ▶ en cas de réactivation avec un système immunitaire non adapté par excès
- Formule **HC** ou **HGX**
 - ▶ pour une hépatite auto-immune en phase aiguë ou chronique

Par ailleurs, pour apporter une solution thérapeutique adaptée (homéo-phytothérapie et micronutrition) je propose des traitements complémentaires anti-inflammatoires si une inflammation chronique est suspectée :

Les traitements complémentaires anti-inflammatoires

- ▶ Régime sans gluten, ni produits laitiers animaux
- ▶ Réduction des protéines animales
- ▶ Optimisation de la détox hépatique par la phytothérapie : desmodium, hepatica triloba, taraxacum etc. . .
- ▶ Apport d'oméga 3 longues chaînes EPA/DHA pour stimuler les autacoïdes (resolvine, lipoxine...) anti-inflammatoires.
- ▶ Apport d'acides gras à courtes chaînes car ils stimulent les Treg et favorisent les Th17 non pathogènes au détriment des Th17 pathogènes⁴.
- ▶ Apport de pré et probiotiques (butyrate, acétate et propionate favorisent la différenciation des Treg et stimulent l'IL-22 anti-inflammatoire et baissent l'IL-21 pro-inflammatoire)
- ▶ Apport en vitamine D (doit être > 50ng pour avoir un effet immunomodulant et stimuler les Treg).
- ▶ Soutenir la lutte anti-oxydante par un apport de sélénium et de glutathion ou N-acéthyl cystéine son pré-curseur.
- ▶ Nourrir les mitochondries en favorisant le NAD avec ses précurseurs B1, B2, B3, B12, vitamine C et carnitine. On fera ainsi moins appel à la glycolyse principale responsable de la pathogénicité des Th17.

Conclusion

Le but de cette introduction est de vous transmettre une méthode pour mieux comprendre et aborder les maladies auto-immunes dans l'approche diagnostique et thérapeutique. La micro-immunothérapie est actuellement un excellent moyen pour maîtriser sur le long cours les pathologies chroniques auto-immunes par la rééducation de l'immunité du patient et ce sans iatrogénèse.

Bibliographie :

1. Lambert, B. États inflammatoires chroniques et micro-immunothérapie, Micro-immuno le mag, numéro 13, décembre 2018. IFMi.
2. Mensah, P. Auto-immunité, concepts et perspectives, Séminaire IFMi, Paris, novembre 2017.
3. Reig, L. Immunité, inflammation et micro-immunothérapie, Document de l'Institut 3IDI, 2014.
4. Chapman, N. Bases et perspectives de l'immunométabolisme dans la santé et la maladie, Cours précongrès, Congrès International de Micro-Immunothérapie (ICoMI), Juin 2022.
5. Méthodes de diagnostic en médecine intégrative. Expérience clinique de praticiens de la micro-immunothérapie et de la médecine intégrative, Livre de l'Institut français de micro-immunothérapie (IFMi), Novembre 2019.

Réflexions autour des maladies auto-immunes illustrées par un cas clinique de psoriasis

Dr. Jacques Deneef (Belgique)



Introduction

Le système immunitaire est un système en équilibre dynamique qui fait beaucoup plus que maintenir l'homéostasie puisqu'il permet à des éléments étrangers de vivre dans notre organisme et ainsi de les tolérer : il ne réagit pas à ce avec quoi il est en contact continu, par contre il réagit à ce qui vient briser sa continuité (un motif antigénique qu'il n'a jamais rencontré : bactérie, virus, organe - comme dans le cas d'une greffe, une cellule infectée par un virus, une cellule cancéreuse, etc).

La vision moderne du système immunitaire est donc celle d'un système ouvert qui intègre des entités a priori distinctes de l'organisme (processus d'ouverture et de tolérance)¹. Notre système immunitaire est bien plus qu'un simple système de défense contre le « non-soi », lorsque l'on parle d'immunité, il faut faire une distinction entre l'auto-réactivité et l'auto-immunité.

L'auto-réactivité est un instrument d'auto-reconnaissance. Elle existe depuis la période foetale qui est une période de tolérance immunitaire. Tout ce qui est présent dans les deux génomes parentaux ne déclenchera pas de réponse immune. Ces signaux (interactions entre le « soi » et le système immunitaire) sont aussi très importants pour la survie des cellules T naïves en périphérie puisqu'un lymphocyte T ne se maintient en vie que s'il réagit continûment au « soi » via ses récepteurs. Seuls les éléments étrangers aux génomes ancestraux provoqueront une réaction immunitaire. La tolérance immunitaire peut être en effet définie comme un état dans lequel un élément exogène ou endogène se trouve dans un organisme sans déclencher une réaction immunitaire. C'est le cas par exemple des bactéries situées sur

la peau ou dans l'intestin, mais aussi chez la femme enceinte, où des cellules du fœtus peuvent être détectées chez la mère au bout d'à peine cinq semaines de gestation, et jusqu'à plusieurs décennies après l'accouchement². L'auto-réactivité est vue ici comme un élément de surveillance (support de tolérance) et non plus comme une réaction agressive.

Dans l'auto-immunité, il y a une rupture de la « continuité » qui va donner lieu à une réponse immunitaire. Cette rupture étant provoquée par une modification des peptides présentés à la surface des cellules de l'organisme alors qu'ils restent du « soi ». Même les cellules cancéreuses sont issues du matériel génétique de l'organisme, et sont donc du « soi », mais les motifs antigéniques à leur surface brisent la continuité par rapport à des tissus sains.

Les maladies auto-immunes ne sont donc pas en rupture radicale du principe d'immunité normale, mais au contraire elles sont dues à un dysfonctionnement qui se situe dans le prolongement de l'immunité normale.

Les maladies auto-immunes sont en progression constante (prévalence, toutes confondues en hausse de 5 %) et représentent une cause importante de mortalité dans les pays développés. Elles sont très hétérogènes et classées habituellement en deux groupes :

1. **Les maladies spécifiques d'organes** dans lesquelles les anticorps ou les lymphocytes T sont dirigés contre des antigènes tissulaires ou à un organe,
2. **Les maladies non spécifiques d'organe, dites maladies auto-immunes systémiques** où la formation de complexes immuns circulants contribue au développement d'une maladie systémique avec des atteintes dif-

fuses et polymorphes de différents organes au cours du temps.

Psoriasis

Introduction

Le psoriasis, est une dermatose inflammatoire chronique et récurrente, causée par l'interaction entre de multiples facteurs de risque génétiques et environnementaux. Il s'agit donc d'un dysfonctionnement immunitaire systémique. La caractéristique clinique du psoriasis est dominée par des plaques érythémateuses-squameuses qui apparaissent généralement, mais non exclusivement, symétriquement sur les coudes et les genoux, le cuir chevelu et la région lombosacrée³. Ces plaques sont dues à l'inflammation, l'hyperprolifération et l'angiogenèse de la peau. Cependant, les études scientifiques les plus récentes, montrent que l'inflammation dans le psoriasis implique l'organisme au-delà de la peau⁴.

En effet, chez les sujets génétiquement prédisposés, des stimuli externes entraînent la production de cytokines et de chimiokines par les kératinocytes, ce qui initie une cascade d'événements moléculaires et cellulaires. Dans le psoriasis modéré à sévère, des niveaux accrus de marqueurs pro-inflammatoires et de cytokines, tels que le TNF- α , l'IL-6, l'IL-17, l'IL-23, la CRP et d'autres, ont été détectés non seulement dans les plaques cutanées, mais aussi dans le sang et d'autres liquides biologiques, tels que la salive⁵.

Mills et al. ont identifié l'interleukine-1 β (IL-1 β) comme un acteur clé dans la pathogenèse et l'évolution de l'inflammation cutanée dans le psoriasis⁶. Car cette interleukine déclenche le développement via l'IL-23 des cellules T auxiliaires 17 (Th17) et la production de cytokines⁷. Il est donc normal que les thérapies ciblant l'IL-1 β montrent des effets bénéfiques chez les patients souffrant de psoriasis ou d'arthrite psoriasique sévère. Selon mon expérience, je note de bons résultats avec l'unitaire de micro-immunothérapie IL1 27CH. Des études réalisées à l'aide du PET⁸ scan (tomographie par émission de positons) ont prouvé que les patients atteints de psoriasis modéré à sévère présentent une inflammation subclinique du foie, des articulations et des tendons, ainsi qu'une inflammation globale des tissus sous-cutanés et même des artères^{9,10}.

L'arthrite psoriasique (AP) est la manifestation du psoriasis la plus répandue¹¹. Elle se développe en effet chez presque 30 % des patients psoriasiques¹². Elle implique généralement les articulations distales des doigts et / ou le bas du dos et les hanches. On observe également des lésions aux ongles telles

que la séparation du lit de l'ongle chez 80 à 90 % des personnes touchées par l'arthrite psoriasique¹³.

D'autres conditions associées incluent, sans toutefois s'y limiter, les maladies cardiovasculaires¹⁴, le diabète sucré, l'obésité, les maladies inflammatoires de l'intestin, la stéatose hépatique non alcoolique¹⁵ et même des malignités¹⁶.

Le psoriasis est souvent associé à une dysbiose gastro-intestinale et à un faible niveau de bactéries gastro-intestinales connues pour être bénéfiques¹⁷. Un traitement approprié et une restauration de la flore intestinale peuvent améliorer l'inflammation systémique et le dérèglement immunitaire.

Les changements alimentaires, tels que l'évitement du gluten, peuvent également améliorer la santé digestive et réduire l'inflammation systémique et l'activation immunitaire, d'autant plus que la maladie coéliqua est plus fréquente chez les personnes atteintes de psoriasis¹⁸.

Les acides gras essentiels tels que l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide gamma-linololénique (GLA) peuvent aussi réduire l'inflammation et il a été démontré qu'ils améliorent les symptômes du psoriasis, y compris le nombre de lésions, le prurit, l'érythème et les squames¹⁹.

Toutes ces données démontrent que le psoriasis ne peut plus être considéré comme une maladie strictement limitée à la peau, mais comme un **trouble multi-systémique** dans lequel l'atteinte cutanée représente la partie la plus cliniquement évidente d'un **état inflammatoire généralisé**.

