

Micro-immunothérapie et allergies



Introduction

Les allergies, en particulier la rhinite allergique et l'asthme, sont de plus en plus répandues dans les pays industrialisés. Aujourd'hui, **près de 30 % des Européens souffrent d'au moins une allergie dans leur vie**. L'allergie ou « hypersensibilité » est une **réaction inadéquate et excessive du système immunitaire** à certaines substances extérieures (allergènes) généralement considérées comme inoffensives. L'allergie peut devenir progressivement un réel problème pour le système immunitaire.

Principales étapes de la réaction allergique (figure 1)

- ① **Activation de la voie de signalisation Th2 et production d'IL-4 et d'IL-13** : lorsqu'un allergène pénètre dans l'organisme, il est pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et présenté aux lymphocytes T CD4+, qui se différencient alors en lymphocytes Th2 et libèrent des messagers immunitaires telles que les interleukines 4 et 13 (IL-4 et IL-13).
- ② **Production d'IgE par les lymphocytes B** : les IL-4 et IL-13 provoquent la synthèse d'IgE spécifique de l'allergène par les lymphocytes B.
- ③ **Dégranulation des mastocytes** : les IgE viennent ensuite se fixer sur des mastocytes qui vont, en présence des allergènes, libérer certains médiateurs inflammatoires comme l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes.
- ④ **Inflammation des muqueuses** : une inflammation des muqueuses est provoquée, l'un des principaux symptômes de la réaction allergique.
- ⑤ **Infiltration des éosinophiles** : la réaction inflammatoire se poursuit en présence de cellules éosinophiles, recrutées localement via les cytokines IL-5, IL-3 et GM-CSF, exprimées par les lymphocytes T.

