Rapports et études de cas cliniques

Étude de cas

ISSN: 2059-0393

L'activation des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires provoquée par l'effet synergique des immunomodulateurs de plantes peut-elle améliorer l'efficacité du traitement oncologique ? Étude du cas d'une patiente souffrant d'un sarcome de l'utérus et de l'ovaire.

Tibor Hajto[1]*, Lilla Baranyai[1], Angelika Kirsch[2], Monika Kuzma[1] et Pal Perjési[1]

[1]Institut de chimie pharmaceutique, Université de Médecine de Pécs, Hongrie

[2]Medical Office, Paradiestrasse 14, CH-4102 Binningen, Suisse

Résumé

Contexte : le nombre des preuves au profit de l'hypothèse selon laquelle, tout comme pour les microbes, divers extraits de plantes contiendraient des structures similaires aux motifs moléculaires associés à des pathogènes (en anglais PAMP-like structures) et seraient capables d'activer les fonctions cellulaires de l'immunité innée de type 1 ne cesse de croître. Étant donné l'importance de ces structures dans la défense anticancéreuse et le fait que la production synthétique de structures PAMP est difficilement réalisable, les extraits de plantes au contenu standardisé de structures similaires aux PAMP peuvent signifier une promesse pour l'avenir de la thérapie du cancer.

Méthode : l'effet synergique de deux immunomodulateurs de plantes standardisés a été suivi au moyen de la mesure hémocytologique du niveau des cellules naturelles tueuses (NK) dans le sang périphérique. Des volontaires en bonne santé se sont prêtés à la comparaison de l'effet de doses suboptimales de lectines de gui (LG) et d'arabinoxylane du produit MGN-3.

Résultats : 24 heures après l'administration d'une seule dose suboptimale (15 mg/kg) d'arabinoxylane du MGN-3, on a observé une croissance moyenne (+/- SEM) du niveau des cellules NK à 46,4 (+/-36) % ; 24 heures après l'administration de l'injection d'une seule dose suboptimale (0,45 ng/kg) de LG, une croissance de 36 (-/-13) % a été constatée. En faisant la combinaison de doses suboptimales d'arabinoxylane et de LG une nette augmentation a été notée (293 +/-41 %), ceci laissant sous-entendre une synergie importante de l'effet conjoint des deux produits ($p<0.001$). Une patiente souffrant de sarcome de l'utérus et de l'ovaire et qui n'était pas en état de supporter la chimiothérapie par CYVADIC a d'abord été soignée par des doses suboptimales de LG et d'arabinoxylane (respectivement 0,75 ng/kg et 45 mg/kg) puis a subi six séances de CYVADIC suivies d'un traitement exclusivement immunothérapeutique. Cela fait cinq années que la patiente n'a plus de tumeur.

Conclusion : la combinaison d'extraits de plantes au contenu standardisé de structures similaires aux motifs moléculaires associés à des pathogènes, semble-t-il, ouvre de nouvelles perspectives quant au traitement de soutien des cancers métastatiques. Ceci nécessite un approfondissement de la recherche.

Introduction

Le traitement conventionnel des tumeurs malignes en stade avancé de la maladie est souvent très mal supporté, voire pas du tout, à cause de ses effets secondaires graves. Les patients se retrouvent fréquemment dans un état de santé tel que celui-ci ne leur permet pas de poursuivre le traitement, ceci affectant ainsi leur chance de pronostic. Plusieurs auteurs [1,2] pointent le doigt sur le fait que des implications comportementales de la maladie cancéreuse (telles que fatigue, dépression, douleurs et dysfonction cognitive) peuvent jouer un rôle important en cas d'intolérance au traitement oncologique. Le nombre croissant de preuves témoigne du fait que les symptômes comportementaux des patients souffrant de cancer sont souvent liés à une diminution de la réponse immunitaire des cellules de l'immunité innée suite à une activité accrue des lymphocytes T régulateurs [1]. Il convient donc de rappeler ici les études de cas déjà mentionnées [3] de six patientes souffrant de sarcome qui ont abouti étonnament à une rémission après avoir suivi un traitement immunomodulateur aux extraits de plantes au contenu standardisé de lectine de gui (LG). Comme il a été déjà indiqué [4,5], la LG représente une structure similaire aux motifs moléculaires associés à des pathogènes (PAMP) issue des feuilles et des tiges qui peut lier le récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) approprié (gangliosides avec résidus terminaux Neu5Ac alfa 2-6Gal beta 1-4GlcNAc) à la membrane des cellules phagocytaires de type-1 (telles que macrophages M1 ou cellules dendritiques contenant des molécules CD1a). Comme l'ont sait, l'interaction PAMP-PRR (dans le cas de la LG, il s'agit de l'interaction de la lectine et du sucre) sur la membrane de la cellule phagocytaire de type-1 provoque la création de cytokines anti-inflammatoires et d'IL-12 activant les cellules effectrices cyto-toxiques telles que les cellules NK et les cellules NKT qui sont des inhibiteurs efficaces de la croissance tumorale [6-11]. Puisque les cellules NK sont habituellement présentes dans le sang périphérique, elles conviennent tout à fait pour suivre le niveau d'activation des cascades cellulaires de