Pour cette raison, depuis les années 1995, le concept de psoriasis en tant que trouble primaire des kératinocytes a été remplacé par celui de **psoriasis en tant que trouble du système immunitaire**, en particulier des lymphocytes T²⁰, de l'axe IL-17/IL-23, des lymphocytes T résidents de la peau, et surtout des cellules dendritiques plasmacytoïdes et myéloïdes²¹.

Une caractéristique clé du psoriasis est la présence d'une **inflammation soutenue** entraînant une altération de la prolifération et de la différenciation **des kératinocytes**. Ces kératinocytes différenciés sont considérés comme « inconnus » par notre système immunitaire car ils acquièrent de nouvelles propriétés absentes de notre organisme. Or tout ce qui est « inconnu » déclenche et maintient cette inflammation causée par l'interaction entre de multiples facteurs de risque génétiques et environnementaux²².

Le concept de psoriasis en tant que maladie inflammatoire



systémique à médiation immunitaire a totalement changé ma compréhension de l'origine et du développement de la maladie, mais aussi inévitablement mon approche clinique du patient. Je ne vois plus le psoriasis comme une « maladie de la peau associée à une comorbidité », mais des patients psoriasiques regroupés en « sous-types » de la maladie systémique appelée psoriasis. Un sous-type diffère des autres par sa physiopathologie moléculaire, c'est-à-dire par un type différent d'activation des cascades inflammatoires ou par son type de gène ou d'expression épigénétique. Chaque patient peut ainsi différer des autres d'un point de vue clinique, non parce qu'il a un type différent de lésion cutanée, mais parce qu'il a un certain type et un certain degré d'implication cutanée, articulaire, cardiovasculaire systémique différente des autres.

Je préfère donc utiliser le terme de « **maladie psoriasique** » plutôt que celui de psoriasis parce que cette approche intégrative m'a donné de beaux succès thérapeutiques. Je ne me base plus uniquement sur le diagnostic clinique du psoriasis mais sur une anamnèse fouillée et sur différents examens de laboratoire dont le **typage lymphocytaire**, les cofacteurs nécessaires au bon fonctionnement du système immunitaire, mais aussi, certains biomarqueurs qui me permettent de surveiller l'efficacité diagnostique, pronostique et thérapeutique. Je me base surtout sur les taux circulants de **Th1, Th2, Th17 et de Tregs** très importants dans les maladies auto-immunes. Je fais doser aussi les **adipokines** chez les patients obèses²³. Le **dosage des sels biliaires** apporte souvent une aide précieuse du fait de leur action inhibitrice de la production d'IL-17 par les TH17²⁴. En traitant le terrain du malade au lieu de ses symptômes on obtient des résultats spectaculaires et surtout rapides.

Cas clinique

Anamnèse

Il s'agit d'une patiente de 60 ans, qui m'est adressée par un consœur en mars 2021 pour une forte récurrence de psoriasis et qui ne répond plus au traitement de micro-immunothérapie PSO.

Elle est atteinte de psoriasis depuis ses 18 ans. À ses 25 ans, elle développe une thyroïdite d'Hashimoto pour laquelle elle est traitée avec de l'Euthyrox®, mais a aussi des douleurs articulaires localisées principalement dans la région lombosacrée. Elle se plaint également de ballonnements, alternant des épisodes de constipation et de diarrhée. Elle a également un eczéma rebelle. Ma consœur lui avait prescrit la formule de micro-immunothérapie PSO (1 gélule/jour pendant 6

mois), de la Vitamine D3 2000 UI (2/jour), du Zincodyn® (1/jour), du Permaform (2 mesurette/jour), de l'huile d'onagre 6 grammes (3/jour), Omarin® (1 gélule/jour (Omega 3), de l'Euthyrox® 150 microgrammes, du Calcium et de la Dexaméthasone 4mg, du TNF- α à 27CH (1 gélule le matin à jeun, un jour sur 2), la formule de micro-immunothérapie **INFLAM** (1 gélule le midi à jeun, tous les jours).

Elle contracte la Covid-19 au mois de janvier 2021.

Il s'agit ici d'un tableau clinique typique de la maladie psoriasique avec atteinte de la thyroïde, des articulations, de l'intestin, du foie et de la peau avec un terrain atopique Th2 dominant (eczéma). Seul un bilan sanguin avec typage lymphocytaire peut nous apprendre pourquoi cette patiente ne réagit plus au traitement. Selon mon expérience, dans 80 % des cas de psoriasis on peut observer des taux de Th1 et Th17 élevés.

Mars 2021

Le typage lymphocytaire réalisé en mars 2021 nous indique plusieurs pistes intéressantes (cf. Figure 1) :

- ▶ Des taux Th1, Th2 et Th17 élevés. Comme expliqué plus haut, cela peut paraître normal avec un psoriasis Th1/Th17 et un eczéma Th2.
- ▶ Le taux élevé des CD8 pourrait expliquer l'infection par le SARS-Cov2 contractée en janvier 2021.

Par ailleurs, le **bilan sanguin** (cf. Figure 2) indique également que l'acide urique est légèrement élevé et pourrait être un signal de danger que l'on retrouve souvent dans les inflammations chroniques.

Fonction rénale

Créatinine	0,84 [0,55-1,02 mg/dL]
Tx Filt Glom (GFR : CKD-EPI)	75 [>60 mL/min/1,73 m ²]
Acide urique	▲7.4 [2,6-6,0 mg/dL]

Figure 2 : Bilan sanguin réalisé en mars 2021

Stratégie thérapeutique

Suite à cette première analyse diagnostique, je prescris le traitement suivant :

- ▶ La présence de psoriasis et d'eczéma avec un taux des Th2 plus élevé que celui des Th1 : il peut être intéressant de prescrire la formule **EID** pour rééquilibrer la balance

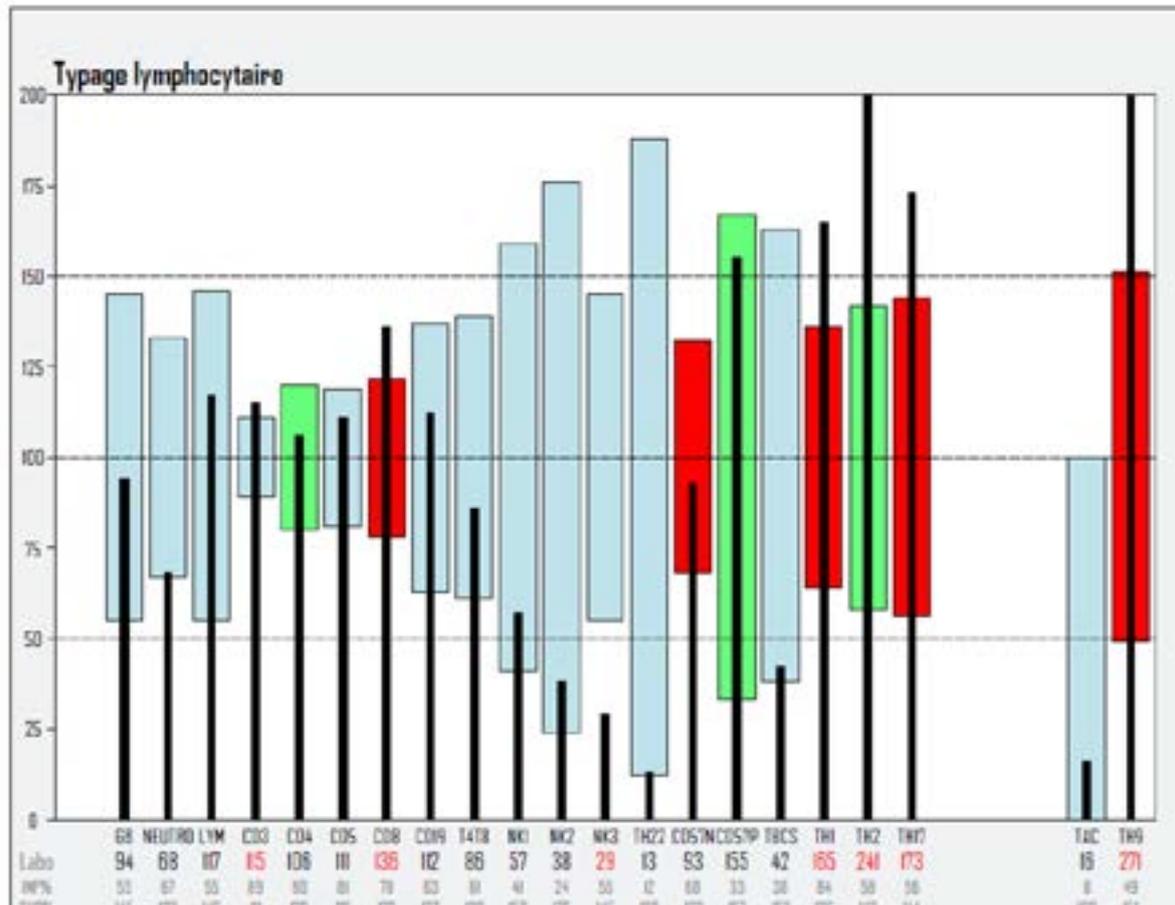


Figure 1 : Typage lymphocytaire réalisé en mars 2021

Th1/Th2. En effet, cette formule stimule les plateaux de la balance Th1/Th2.

- ▶ Les Th17 sont élevés ce qui fait que je supprime l'onagre qui stimule les Th17.
- ▶ J'arrête aussi la formule **INFLAM** et je la remplace par l'IL-béta 27CH. En effet, l'IL-1 β peut induire les LT CD4+ en LTh1 ou en LTh17 comme expliqué plus haut.
- ▶ Je diminue très progressivement la Dexaméthasone.
- ▶ Je propose également : Omarin® (2 gélules/jour (Omega 3), Mucoperm Apple® (1 sachet/jour), Lactophar® (1/ jour), Zinargin® (1 gélule/jour (Zinc)).

Suivi

Août 2021

Je revois la patiente en août 2021. Son état général est bon, je note une disparition complète du psoriasis et de l'eczéma. J'observe une très bonne amélioration clinique puisque ma consœur a pu diminuer la dexaméthasone à 1 mg/j au lieu de 4 mg. Les taux des Th1, des Th2 et des Th17 sont dans la norme. La baisse des CD8 est sûrement due à la rémission de la Covid-19 que la patiente a contractée en janvier 2021. La

balance Th17/CD25 montre l'atténuation de l'inflammation systémique (cf. Figure 3).