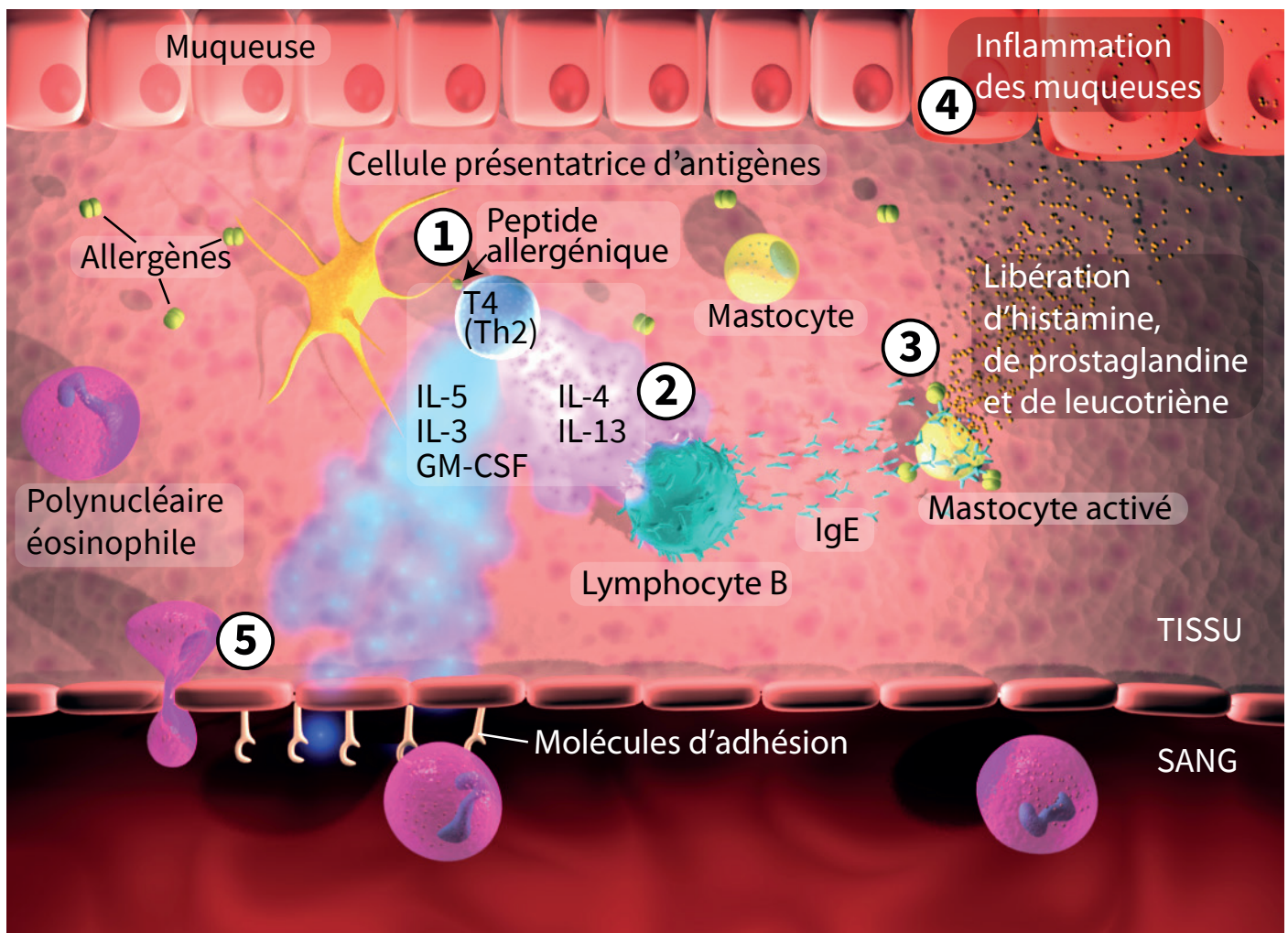


Figure 1 : Schéma simplifié de la réaction allergique

Facteurs de risque

- **Facteurs génétiques**
- **Changements environnementaux**
- **Mode de vie et habitudes alimentaires**
- **Polluants atmosphériques.** Par exemple la suie pourrait renforcer l'effet allergène des particules en suspension dans l'air¹.
- **Déséquilibre immunitaire dû à la réduction de la diversité dans le microbiote intestinal².**
- **Hygiène excessive et manque de contact avec les germes pendant l'enfance** pourraient contribuer au développement de maladies allergiques. Des études ont montré que les enfants qui grandissent dans des fermes sont moins susceptibles de développer des allergies et de l'asthme que les enfants qui grandissent dans des environnements urbains.
- **Stress d'origine psychologique** tels que la dépression ou l'anxiété³, les **infections** et/ou les **carences en micronutriments**, en particulier en vitamine D⁴.

Formule de micro-immunothérapie ALERG

En utilisant des substances messagères immunitaires à faible dose, la micro-immunothérapie (immunothérapie à faible dose) apporte un soutien important au système immunitaire à la fois dans la **prévention et le traitement des allergies**^{5,6}.

La formule de micro-immunothérapie **ALERG**, composée de cytokines et d'acides nucléiques spécifiques à faibles (LD) et ultra-faibles doses (ULD), atténue progressivement la réaction allergique en agissant à plusieurs étapes de la réaction allergique (figure 2).

- Elle rétablit l'équilibre entre les cellules Th1 pro-inflammatoires, les cellules Th2 pro-allergiques et les cellules Th3 régulatrices,
- elle diminue la production d'IgE,
- elle neutralise la dégranulation des mastocytes,
- elle réduit l'infiltration/recrutement des éosinophiles dans les tissus.