Pour correspondance : Tibor Hajto, Institute of Pharmaceutical Chemistry, Medical University Pecs, Meggyes u. 26, H-2045 Törökbálint, Hongrie, Tél. : +36 309 735 337 ; **E-mail :** drhajtot@t-online.hu

Mots-clés : *sarcome de l'utérus et des ovaires, imunomodulation, lecgtine de gui, arabinoxylane*

Reçu le : 20 septembre 2015 ; **Accepté le :** 20 octobre 2015 ; **Publié le :** 23 octobre 2015

de type-1 dans le système immunitaire inné. En conséquence, la mesure de la réponse des cellules NK dans le sang périphérique des patients nous permet de mieux juger de l'efficacité de l'immunomodérateur. La possibilité de suivre les cellules d'immunité naturelle de type-1 dans le sang soulève la question de savoir si la combinaison de LG avec un autre immunomodulateur (ayant une structure similaire aux motifs moléculaires associés à des pathogènes) n'apporterait pas un bénéfice encore plus important. Dans cette étude menée sur des personnes volontaires en bonne santé, nous faisons part des réponses des cellules NK après une unique application de lectine de gui et d'arabinoxylane (LG) administrés sous forme de préparations de plantes standardisées. L'étude est complétée par celle du cas d'une patiente souffrant de sarcome de l'utérus et de l'ovaire à laquelle ladite combinaison a été administrée.

Matériel et méthodes

Extrait de gui standardisé par la détermination de son niveau de lectine

Iscador^{R} est un extrait de plante de gui aqueux fermenté produit et fourni par la société Weleda AG (CH-4144 Arlesheim, Suisse). La teneur en lectine active (qui se lie au sucre) dans les extraits de gui disponibles dans le commerce (*Iscador*^{R} M spec 5 mg) a été mesurée par le laboratoire de recherches de la Chaire de chimie pharmaceutique de l'Université de médecine de Pécs.

Les valeurs de la teneur en sucre lié à la lectine de gui (LG) dans les extraits ont été établies, comme il a été publié précédemment [4], par une technique ELLA optimisée. L'extrait de gui standardisé montrait une réponse par rapport à la dose exprimée par une courbe en forme de cloche, sachant que ce sont les doses de 0,5-1,0 ng de lectine / kg de masse corporelle qui, lors du test effectué comme dans les cas précédents sur des personnes volontaires et en bonne santé, ont été évaluées comme étant les plus efficaces. Vu qu'il est nécessaire, pour atteindre un effet immunologique optimal, de laisser toujours deux-trois jours de repos sans thérapie, l'extrait de gui a été injecté par piqûre sous-cutanée régulièrement deux fois par semaine.

Extrait de son de riz standardisé (*BioBran/MGN-3)*

Le deuxième produit immunomodulateur utilisé dans le cadre du traitement combiné sur le groupe de patients a été le *BioBran/MGN-3*, fabriqué et fourni par la société Daiwa Pharmaceutical Co, Ltd, Tokio, Japon. Le BioBran/MGN-3 est composé d'hémicellulose dénaturée obtenue par la réaction de l'hémicellulose du son de riz avec les nombreuses enzymes du champignon Shiitaké capables d'hydrolyser les hydrocarbones. Le BioBran/MGN-3 est standardisé pour le contenu de sa composante chimique principale : l'arabinoxylane avec la xylose (dans sa chaîne principale) et avec un polymère arabinosé (dans sa chaîne latérale). Le produit a été administré au groupe de patients par voie orale, à raison de doses de 12 à 45 mg/kg deux fois par semaine, et ce parallèlement à la thérapie optimisée à l'extrait de gui lié à la lectine.