En comparant avec l'analyse réalisée au mois d'octobre 2020 par ma consœur, j'observe également une baisse notable des CD4, une très bonne augmentation des Tregs (vitamine D3), ce qui est important dans les maladies auto-immunes. Ces derniers sont en effet des freins de la réponse immunitaire. Par ailleurs, les acides gras EPA, DHA et GLA sont également bien équilibrés, ce qui réduit la teneur en protéines pro-inflammatoires.

Conclusion

Considérer le psoriasis comme une maladie inflammatoire systémique nous incite à aller « au-delà » de la peau dans notre analyse diagnostique et thérapeutique pour atteindre d'autres organes impliqués. Plutôt que traiter chaque « comorbidité » avec un médicament spécifique, il est préférable de réguler la voie inflammatoire dérégulée et ainsi non seulement traiter le psoriasis mais aussi prévenir simultanément toute comorbidité extra-cutanée²⁵.

De manière générale, l'utilisation de la formule **PSO** donne de

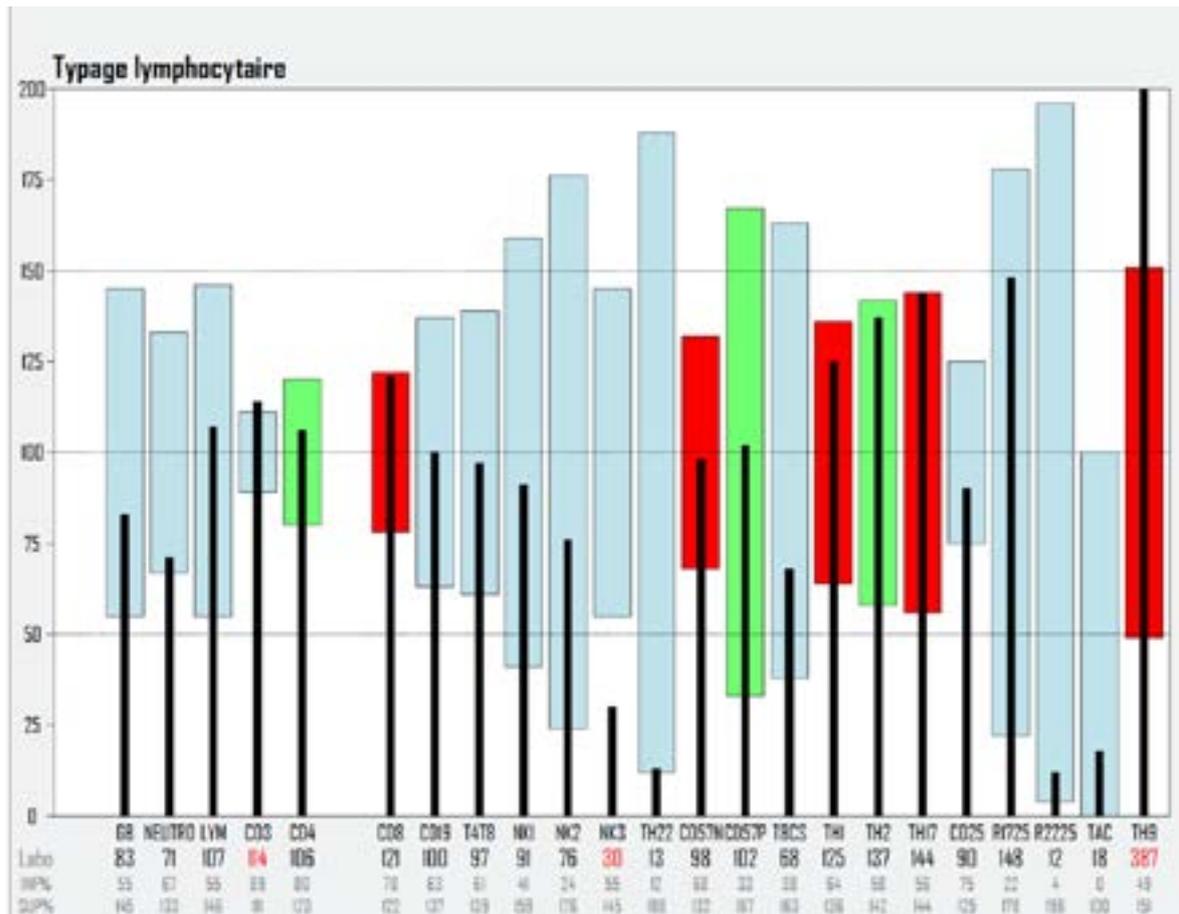


Figure 3 : Typage lymphocytaire réalisé en août 2021

bons résultats pour traiter le **psoriasis « simple »**. Cependant, dans mes 50 ans de pratique de la micro-immunothérapie, j'ai également eu de bons résultats en utilisant la formule **INFLAM** associée à la formule **PSO**, voire même la formule **EID**, pour traiter le psoriasis. En effet, je considère le psoriasis comme une **maladie multi-systémique** et, suite à une analyse diagnostique, un typage lymphocytaire et un bilan sanguin approfondis, j'ai pu apercevoir d'autres altérations sous-jacentes. D'ailleurs, ce cas clinique illustre bien comment, dans le cadre d'un eczéma associé au psoriasis, la formule **EID** permet de rééquilibrer la balance Th1/Th2. Cependant il est important de noter que je ne prescrirai jamais la formule **EID** dans le cadre d'un « psoriasis simple ».

Synthèse

- ▶ Le **psoriasis** est une **maladie systémique** et non uniquement une maladie de la peau.
- ▶ De manière générale, la **formule PSO** est efficace pour traiter le psoriasis car il s'agit d'une maladie auto-immune, **représentée par des taux Th1 et Th17 élevés** sur le typage lymphocytaire.
- ▶ Cependant, lorsque le patient ne répond pas au traitement de micro-immunothérapie **PSO**, il peut être intéressant de **faire une analyse biologique pour pouvoir mieux cibler le traitement**. Dans ce cas clinique, l'analyse diagnostique approfondie et plus particulièrement l'interprétation des typages lymphocytaires ont permis de mettre en place un **traitement efficace en utilisant les formules de micro-immunothérapie PSO, INFLAM et EID**.

Bibliographie

1. Thomas PRADEU, *Les Limites du soi: Immunologie et identité biologique* (Montréal (Québec): Presses de l'université de Montréal; Paris: Vrin, 2009), 15,3 × 22,8cm, 396 p., bibliogr., index, «Analytiques», 18.
2. Maloney, S., A. Smith, D. E. Furst, D. Myerson, K. Rupert, P. C. Evans and J. L. Nelson (1999). «Microchimerism of maternal origin persists into adult life.» *Journal of Clinical Investigation* 104(1): 41–47.
3. Cannavò, S.P.; Guarneri, F.; Giuffrida, R.; Aragona, E.; Guarneri, C. Evaluation of cutaneous surface parameters in psoriatic patients. *Skin. Res. Technol.* 2017, 23, 41–47.
4. Bazsó A, et al. Systemic Autoimmune, Rheumatic Diseases and Coinciding Psoriasis: Data from a Large Single-Centre Registry and Review of the Literature. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:657907.
5. Campanati, A.; Martina, E.; Diotallevi, F.; Radi, G.; Marani, A.; Sartini, D.; Emanuelli, M.; Kontochristopoulos, G.; Rigopoulos, D.; Gregoriou, S.; et al. Saliva Proteomics as Fluid Signature of Inflammatory and Immune-Mediated Skin Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7018
6. Mills KH, Dunne A. Immune modulation: IL-1, master mediator or initiator of inflammation. *Nat. Med.* 2009; 15:1363–1364.
7. Viguier M, Guigue P, Pagès C, Smahi A, Bachelez H. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: Lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153:66–67.
8. Mehta, N.N.; Yu, Y.; Saboury, B.; Foroughi, N.; Krishnamoorthy, P.; Raper, A.; Baer, A.; Antigua, J.; Van Voorhees, A.S.; Torigian, D.A.; et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): A pilot study. *Arch. Dermatol.* 2011, 147, 1031–1039
9. Korman, N.J. Management of psoriasis as a systemic disease: What is the evidence? *Br. J. Dermatol.* 2020, 182, 840–848
10. Hjuler, K.F.; Gormsen, L.C.; Vendelbo, M.H.; Egeberg, A.; Nielsen, J.; Iversen, L. Increased global arterial and subcutaneous adipose tissue inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2017, 176, 732–740.
11. Wu JJ, et al. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov; 67(5): 924-30
12. Ritchlin, C.T.; Colbert, R.A.; Gladman, D.D. Psoriatic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 957–970.
13. Cohen MR, et al. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1999 Aug;26(8):1752-6
14. Dattilo, G.; Borgia, F.; Guarneri, C.; Casale, M.; Bitto, R.; Morabito, C.; Signorelli, S.; Katsiki, N.; Cannavò, S.P. Cardiovascular Risk in Psoriasis: Current State of the Art. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019, 17, 85–91.
15. Tang, Y.; Bian, Z.; Zhao, L.; Liu, Y.; Liang, S.; Wang, Q.; Han, X.; Peng, Y.; Chen, X.; Shen, L.; et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2011, 166, 281–290.
16. Pearce DJ, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat.* 2005; 16(5-6):319-23
17. Scher JU, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jan; 67(1):128-39.
18. Bhatia BK, et al. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug; 71(2):350-8.
19. Balbás GM, et al. Study on the use of omega-3 fatty acids as a therapeutic supplement in treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2011; 4:73-7.
20. Gottlieb, S.L.; Gilleaudeau, P.; Johnson, R.; Estes, L.; Woodworth, T.G.; Gottlieb, A.B.; Krueger, J.G. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat. Med.* 1995, 1, 442–447.
21. Boehncke, W.H.; Schön, M.P. Psoriasis. *Lancet* 2015, 386, 983–994.
22. Elder, J.T.; Bruce, A.T.; Gudjonsson, J.E.; Johnston, A.; Stuart, P.E.; Tejasvi, T.; Voorhees, J.J.; Abecasis, G.R.; Nair, R.P. Molecular dissection of psoriasis: Integrating genetics and biology. *J. Investig. Dermatol.* 2010, 130, 1213–1226.
23. Enerbäck, C. Soluble biomarkers in psoriasis. *Eur. J. Dermatol.* 2011, 21, 844–850
24. Zhenrui Shi et al, Bile Acids Improve Psoriasiform Dermatitis through Inhibition of IL-17A Expression and CCL20-CCR6-Mediated Trafficking of T Cells, *Journal of Investigative Dermatology* (2021).
25. Gisondi, P. Does systemic treatment of psoriasis reduce the risk of comorbidities? *Br. J. Dermatol.* 2020, 182, 823–824.