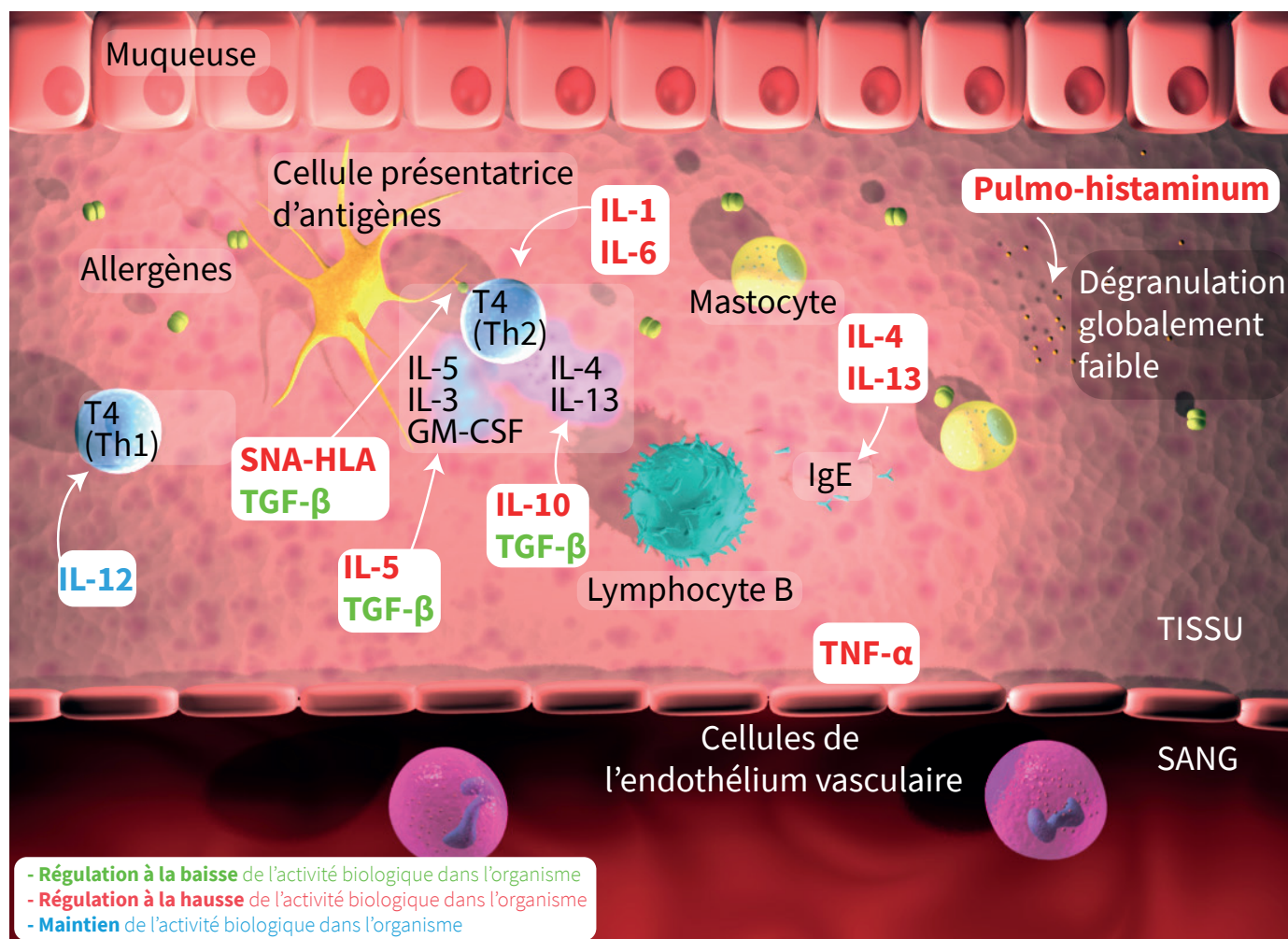


Figure 2 : Schéma simplifié du plan d'action de la micro-immunothérapie



Mécanismes d'action de la formule ALERG

L'action de la micro-immunothérapie est basée sur un phénomène biologique appelé « *hormèse* ». Ce phénomène décrit les mécanismes de défense de l'organisme devant une agression sur les cellules et comment les substances mises en jeu peuvent exercer des effets inverses selon la dose appliquée⁵. Par exemple, des substances comme l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 sont utilisées à ultra-faibles doses (ULD) pour exercer un effet régulateur. À l'inverse, le TGF- β (*transforming growth factor beta*), ayant un effet régulateur et favorisant la tolérance aux substances étrangères⁵, est utilisé en faible dose (LD) afin d'augmenter son action. L'action de l'IL-12 visant à moduler la dif-

férenciation des lymphocytes T de type Th1, quant à elle, est maintenue.

Les substances contenues dans la formule ALERG sont préparées selon une procédure spécifique appelée « *Serial Kinetic Process* » (SKP). Il s'agit d'un processus de dilution suivi d'une agitation verticale, répétée un nombre de fois précis. Selon un mode de préparation spécifique, les substances en LD et ULD ont des objectifs différents : **régulation à la baisse**, **maintien**, **régulation à la hausse** de leur activité biologique dans l'organisme.