Recherche du niveau de cellules NK dans le groupe de six personnes volontaires en bonne santé

La fréquence des grands lymphocytes granuleux (LGL) a été testée par la méthode cytologique habituelle en hématologie [12]. Comme il a été indiqué précédemment, la plupart des populations de ce type de cellules sont composées de cellules NK, sachant que leur quantité dans le sang périphérique corrèle bien avec leur activité cytotoxique [12]. Six femmes volontaires (d'un âge moyen de 24,6 ans) ont été testées de façon ininterrompue pendant trois semaines : après l'administration d'une seule injection d'extrait de gui, après l'administration d'une seule dose de MGN-3 et enfin après l'application des deux produits combinés. Les différences enregistrées dans les augmentations relatives ont été analysées au moyen des tests de Student et de Wilcoxon-Mann-Whitney en utilisant le logiciel de statistiques Statgraphics pour les ordinateurs compatibles avec IBM.

Commission éthique

La commission éthique a suggéré de suivre et de publier les rapports des patients soignés aux extraits de plantes standardisés. Le présent rapport de cas tout comme le précédent, d'après la commission éthique, peut susciter l'intérêt d'autres groupes de recherches. La patiente présentée dans ce cas a donné son consentement en connaissance de cause pour l'élaboration et la publication des données la concernant. Elle a été informée que les extraits de plantes sont considérés comme un complément de thérapie et ne remplacent nullement le traitement oncologique conventionnel. La patiente a été suivie régulièrement dans un centre d'oncologie et simultanément soignée aux immunomodulateurs de plantes et, là aussi, suivie.

Résultats

Étant donné que les études précédentes orientées sur l'effet de la lectine de gui (LG) seule ou combinée avec le traitement oncologique conventionnel ont donné des résultats cliniques étonnants [3], la question est de savoir si la combinaison de diverses structures provenant de plantes similaires aux motifs moléculaires associés à des pathogènes (PAMP) peut améliorer les effets immunomodulateurs entre elles mutuellement. C'est pourquoi on a procédé à l'examen des niveaux des cellules NK dans le sang périphérique après l'administration de lectine de gui et d'arabinoxylane à six personnes volontaires, et on a pu constater un effet synergique très significatif comme le montre la figure n°1. 24 heures après l'administration d'une seule dose suboptimale (15 mg/kg) d'arabinoxylane, on a enregistré une augmentation moyenne (+/- SEM) du taux des cellules naturelles tueuses (NK) de 46,4 (+/-36) % ; 24 heures après l'administration d'une seule injection suboptimale (0,45 ng/kg) de lectine de gui, on a constaté une augmentation moyenne de 36 (-/-13) %. En combinant les doses suboptimales d'arabinoxylane et de lectine de gui, on obtient une augmentation très remarquable (293 +/-41 %), ce qui indique l'existence d'un effet synergique important ($p<0.001$) entre les deux produits.

Dans cet article on présente l'étude du cas d'une patiente âgée aujourd'hui de 33 ans qui faisait partie il y a cinq ans du groupe des premiers patients cancéreux à être soignés régulièrement au moyen de la combinaison d'une dose optimale de LG (0,75 ng/kg) et d'une dose optimale d'aribinoxylane (45 mg/kg) administrées deux fois par semaine. En novembre 2010, on lui a diagnostiqué pour la première fois un sarcome à l'ovaire gauche qui a été ôté chirurgicalement. Trois semaines plus tard un examen tomographique suivi d'une biopsie dévoile un sarcome endométrial de dimensions 52 x 36 mm avec métastase dans l'ovaire droit (Figure n° 2A). Une deuxième intervention (hysterectomie et adnexectomie) a été réalisée. Le diagnostic de l'analyse histologique a confirmé la présence d'un sarcome endométrial indifférencié avec une métastase dans l'ovaire. Le niveau du marqueur Ca-125 était de 114,8.

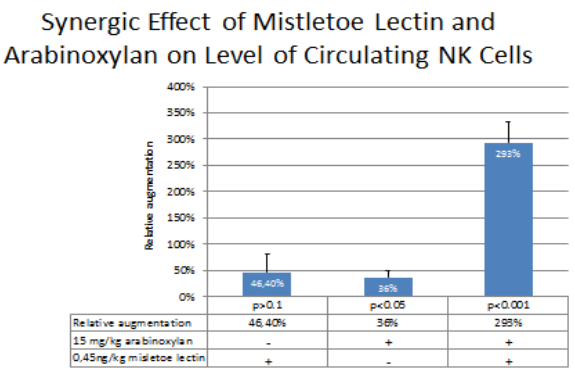


Fig. 1. Effet synergique de la lectine de gui et d'arabinoxylane sur le niveau des cellules NK en circulation.