Thyroïdite d'Hashimoto associée à des infections et des troubles digestifs

Dr Ina Chammah (Allemagne)



Introduction

À l'heure actuelle, la plupart des médecins qui abordent les troubles dont souffrent leurs patients de manière globale utilisent une approche thérapeutique qui agit sur le système immunitaire. Dans ce contexte, l'expérience démontre que les diagnostics différentiels révèlent presque toujours la présence d'une réponse immunitaire inadaptée à certains pathogènes, qui permet à ces derniers de persister et de se réactiver dans l'organisme. Ce phénomène entraîne des pathologies chroniques diverses, longues, et qui évoluent souvent par poussées. Dans le même temps, l'immense majorité des patients souffrent de troubles digestifs très marqués et invalidants, ainsi que d'importantes carences en micronutriments.

Après avoir principalement travaillé avec l'homéopathie pendant dix ans, je me suis orientée il y a 12 ans vers la médecine orthomoléculaire et les traitements visant à corriger la dysbiose. Deux ans plus tard, j'ai ajouté la micro-immunothérapie à ma stratégie thérapeutique. La combinaison synergique de ces deux approches m'a permis d'obtenir chez mes patients des améliorations rapides et durables des symptômes à différents niveaux. Les effets ont été tellement significatifs que j'ai reçu beaucoup de nouveaux patients en consultation. Et surtout, depuis quelques années, je n'observe plus la classique arrivée massive de patients pour cause de symptômes grippeux en hiver. Je me focalise de plus en plus sur le traitement des maladies chroniques ou de longue durée.

La micro-immunothérapie me permet de traiter de manière optimale les patients atteints de burn-out, de dépression,

d'états de faiblesse non spécifiques ou de douleurs chroniques après avoir réalisé un diagnostic centré sur l'évaluation de l'état du système immunitaire.

Par ailleurs, je soigne très souvent des personnes souffrant de thyroïdite d'Hashimoto. Dans la plupart des cas, ce n'est pas seulement l'équilibre hormonal de la thyroïde qui est perturbé mais l'ensemble de l'axe neuro-immuno-endocrinien. Le traitement d'une infection sous-jacente et de la dysbiose a presque toujours un effet très positif sur le système en général. Après le traitement, les patients me disent qu'ils se sentent mieux et aussi actifs qu'avant l'apparition de la maladie.

J'aimerais vous présenter un cas clinique à titre d'exemple. Il s'agit d'une femme de 41 ans souffrant d'une thyroïdite d'Hashimoto très prononcée et d'épisodes dépressifs récurrents, qui est venue me consulter en novembre 2017.

Patiente de 41 ans

Depuis ses 20 ans, elle souffre d'arythmie et de nausées dans les situations de stress ou lorsqu'elle a des problèmes avec son conjoint. Elle est atteinte de thyroïdite d'Hashimoto très avancée et d'épisodes dépressifs récurrents.

Anamnèse (novembre 2017)

Une thyroïdite auto-immune de type Hashimoto a été diagnostiquée en 2014.

Depuis ses 20 ans, elle souffre d'arythmie et de nausées dans les situations de stress ou lorsqu'elle a des problèmes avec son conjoint. Le cardiologue a jugé que les arythmies décrites par la patiente étaient d'origine psychologique et n'étaient pas un signe de pathologie cardiaque. Elle a dû être hospitalisée à deux reprises dans une clinique spécialisée en médecine psychosomatique pour des épisodes dépressifs déclenchés par des problèmes au sein de sa relation de couple. En novembre 2017, la patiente suit une psychothérapie. Elle est célibataire et ne se sent pas capable d'entretenir une relation pour le moment.

De plus, la patiente souffre depuis de nombreuses années de troubles digestifs, avec des flatulences et des douleurs abdominales après la plupart des repas. La fréquence des selles est de 2 à 3 par jour, avec des selles moulées ou molles.

Au moment de l'anamnèse, elle souffre également d'infections récurrentes à des intervalles d'environ 6 semaines, qui évoluent souvent en sinusite et durent plus de 4 semaines. Elle ne se rappelle pas avoir eu la mononucléose lorsqu'elle était plus jeune.

La patiente sait que j'effectue à mon cabinet des analyses pour détecter la persistance de certains pathogènes. Elle souhaite réaliser ces analyses, notamment pour la toxoplasmose, car elle a entendu parler du fait que le traitement de cette maladie infectieuse pourrait permettre de stabiliser l'état psychologique des patients concernés¹. D'ailleurs de nombreuses études établissent un lien entre la toxoplasmose persistante et la dépression^{2,3} et certains éléments montrent même qu'après un traitement efficace, la dépression peut disparaître sans thérapie supplémentaire¹. Dans cette optique, il semble intéressant de lui demander de faire une sérologie du *Toxoplasma gondii*.

Chez les patients qui présentent une persistance du virus d'Epstein-Barr (EBV) avec des phases de réactivation, j'observe très souvent le tableau clinique suivant : épisodes dépressifs, troubles digestifs, tendance aux infections et thyroïdite auto-immune. À l'heure actuelle, plusieurs études solides soulignent également le lien entre l'infection persistante par l'EBV et les thyroïdites auto-immunes⁴.

J'utilise le protocole décrit dans le tableau 1 ci-dessous pour diagnostiquer et traiter la thyroïdite d'Hashimoto. En général, cela m'a permis d'avoir de bons résultats.

Diagnostic

1. Analyse des selles :
 - a. Restes de la digestion : lipides, glucides, protéines et eau, suc pancréatique, sIgA
 - b. Microbiote : bifidobactéries, entérocoques, *E. coli*, lactobacilles, *Akkermansia muciniphila* et pathogènes (*Clostridia*, *Haemophilus* et autres)
2. Analyse des taux de minéraux dans le sang total
3. Analyse des taux de vitamines, notamment de vitamine D3 et C
4. Typage lymphocytaire pour évaluer l'état immunitaire et sérologie pour identifier les micro-organismes persistants
5. Tests d'intolérance alimentaire (IgG)

Traitement

1. Traiter la dysbiose en fonction des résultats et éviter les aliments incompatibles pendant 6 à 12 mois
2. Supplémentation pour pallier les carences en minéraux et vitamines
3. Traitement de micro-immunothérapie adapté aux résultats du typage lymphocytaire et de la sérologie

Tableau 1 : Méthode de diagnostic et de traitement de la thyroïdite d'Hashimoto

Diagnostic (novembre 2017)

Analyse des selles

- ▶ Le nombre de bifidobactéries est faible, et il y a donc un déficit de stimuli anti-inflammatoires au niveau de la muqueuse intestinale.
- ▶ Le nombre total de bactéries productrices de butyrate est très bas. Celles-ci sont importantes pour apporter de l'énergie aux cellules et envoyer des stimuli anti-inflammatoires. Le genre *Coproccoccus*, qui est une bactérie protectrice de la muqueuse et anti-inflammatoire, est également peu représenté.
- ▶ On note une prolifération d'*E. coli*, certainement due à une immunité trop faible dans les muqueuses à cause du faible nombre d'entérocoques et de lactobacilles.
- ▶ L'*Haemophilus*, qui est un pathogène, est présent en quantités élevées.
- ▶ À l'inverse, on constate un faible nombre d'*Akkermansia muciniphila* et de *Faecalibacterium prausnitzii*, ce qui entraîne une formation moins efficace de la pellicule protectrice de la muqueuse.



L'alpha-1-antitrypsine affiche un taux de 80 mg/dL, soit trois fois supérieur à la normale, ce qui indique une altération de la barrière intestinale.

L'immunoglobuline A sécrétoire (sIgA) est présente en faibles quantités. Cette donnée confirme la faiblesse de l'immunité au niveau des muqueuses.

Tests d'intolérance alimentaire (IgG)

Les tests sérologiques des IgG révèlent une série d'intolérances à divers aliments, notamment les produits laitiers, les produits contenant des œufs de poule et les céréales contenant du gluten. Ces aliments seront à éviter pendant plusieurs mois. Dans le cas de la thyroïdite d'Hashimoto, je recommande d'éliminer définitivement le gluten de l'alimentation, car sa réintroduction conduit dans la plupart des cas à l'activation du processus auto-immun⁵.

Analyse des micronutriments

L'analyse des taux de nutriments indique une carence importante en calcium, potassium et magnésium. Dans ce type de tableau clinique, on détecte aussi en général des carences en zinc et en sélénium. Cependant, grâce à des compléments pris auparavant, les niveaux de ces deux minéraux se situent dans les valeurs normales chez la patiente. La vitamine D3 (25-hydroxyvitamine D3) se situe, sans prise de compléments, à 48 nmol/L, c'est-à-dire en-dessous des valeurs normales, et la vitamine C est elle aussi très faible.

Taux d'hormones thyroïdiennes

La patiente a apporté les résultats de ses bilans thyroïdiens réalisés ces dernières années. Les anticorps anti-TPO sont restés très au-dessus de 1000 U/mL pendant plusieurs années. La TSH se situe au-dessus des 2 mUI/L malgré la prise quotidienne de 125 µg de L-tyrosine. La T3 libre est presque toujours dans les valeurs normales basses et la T4 libre se situe dans le tiers moyen des valeurs normales. Ces résultats indiquent que le fonctionnement de la thyroïde n'est pas bien régulé, malgré la prise quotidienne de 125 µg de L-tyrosine. Dans l'idéal, la TSH devrait se situer entre 0,8 et 1,2 mUI/L et la T3 libre devrait se situer sur le point moyen des valeurs normales.

Note : Les valeurs de référence de la TSH varient entre 0,30 et 4,80 mUI/L. Elles peuvent différer en fonction de la technique utilisée par le laboratoire d'analyses et les recommandations sont également propres à chaque pays. Il n'existe pas

aujourd'hui de valeur de référence standardisée au niveau mondial. En Allemagne, la plupart des professionnels estiment que les valeurs correctes se situent entre 0,5 et 2,5 mUI/L.

Traitement (novembre 2017)

Correction de la dysbiose intestinale

Je mets en place des mesures pour corriger la dysbiose intestinale pendant 2 mois avec du Symbioflor 1 (20 gouttes, 3 fois par jour) et de la fibre d'acacia (1 cuillère à café 2 fois par jour). Le Symbioflor 1 est formulé pour rétablir les capacités immunitaires de la muqueuse via la stimulation des entérocoques. La fibre d'acacia produit des mucilages et entraîne l'implantation de producteurs de butyrate, qui nourrissent et protègent les cellules de la muqueuse. Ensuite, je recommande à la patiente une préparation à base de plusieurs bifidobactéries et lactobacilles qui renforcent les compétences immunitaires de la muqueuse et possèdent également un effet anti-inflammatoire. De plus, elles renforcent la fonction de barrière de la muqueuse intestinale.

Compléments en vitamines et minéraux

Je lui prescris un complément de 20 000 UI de vitamine D3 à prendre 1 fois/jour pendant 2 semaines puis 1 fois par semaine jusqu'à atteindre une concentration sérique de 100 nmol/L. Les minéraux (calcium, potassium et magnésium) seront administrés de manière prolongée (Kalinor 1 fois par jour, Calcioform[®]300 Alge D3/K2 3 fois par jour, Magnesioform[®]150 2 fois par jour). La vitamine C est administrée à hauteur de 1000 mg 3 fois (Nature's Plus Vitamin C 1000 mg).

Évolution (janvier 2018)

Deux mois plus tard, la patiente m'indique n'avoir souffert d'aucune infection pendant les fêtes de fin d'année, ce qui est exceptionnel dans son cas. Ses troubles digestifs ont disparu et elle est stable sur le plan psychologique. Cette amélioration peut être attribuée à la restauration du microbiote intestinal et à la supplémentation en vitamines et minéraux.

Cependant, l'expérience démontre que l'influence de ces traitements sur l'auto-immunité et le système psycho-neuro-immunitaire est inefficace sur le long terme si l'on ne traite pas la persistance de pathogènes comme l'EBV à ce stade.

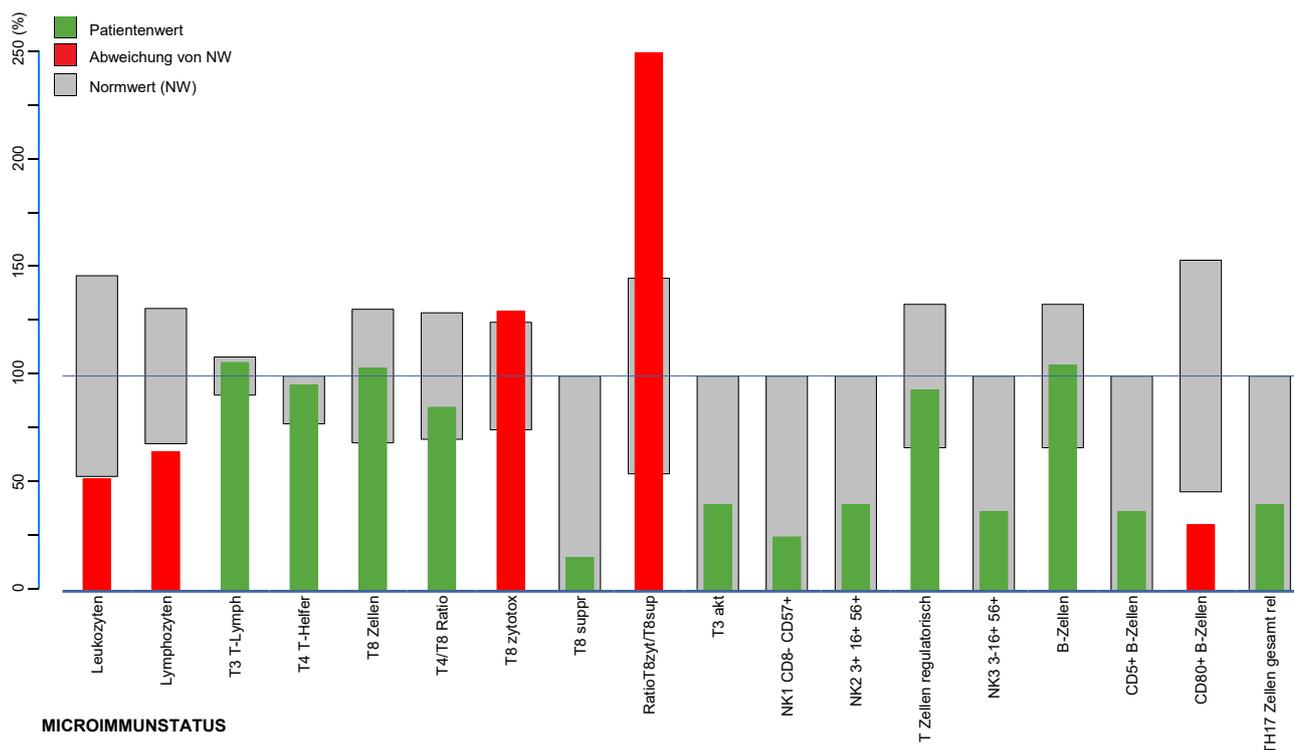


Fig. 1 : Typage lymphocytaire (février 2018)ⁱⁱ

ⁱⁱNote :

Les paramètres immunitaires évalués de manière standardisée ou optionnelle par le typage peuvent varier selon les pays, le laboratoire ainsi que l'expérience et les habitudes de travail des professionnels de santé. Vous trouverez davantage d'informations sur le typage lymphocytaire dans l'ouvrage « Méthodes de diagnostic en médecine intégrative » rédigé par l'IFMi.

Diagnostic (février 2018)

À ce moment-là, on réalise un typage lymphocytaire et une sérologie de l'EBV et de *Toxoplasma gondii*.

Typage lymphocytaire

Le typage lymphocytaire (cf. Fig.1) indique une leucopénie, une lymphopénie, et donc un manque d'adaptation global du système immunitaire. Les valeurs des lymphocytes B CD80+ sont basses et révèlent des altérations de l'immunité humorale qui se manifeste souvent par des infections récurrentes. Dans la majorité des cas, ces cellules retrouveront un niveau normal à un stade ultérieur de l'évolution, grâce à l'utilisation des formules de micro-immunothérapie adaptées et du Symbioflor 1. La légère hausse des lymphocytes T8 cytotoxiques signale la présence d'une charge virale. L'image en « cathédrale » (lymphocytes T8 cytotoxiques, lymphocytes T8 sénescents et leur ratio) est positive pour la suite de l'évolution.

Sérologie

La sérologie de l'EBV montre une situation typique d'un dé-

but de réactivation avec des IgG anti-VCA, des IgG anti-EA et des IgG anti-EBNA positifs.

IgG1 anti-VCA EBV (IFT)	1: 2560	[< 1:80]
IgM anti-VCA EBV (IFT)	1: 10	[<1:10]
IgG anti-EA EBV (IFT)	1: 80	[< 1:20]
IgG1 anti-EBNA EBV (IFT)	1: 80	[< 1:20]

La sérologie de *Toxoplasma gondii* indique une infection antérieure. Le taux d'IgG est relativement élevé.

IgG para toxoplasmosis	74,2 UI/mL
	[négatif < 7,2 UI/mL - 8,8 UI/mL < positif]
IgM para toxoplasmosis	3,3 UA/mL < 6

Traitement (février 2018)

En plus du traitement visant à corriger la dysbiose, que la patiente poursuit, je lui prescris les formules de micro-immunothérapie suivantes pour 4 mois :

- ▶ Formule EID (1 gélule/jour)
- ▶ Formule EBV (1 gélule/jour)



Par ailleurs, je lui indique le nosode de sang autologue XMK (1 gélule/jour) et la formule spécifique HLA-SMM à 27CH (1 gélule/jour pendant 4 mois puis 1 gélule/semaine).

Évolution (juin 2018)

La patiente se sent réellement bien. Elle n'a pas eu de nouvel épisode infectieux. Elle ne souffre plus de douleurs abdominales. Elle continue à exclure de son alimentation les aliments auxquels elle est intolérante. Les anticorps anti-TPO ont baissé à 677 U/mL. Elle est dynamique et n'a présenté aucun signe de dépression ces derniers mois.

Diagnostic (juin 2018)

Le taux de vitamine D3 se trouve au point moyen des valeurs de référence à 125 nmol/L. Les taux de calcium, de magnésium et de potassium s'approchent des moyennes.

L'analyse des selles montre que l'altération de la barrière intestinale a été résolue.

La sIgA est également revenue à un taux normal. Cela indique que l'immunité fonctionne bien au niveau des muqueuses.

Traitement (juin 2018)

La patiente peut commencer à réintroduire petit à petit les aliments mal tolérés, car l'intestin joue à nouveau son rôle de barrière et l'immunité a été rétablie dans les muqueuses.

À partir de juin, je réduis la posologie des formules de micro-immunothérapie **EID** et **EBV** à 1 gélule/jour, 10 jours par mois. Lors des 10 derniers jours du mois, j'ajoute la formule de micro-immunothérapie **TOXO** (1 gélule/jour) pendant 6 mois. Le reste du traitement se poursuit sans modifications.

La supplémentation en vitamine D est diminuée de moitié au cours de l'été. La supplémentation en minéraux se poursuit à la même dose jusqu'à ce que les taux se stabilisent au point moyen de valeurs normales pour être ensuite réduite de moitié.

Évolution (octobre 2018)

La patiente se sent bien et n'a pas souffert d'une nouvelle infection. Les troubles digestifs ont disparu et elle recommence à manger de tout. Cependant, la patiente ne souhaite pas éliminer définitivement le gluten de son alimentation car elle a l'impression que cela ne la gêne pas. Elle est en couple et a pour projet de fonder une famille. Jusqu'à présent, la patiente a une relation saine et satisfaisante avec son nouveau partenaire.