Le niveau de cellules NK a été établi par la méthode cytologique standard utilisée en hématologie [12]. 24 heures après l'administration d'une seule dose sub-optimale (15 mg/kg) d'arabinoxylane, on a enregistré une augmentation moyenne (+/- SEM) du taux des cellules naturelles tueuses (NK) de 46,4 (+/-36) % ; 24 heures après l'administration d'une seule injection suboptimale (0,45 ng/kg) de lectine de gui, on a constaté une augmentation moyenne de 36 (-/-13) %. En combinant les doses suboptimales d'arabinoxylane et de lectine de gui, on obtient une augmentation très remarquable (293 +/-41 %), ce qui indique l'existence d'un effet synergique très important ($p<0.001$) entre les deux produits.

A.) B.)

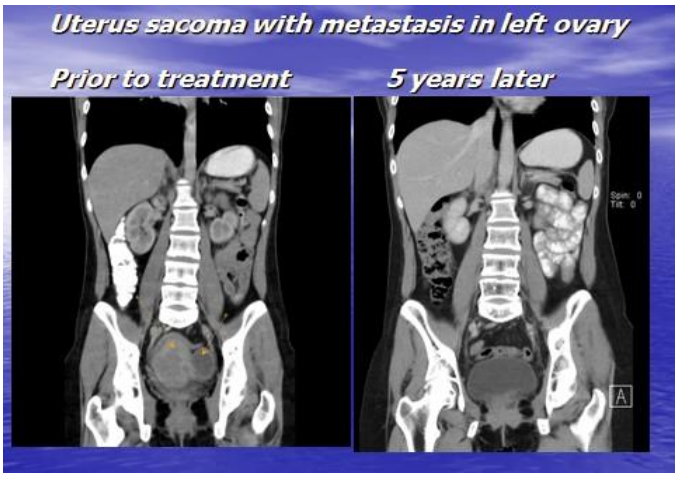


Fig. n° 2. Sarcome de l'utérus avec métastase dans l'ovaire gauche. Avant le traitement et après 5 ans.
Étude du cas de la patiente souffrant de sarcome de l'utérus et de l'ovaire qui a subi la chimiothérapie par CYVADIC. Etant donné les effets indésirables très sévères, la chimiothérapie n'a été possible qu'en combinaison avec un traitement immunomodulaire comprenant des doses optimales de lectine de gui et d'arabinoxylane (75 ng/kg a 45 mg/kg) administrées deux fois par semaine. Sur la fig. 2A on voit les tumeurs avant leur ablation chirurgicale (marquées de petites flèches) et sur la fig. 2B se trouve l'image CT de contrôle réalisée 5 ans plus tard, montrant que la patiente ne possède aucune tumeur.

Quatre semaines après la deuxième intervention, la patiente a entamé une chimiothérapie par CYVADIC (cyclophosphamide, vincristine, adriamycine et dacarbazyne). La patiente souffrait d'effets indésirables très sévères qui ont fait qu'elle n'a pu procéder au troisième cycle de CYVADIC qu'au bout de huit mois. Sa qualité de vie était très mauvaise. La patiente était complètement épuisée, régulièrement sur le point de collapser. Parallèlement au troisième cycle (juillet 2011), un traitement immunomodulaire a débuté à raison de 0,75 ng/kg de lectine et 45 mg/kg d'arabinoxylane administrés deux fois par semaine. Depuis le début de l'immunothérapie on a observé chez la patiente une rapide amélioration de sa qualité de vie. Elle était capable de supporter trois autres cycles de CYVADIC, et chacun de ces cycles était supporté de mieux en mieux. Actuellement (cinq ans après) elle est toujours suivie au moyen d'examens tomographiques qui ne montrent la présence d'aucune tumeur (Fig. 2B). Les valeurs du marqueur Ca-125 sont régulièrement dans la norme (entre 6 et 8). Sa qualité de vie est excellente.