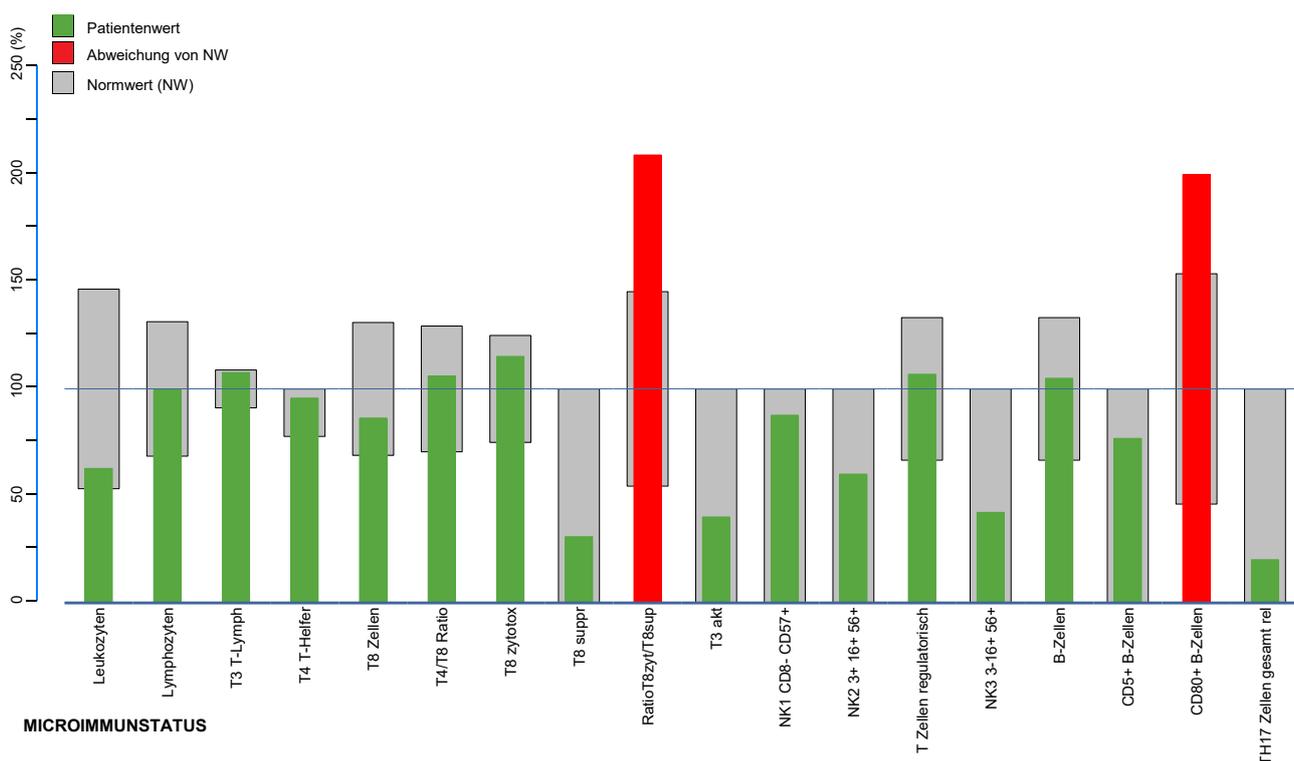


Fig. 2 : Typage lymphocytaire (mars 2019)

Traitement (octobre 2018)

Je stoppe la prise des formules de micro-immunothérapie **EBV** et **EID**. Au cas où elle souffrirait à nouveau d'une infection, je lui recommande de prendre les formules en suivant la posologie de : 2 gélules/jour en prises séparées pour **EID** et 1 gélule/jour pour **EBV**. Le reste du traitement se poursuit sans modifications.

La supplémentation en minéraux est régulièrement ajustée en fonction des résultats des analyses.

Évolution (mars 2019)

La patiente se sent bien. Elle se présente pour un contrôle de l'état de l'immunité, de la charge virale de l'EBV et de *Toxoplasma gondii*.

Diagnostic (mars 2019)

Un typage lymphocytaire et une sérologie sont réalisés après 1 an de traitement par micro-immunothérapie.

Typage lymphocytaire

Le typage lymphocytaire (cf. Fig. 2) montre un système immunitaire adapté. On observe une hausse des lymphocytes B CD80+, ce qui suggère une amélioration de la reconnaissance des antigènes.

Sérologie

La sérologie montre à présent des niveaux plus élevés d'IgG1 anti-EBNA contre l'EBV, essentielle pour la maîtrise du virus. Les taux d'IgG anti-EA contre l'EBV sont normaux. Ces deux modifications indiquent que la patiente contrôle mieux l'infection par l'EBV.

IgG1 anti-VCA EBV (IFT)	1: 2560	[< 1:80]
IgM anti-VCA EBV (IFT)	1: 10	[<1:10]
IgG anti-EA EBV (IFT)	< 1:20	[< 1:20]
IgG1 anti-EBNA EBV (IFT)	1: 160	[< 1:20]

La sérologie de *Toxoplasma gondii* montre également une nette diminution des taux d'anticorps :

IgG de la toxoplasmose	23,5 UI/mL	[négatif < 7,2 UI/mL - 8,8 UI/mL < positif]
IgM de la toxoplasmose	0,8 AU/m	[< 6 UA/mL]

Taux d'hormones thyroïdiennes

On observe un bon fonctionnement de la thyroïde avec la dose réduite de 100 µg/jour de L-tyrosine. La valeur de TSH se situe à 1,04 mUI/L et la T3 libre est sur le point moyen des valeurs normales. Cela montre que le système hormonal est équilibré et que la conversion de T4 libre en T3 libre fonctionne correctement. Malheureusement, les anticorps anti-TPO sont toujours élevés avec un taux de 500 UI/mL.*

J'ai souvent observé chez mes patients que les valeurs peuvent baisser sur le long terme, jusqu'à diminuer de moitié, avec une supplémentation en micronutriments, une correction de la dysbiose et de la micro-immunothérapie. Cependant, on ne parvient pas à obtenir une baisse notable des valeurs si les patients continuent à consommer régulièrement du gluten. Le lien entre les anticorps anti-TPO et la consommation de gluten a été décrit dans diverses publications scientifiques⁷. Selon ma propre expérience, les taux d'anticorps anti-TPO descendent très souvent dans les valeurs normales si le patient évite le plus possible le gluten.

*Observation :

Les taux d'anticorps anti-TPO ont été évalués en février 2019 par le laboratoire avec lequel j'ai l'habitude de travailler. Les analyses des années précédentes, comme celles de mars 2019, ont été effectuées dans un cabinet de médecine nucléaire. Dans mon laboratoire, la valeur obtenue était de 52 UI/mL, ce que j'ai d'abord considéré comme une réussite. Cependant, depuis lors, j'ai constaté que mon laboratoire ne mesure qu'une petite partie des nombreux types d'anticorps anti-TPO qui existent. Le laboratoire de médecine nucléaire dispose d'un panel d'examens pour déterminer une part beaucoup plus grande d'anticorps anti-TPO. Je souhaitais porter ce point à l'attention des lecteurs afin qu'ils ne fassent pas la même erreur d'interprétation. Pendant plusieurs années, j'ai mal interprété certaines évolutions cliniques à cause de ce paramètre. Par conséquent, je recommande, à chaque début de traitement, « d'étalonner » ses propres valeurs de laboratoire par rapport à celles des spécialistes en médecine nucléaire.

Situation actuelle

Le traitement avec les formules de micro-immunothérapie **EBV**, **EID** et **TOXO** s'est terminé à l'automne-hiver 2018. J'ai recommandé à la patiente de suivre le traitement avec les nosodes 1 fois par semaine à partir de mars 2019. Elle souhaite prendre moins de micronutriments et recommencer à consommer du gluten. Son état général est bon, elle est beaucoup plus énergique et envisage l'avenir de manière positive.



Dans mon cabinet, il arrive très souvent que les patients, malgré une amélioration évidente de leurs symptômes, ne souhaitent au départ aucune restriction au niveau alimentaire, surtout s'ils ne remarquent aucune aggravation de leurs symptômes. C'est leur choix, il faut le respecter. Selon mon expérience, lorsque les patients rechutent ou présentent à nouveau des taux d'anticorps élevés pendant un certain temps, leur attitude évolue et ils acceptent finalement de modifier durablement leur alimentation.

Conclusions

La micro-immunothérapie est un traitement intéressant pour des patients atteints de thyroïdite auto-immune.

Cette approche thérapeutique est capable d'optimiser l'efficacité du système immunitaire et de réduire de manière durable la charge virale. Les mécanismes d'évasion des virus peuvent être déjoués grâce aux formules de micro-immunothérapie, ce qui permet de réduire de manière significative les épisodes auto-immuns.

La micro-immunothérapie déploie des effets synergiques avec la correction de la dysbiose ainsi qu'avec la médecine orthomoléculaire, optimisant ainsi les capacités régulatrices de l'organisme et ouvrant la voie à une guérison durable. C'est pour cela que je l'utilise dans ma pratique quotidienne.

Bibliographie

1. Lauff S. Beeinflusst *Toxoplasma gondii* die Psyche? SWR Wissen, 20.04.2017.
2. Nasirpour S, Kheirandish F, Fallahi S. Depression and *Toxoplasma gondii* infection: assess the possible relationship through a seromolecular case-control study. Arch Microbiol. 2020;202(10):2689-2695.
3. Kamal AM, Kamal AM, Abd El-Fatah AS, Rizk MM, Hassan EE. Latent Toxoplasmosis is Associated with Depression and Suicidal Behavior. Arch Suicide Res. 2020:1-12.
4. Janegova A, Janega P, Rychly B, Kuracinova K, Babal P. The role of Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. Endokrynol Pol. 2015;66(2):132-6.
5. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(7):417-422.

INFORMATIONS PRATIQUES



Comment prendre le médicament de micro-immunothérapie ?

1 Sortir une des trois plaquettes de la boîte.

2 Commencer par la gélule #1 et respecter l'ordre de numérotation à chaque prise.

3 Ouvrir la gélule avec précaution pour éviter de renverser son contenu.

4 Verser les granules sous la langue jusqu'à dissolution complète sans les mâcher.

 Recommencer le processus jusqu'à la finalisation du traitement.



Sous quelle forme se présentent les médicaments de micro-immunothérapie ?

- Une boîte de 3 plaquettes comprenant chacune 10 gélules,
- Les gélules sont numérotées de 1 à 10 pour suivre le même ordre que celui des étapes de la réponse immunitaire.