Discussion

Selon les données des grands centres oncologiques, la durée de survie moyenne des patients atteints de sarcome de tissu mou de stade IV de la maladie au delà de cinq ans est inférieure à 20 % [13]. Une évaluation rétrospective des cas de sarcome métastatique de tissus mous après chimiothérapie par CYVADIC a montré que le taux de réponse était de 33 % et que la durée de survie moyenne sans progression était de 7,4 mois [14]. Le cas de la patiente au sarcome de tissu mou en stade avancé présenté dans ce rapport est surprenant. La combinaison du CYVADIC avec les immunomodulateurs de plantes standardisés a permis à la patiente de subir le troisième, le quatrième, le cinquième et le sixième cycle. Après la série de chimiothérapie, elle n'a suivi que le traitement immunomodulaire. La rémission constante et totale durant ces cinq années sans aucun traitement oncologique suggère l'hypothèse selon laquelle la combinaison de la chimiothérapie par CYVADIC avec différents immunomodulateurs de plantes produisant ensemble un effet synergique peut améliorer le pronostic de vie des patients souffrant de srcome de tissu mou en stade avancé de la maladie.

Il est reconnu de façon générale que les cellules immuno-compétentes du système immunitaire inné fonctionnent sur deux voies différentes : 1°) Les macrophages de phénotype classique M1 et les cellules dendritiques CD1a+ (DC1) générant de l'IL-12 et d'autres cytokines anti-inflammatoires activant les cellules effectrices cytotoxiques telles que les cellules naturelles tueuses sont des potentiels inhibiteurs de croissance tumorale. 2°) Les macrophages de phénotype M2 et les cellules dendritiques DC2 générant de l'IL-4 et de l'IL-10 qui facilitent la création des lymphocytes Th2 et inhibent les lymphocytes Th1 sont capables, d'une part, de provoquer une inflammation ; d'autre part, par la production des facteurs de croissance, de soutenir la prolifération des cellules et, aussi, par initiation de la voie d'arginase, la néoangiogenèse et la réparation des tissus [8]. Chez les patients souffrant de tumeurs malignes, la proportion de phénotype M2 dans la population globale de macrophages est supérieure à la normale ce qui, semble-t-il, altère l'équilibre des réactions imunitaires [10]. Chez les individus en bonne santé, les monocytes M2 représentent un taux de 10% de la population totale de monocyte alors que, chez les patients cancéreux, leur proportion par rapport à la population totale est supérieure de 40% [6]. L'on observe souvent, depuis de nombreuses années, le bienfait de l'influence de certaines infections bactériennes sur la progression des maladies cancéreuses. Aujourd'hui il apparaît clair également que les molécules bactériennes au motif moléculaire associé aux pathogènes (PAMP) peuvent stimuler les cellules immunitaires naturelles de type 1 en liant les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) sur leur membrane. Malgré le fait que les effets d'un grand nombre de préparations bactériennes sur les maladies cancéreuses aient été étudiées, elles ne sont pas utilisées en milieu clinique à cause de leurs effets secondaires toxiques. Toutefois une tolérance a pu être observée dans le cas des endotoxines. De ce point de vue, l'hypothèse selon laquelle les plantes pourraient aussi contenir des molécules similaires au motif moléculaire associé aux pathogènes (PAMP) sans effets secondaires toxiques est intéressante. Les immuno-modulateurs des plantes utilisés dans le traitement des patients souffrant de sarcome ne possèdent aucun effet secondaire et d'après les constatations des études précédentes il est possible de les combiner avec chaque type de traitement oncologique [15].

Étant donné que la lectine de gui et l'arabinoxylane ont démontré un effet synergique très important, la combinaison d'immuno-modulateurs de plantes standardisés variés contenant des structures similaires aux PAMP peut ouvrir de nouvelles perspectives dans le traitement des tumeurs.

Remerciements

Les auteurs remercient Madame Cornelia van den Bergh (pour ses contributions et son soutien à cette recherche).

Déclaration

Les auteurs déclarent ne se trouver aucunement en situation de conflit ou de concurrence d'intérêt en rapport avec le présent article.

Droit d'auteur : ©2015 Hajto T. Le présent article est disponible librement et diffusé selon les conditions de la Creative Commons Attribution License qui permet la reproduction, la distribution et l'utilisation dans tout médium pourvu qu'il soit fait mention de l'auteur et de la source.

Contact: ImunoBran Luxembourg et France, 67, rue Adolphe Fischer, L-1520 Luxembourg, GSM: 00352 621 707 719, e-mail: imuno@imunobran.lu