Quand prendre le médicament de micro-immunothérapie ?

Prise unique (1 gélule/jour)

- Le matin

20 min. avant le repas ou 1h après.

Prises multiples (2 gélules ou + /jour)

- Première : le matin à jeun,
- Dernière : le soir avant 18h,
- Répartir au cours de la journée avec un intervalle de 2H entre chaque gélule,
- Toujours en dehors des repas (20 min. avant ou 1h après).

Indications thérapeutiques basées sur l'expérience clinique des médecins des associations internationales de micro-immunothérapie.



Les médicaments de micro-immunothérapie sont accessibles uniquement en pharmacie.

(pour toute information complémentaire contactez l'IFMi)



POUR ALLER PLUS LOIN - ÉVALUATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Certaines analyses biologiques destinées à évaluer l'état du système immunitaire du patient peuvent permettre d'élargir l'étude diagnostique et, de cette manière, mieux adapter la stratégie thérapeutique.



POURQUOI LE FAIRE?

- Soulever des doutes concernant un tableau clinique ou un diagnostic,
- Améliorer l'interprétation des résultats d'autres examens,
- Analyser l'origine immunitaire de la maladie et non pas seulement ses symptômes,
- Avoir des références pour mesurer l'efficacité du traitement prescrit.



PRINCIPALES ANALYSES BIOLOGIQUES UTILISÉES

1. **Le profil protéique** pour apprécier l'état inflammatoire.
2. **Le typage lymphocytaire** pour évaluer l'état immunitaire.
3. **Les sérologies virales** pour identifier le ou les agents infectieux.



PLATEFORME MÉDICALE - HELPMI



S'il vous reste un doute sur l'**application pratique de la micro-immunothérapie**, ou la **lecture des analyses biologiques** n'oubliez pas que vous pouvez **envoyer vos cas cliniques** à nos experts qui se feront le plaisir de vous accompagner.





Du côté de la pratique

La micro-immunothérapie dans l'approche intégrative des maladies auto-immunes de l'intestin

Hippocrate affirmait que toute maladie commence dans l'intestin. Presque 2500 ans plus tard, les chercheurs travaillant sur les causes des maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes, dont l'incidence ne cesse de croître dans les pays industrialisés, s'intéressent à nouveau à cet organe. L'intestin abrite un autre élément fondamental, tant sur le plan immunitaire que digestif : le **microbiote**. Depuis notre naissance, cet ensemble de micro-organismes gagne en maturité sous l'influence du système immunitaire et réciproquement, jusqu'à atteindre un niveau de tolérance, une interdépendance et une étroite collaboration dans la défense de l'organisme face aux pathogènes et aux toxines. C'est pour cette raison qu'un déséquilibre du microbiote (également appelé « dysbiose »), associé à des carences ou des intolérances alimentaires, peut entraîner des modifications de la perméabilité de la barrière intestinale. Ce phénomène favorise une « fuite » des pathogènes et des toxines qui activent l'immunité et déclenchent une inflammation, pouvant évoluer vers une forme chronique.

Divers facteurs sont responsables de déséquilibres chroniques ou de phénomènes auto-immuns dans la région intestinale. Parmi les éléments qui contribuent à cette rupture de la tolérance immunitaire, on trouve par exemple des **carences nutritionnelles**, **une alimentation pro-inflammatoire**, **la prise ou l'abus de médicaments**, certaines **infections** ou encore le **stress**. Pour réparer la barrière intestinale, rétablir l'homéostasie et retrouver un équilibre entre tolérance et activation, il faut utiliser une approche thérapeutique multimodale et synergique.

En attendant les résultats d'examens, qui détermineront la stratégie thérapeutique à mettre en place, le patient peut **adopter diverses mesures alimentaires** qui lui permettront d'améliorer son état de santé. Dans ce domaine, il faut éviter **les carences en nutriments essentiels** et établir **un régime de rotation** avec macération préalable des aliments afin d'améliorer le fonctionnement de l'estomac. De plus, pour protéger la paroi et la flore intestinale, on conseille un **assainissement du tube digestif**.

Tout traitement intégratif varie en fonction du diagnostic spécifique à chaque patient. Cependant, il y a quelques consignes à suivre, quelques points de départ valables pour n'importe quelle inflammation intestinale chronique : il faut, d'une part, **favoriser un mode de vie sain**, avec des temps de repos, de sommeil et d'activité physique suffisants, et d'autre part, **réparer et régénérer la barrière intestinale avec l'aide de minéraux, de vitamines et d'acides aminés nécessaires**. Il peut donc être utile de compenser les carences en macro- et micronutriments, notamment en vitamines A, D3, C, B9 et B12, et en oligo-éléments comme le magnésium, le zinc et le sélénium.

Si l'on souhaite traiter l'origine de l'inflammation, il faut de toute façon s'attaquer au désordre immunitaire sous-jacent. **La micro-immunothérapie permet de réguler le système immunitaire de manière non-invasive et progressive, en favorisant dans ce cas l'auto-tolérance et en rétablissant l'équilibre nécessaire à la régénération du microbiote et de la paroi intestinale**. Elle présente donc de nombreux avantages et peut être intégrée au traitement multimodal des maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes.

Vous trouverez ci-dessous un protocole, ainsi que des conseils pratiques, proposés par l'un de nos experts en micro-immunothérapie.

<p>Dans l'attente des résultats</p>  <hr/> <p>Diagnostic immunitaire</p>  <hr/> <p>Traitement intégratif* <small>*(à adapter selon le cas)</small></p> 	<p>Mode de vie Travail émotionnel/Stress Sommeil/Veille Exercice/Activité physique Repos</p> <hr/> <p>Immunité Profils inflammatoires (Électrophorèse des protéines, vasculaires, thrombotiques) Mesure d'anticorps contre les facteurs int. et ext. Typage lymphocytaire</p> <hr/> <p>Soutien endocrinien Régulation hormonale (précurseurs et/ou adaptogènes), L-tyrosine, vitamines, minéraux et oméga 3</p>	<p>Alimentation Carences en nutriments essentiels (vitamines, anti-oxydants...) Régime de rotation Enzymes digestives</p> <hr/> <p>Organes/tissus ciblés Carences ou excès Marqueurs de destruction cellulaire</p> <hr/> <p>Soutien nutritionnel et digestif Vitamine A, D3, C, B9 et B12 Magnésium, zinc et sélénium L-glutamine, collagène hydrolysé Probiotiques/prébiotiques</p>	<p>Fonction digestive Assainissement/Détox Flore intestinale Perméabilité intestinale</p> <hr/> <p>Facteurs Micro-organismes (sérologies) Microbiote Toxines Métaux lourds Intolérances alimentaires</p> <hr/> <p>Soutien immunitaire Inflammation Formules INFLAM/MICI/ARTH Stress et fatigue surrénale Formule MISEN Épuisement énergétique Formule MIREG Équilibre immunitaire Formules EID/EAI Infections et réactivations Formules CMV/EBV/XFS</p>	Micro-immunothérapie
---	--	---	---	----------------------

*Protocole simplifié basé sur le support donné par le Dr Josepa Rigau lors de la MasterClass "Maladies auto-immunes et micro-immunothérapie". AEMI (Asociación Española de Microinmunoterapia). Avril 2021. Ce guide ne remplace pas les conseils du professionnel de santé ni l'évaluation personnalisée du patient. La responsabilité des recommandations formulées relève du professionnel, après avoir été guidé par les résultats cliniques et analytiques du patient.



Envie d'en savoir plus ? Retrouvez d'autres [documents](#) utiles sur la micro-immunothérapie dans notre espace professionnel www.microimmuno.fr

Documents internes

1. [États inflammatoires chroniques](#)
2. [La réponse immunitaire et le rôle du microbiote au niveau intestinal](#)
3. [L'auto-immunité et les maladies chroniques](#)
4. [Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin \(MICI\) et Micro-ImmunoThérapie](#)

Articles externes

- ▶ [Fasano A. All disease begins in the \(leaky\) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases.](#)
- ▶ [Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases.](#)
- ▶ [Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life.](#)
- ▶ [Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health.](#)



Du côté de la recherche

1

Un médicament de micro-immunothérapie séquentiel (MIM-seq) présente des effets immunomodulateurs sur les macrophages humains et des propriétés antitumorales dans des modèles 2D et 3D *in vitro* de cancer colorectal et dans un modèle *in vivo* de xénogreffe sous-cutanée de cancer colorectal

Dans cette étude les effets immunomodulateurs d'un médicament de micro-immunothérapie séquentiel (**MIM-seq**), ont été évalués dans des macrophages primaires humains M1 et M2, pour lesquels la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL)-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , a été inhibée. En outre, les effets anti-prolifératifs potentiels du **MIM-seq** sur les cellules tumorales ont été évalués dans trois modèles de cancer colorectal (CCR) : un modèle de cellules HCT-116 *in vitro* en deux dimensions (2D), un modèle sphéroïde *in vitro* en 3 dimensions (3D) et un modèle *in vivo* de souris xénogreffées par voie sous-cutanée. Dans ces modèles, le médicament de micro-immunothérapie (**MIM-seq**) a montré des effets anti-prolifératifs par rapport au contrôle. *In vivo*, la croissance tumorale a été légèrement réduite chez les animaux traités avec le **MIM-seq**. De plus, le **MIM-seq** a pu diminuer légèrement la croissance du modèle sphéroïde, notamment en cas de privation de sérum. Lorsque le **MIM-seq** a été associé à deux agents anti-cancé-

rigènes comme le resvératrol ou l'étoposide, le **MIM-seq** a pu diminuer encore plus le volume du modèle sphéroïde, ce qui souligne la nécessité d'évaluer si le **MIM-seq** pourrait être efficace en tant que thérapie adjuvante chez des patients atteints de CCR. Dans l'ensemble, ces données suggèrent que le **MIM-seq** pourrait avoir des propriétés antitumorales contre le CCR et un effet immunomodulateur sur les médiateurs de l'inflammation, dont le dérèglement systémique est considéré comme un mauvais pronostic pour les patients.

- Jacques C, Marchesi I, Paolo Fiorentino F, Chatelais. M, Libera Lilli N, Appel K, Lejeune B, Floris I. A Micro-Immunotherapy Sequential Medicine MIM-seq Displays Immunomodulatory Effects on Human Macrophages and Anti-Tumor Properties towards In Vitro 2D and 3D Models of Colon Carcinoma and in an In Vivo Subcutaneous Xenograft Colon Carcinoma Model. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(11), 6059 ; <https://doi.org/10.3390/ijms23116059>

Le TNF- α dans la santé et les maladies. Données précliniques de son utilisation en micro-immunothérapie (présentation réalisée par Camille Jacques au congrès international de micro-immunothérapie (ICoMi) en Juin 2022).

Le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) est une cytokine pro-inflammatoire bien connue dont les effets sont très variés : elle participe à la réponse immunitaire physiologique immédiate déclenchée par des facteurs endogènes ou exogènes (comme les agents pathogènes)¹, et dans diverses maladies inflammatoires aiguës et chroniques². En utilisant cette cytokine seule ou en combinaison avec d'autres molécules à faible dose (de l'anglais *Low Dose*, LD) ou à très faible dose (de l'anglais *Ultra Low Dose*, ULD), la micro-immunothérapie (MI) vise à moduler son activité et les voies de signalisation qui lui sont associées, dans le sens d'une augmentation (en LD) ou d'une diminution (en ULD). Des preuves précliniques ont montré les effets anti-inflammatoires du TNF- α , lorsqu'il est utilisé en ULD, seul dans des médicaments unitaires³ ou dans des médicaments complexes de micro-immunothérapie (comme le 2LARTH®)^{4,5}. Dans cette étude, nous avons analysé les effets immunomodulateurs du TNF- α : (i) utilisé en ULD dans un médicament complexe de micro-immunothérapie, le 2LINFLAM®, ou (ii) utilisé seul, en LD (4 CH). Le médicament 2LINFLAM® réduit les niveaux de sécrétion de prostaglandine E2 et de TNF- α dans les monocytes primaires humains incubés avec du lipopolysaccharide (LPS), ainsi que la sécrétion d'interleukine-6 dans les macrophages humains dérivés des cellules CD14+ et enflammés par le LPS. De plus, le 2LINFLAM® a montré un effet favorable à la survie des adipocytes bruns primaires enflammés par le TNF- α . Les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) traitées au TNF- α (LD) dans des conditions de culture basale et naïve, ont montré une augmentation de leur prolifération et de leur activation, comme en témoignent leurs niveaux d'expression CD69 et HLA-DR. Par ailleurs, en créant des conditions de stimulation des ré-

cepteurs CD3+CD28, les PMBC ont également augmenté leur niveau de prolifération. Des macrophages M1 dérivés des cellules CD14+ ont été utilisés pour étudier comment le TNF- α (LD) peut moduler les marqueurs de surface et la sécrétion de cytokines. Nous avons observé un phénotype quelque peu similaire à celui du macrophage M1 induit par l'IFN- α . Enfin, le TNF- α (LD) a également conduit à une modulation des marqueurs immunitaires des cellules endothéliales humaines, suggérant un rôle dans le recrutement des cellules immunitaires. Dans l'ensemble, les résultats sont très encourageants et soutiennent l'utilisation du TNF- α , soit en ULD, pour réduire l'inflammation dans les maladies à médiation inflammatoire, soit en LD pour soutenir les réponses immunitaires dans des conditions physiologiques.

1. Miyake K, Kaisho T. Homeostatic inflammation in innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 2014; 30: 85-90. doi: 10.1016/j.coi.2014.08.003.
2. Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, McDermott MF. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000 Research.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-111. doi: 10.12688/f1000research.17023.1.
3. Floris I, Rose T, Rojas JAC, Appel K, Roesch C, Lejeune B. Pro-Inflammatory Cytokines at Ultra-LowDose Exert Anti-Inflammatory Effect In Vitro: A Possible Mode of Action Involving Sub-Micron Particles? Dose-Response. 2020; 18: 1559325820961723. doi: 10.1177/1559325820961723.
4. Jacques C, Floris I, Lejeune B. Ultra-Low Dose Cytokines in Rheumatoid Arthritis, Three Birds with One Stone as the Rationale of the 2LARTH. *Micro-Immunotherapy Treatment.* *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 6717. doi: 10.3390/ijms22136717.
5. Floris I, Garc.a-Gonz.lez V, Palomares B, Appel K, Lejeune B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH. Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. *Int J Rheumatol.* 2020; 2020: 1594573. doi: 10.1155/2020/1594573.



L'IFMi vous accompagne

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

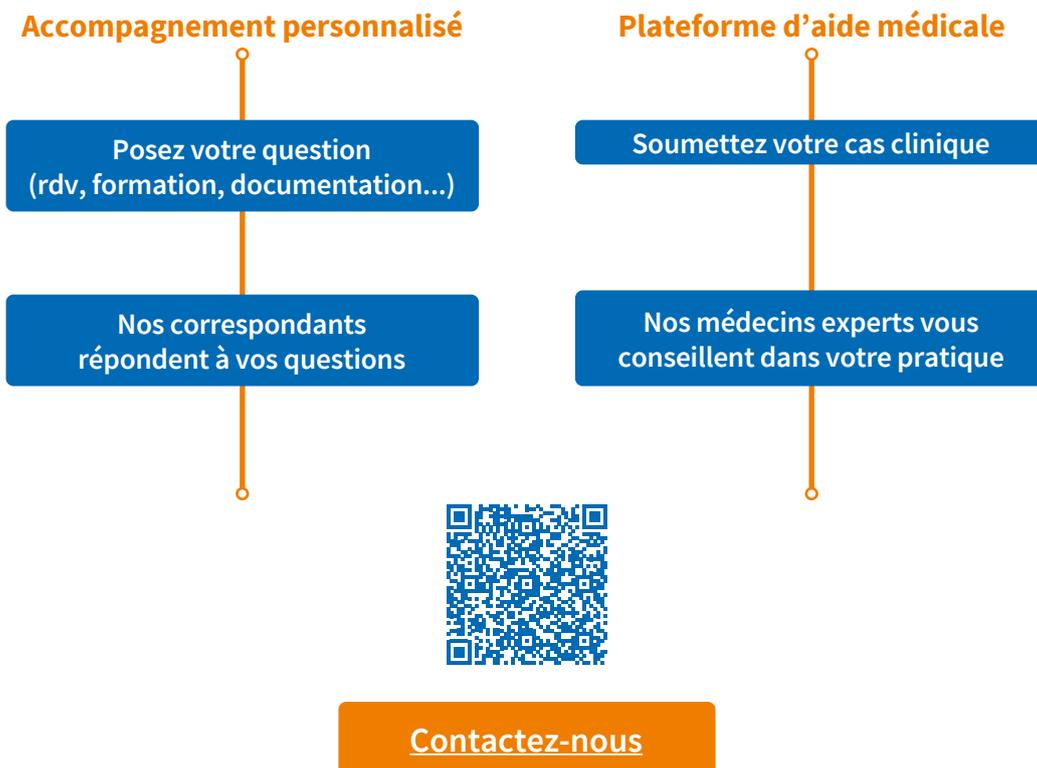
- ▶ Faire connaître la micro-immunothérapie et diffuser l'expérience clinique dans ce domaine,
- ▶ Offrir des formations de base et de perfectionnement aux professionnels de la santé,
- ▶ Promouvoir son développement et la recherche au niveau francophone.

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

HelpMi - Notre assistance

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

▶ Comment ça marche ?



Les activités de l'IFMi

Formations

Payant | En ligne 

Journées EBV : quel impact sur notre immunité ?

Tarif par conférence : 105 € (adhérents : 85 €) | Tarif pack complet (2 conférences) : 190 € (adhérents : 150 €)

Samedi 19 novembre 2022

9 h 30 – 13 h

Conférence #1

Céline Perat
Dr Charles-Vivien Olivieri
Christèle Corréas

Samedi 26 novembre 2022

9 h 30 – 13 h

Conférence #2

Dr Marie-Claude Folin
Dr Pierre Drauge
Christèle Corréas

Webinaires

Gratuit | En ligne 

Mardi 11 octobre 2022

20 h - 21 h

Webinaire

Webmi#24

DMLA, système immunitaire : quels rapports ?

Olivier Graff

Mardi 6 décembre 2022

20 h - 21 h

Réunion cas
cliniques

MeetMi#10

Le virus EBV en pratique

Shima Sazegari



Adhésion à l'IFMi

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



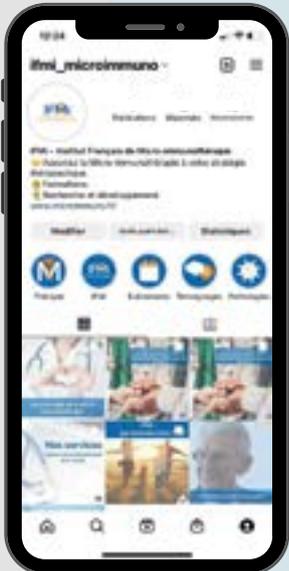
- ▶ **En offre de bienvenue, une formation gratuite !**
- ▶ **Réductions sur de nombreuses activités (congrès, formations, etc.)**
- ▶ **Traitement prioritaire de vos demandes**
- ▶ **Revue spécialisée gratuite**
- ▶ **Newsletter mensuelle**
- ▶ **Prix réduits sur tous nos livres**
- ▶ **Accès illimité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

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



[Visionnez les replays](#)

Lancement d'Instagram !



**Nouveau profil
INSTAGRAM**

@ifmi_microimmuno

Retrouvez toutes les nouveautés de l'IFMi et de la Micro-immunothérapie sur nos profils **INSTAGRAM, FACEBOOK ET LINKEDIN.**

Fiches pratiques



Bibliothèque multimédia

Wiki Mi

**RETROUVEZ
TOUTES NOS FICHES
PRATIQUES ICI !**

Profitez de contenus de grande qualité gratuitement.

Nous vous proposons une série de fiches afin de mettre en évidence certaines des applications de la micro-immunothérapie ainsi que les indications concernant son utilisation. Vous pourrez les recevoir régulièrement en vous inscrivant à notre newsletter, ou les consulter directement dans notre bibliothèque multimédia en cliquant sur le lien suivant <https://www.microimmuno.fr/kbtopic/fiches-pratiques/> et les imprimer si vous le souhaitez.

**N'ayez plus de doutes et
passez à la pratique**



Institut Français de Micro-immunothérapie

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

Publication : octobre 2022