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

IL-1	IL-1 à ultra-faibles doses (ULD) est destinée à réduire l'activité des lymphocytes B et T, la sécrétion de protéines de la phase aiguë de l'inflammation, ainsi que la production d'IL-6 par les cellules Th2.
IL-4	L'utilisation de l'IL-4 à ultra-faibles doses (ULD) permet de réduire la différenciation des cellules Th2 et la production d'IgE.
IL-5	L'activité de l'IL-5 est régulée à la baisse, en utilisant cette même substance à ultra-faibles doses (ULD), pour ralentir l'activation et la prolifération des éosinophiles.
IL-6	L'utilisation de l'IL-6, combinée à l'IL-1 à ultra-faibles doses (ULD), vise à inhiber la réaction inflammatoire médiée par les cellules Th2.
IL-10	L'IL-10 est utilisée à ultra-faibles doses (ULD) pour contrecarrer l'effet stimulant de l'IL-4.
IL-13	L'utilisation de l'IL-13 à ultra-faibles doses (ULD) vise à réduire l'expression des molécules HLA de classe II sur les macrophages. De plus, en diminuant la production d'IgE, elle atténue la réaction immunitaire excessive.
TNF-α	Le TNF- α , en combinaison avec l'IL-1 à ultra-faibles doses (ULD), a pour objectif de diminuer le recrutement des éosinophiles dans les muqueuses des voies respiratoires supérieures et bronchiques.

Maintien de l'activité biologique dans l'organisme

IL-12	L'utilisation de l'IL-12 à ultra-faibles doses (ULD) vise à moduler la différenciation des lymphocytes T de type Th1. Elle a également pour objectif de compenser l'effet antagoniste de l'IL-4 et de l'IL-10 sur l'IL-12, et à réduire la détérioration probable des muqueuses dans la zone broncho-pulmonaire.
--------------	--

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

TGF-β	L'activité du TGF- β est augmentée grâce à l'utilisation de faibles doses (LD), ce qui permet d'inhiber l'expression et la production de cytokines ainsi que des molécules HLA de classe II.
-------------------------------	--

Efficacité de la formule ALERG

Étude in vivo

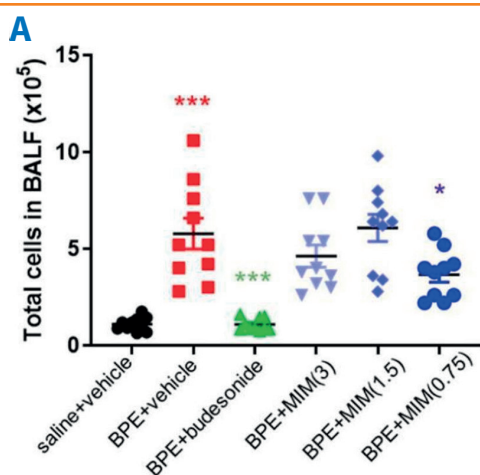
Une étude publiée en 2020⁵ dans la revue scientifique « *Dose Response* » montre l'efficacité du médicament de micro-immunothérapie 2LALERG® dans un modèle animal d'inflammation allergique induite par un extrait de pollen de bouleau et médiée par les IgE. Une réduction significative des niveaux de divers paramètres, qui sont normalement augmentés en cas d'allergies, a été observée dans le groupe traité par micro-immunothérapie par rapport au groupe contrôle (figure 3) :

Les taux d'IL-4 dans le BALF (liquide de lavage broncho-alvéolaire) et dans le sérum tendent à être plus faibles dans le groupe traité avec le 2LALERG® en comparaison

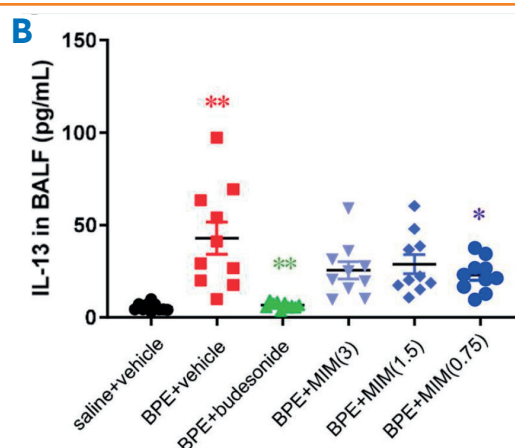
avec le groupe contrôle (placebo), mais aucune différence significative n'a été constatée. Cependant, le nombre d'éosinophiles dans le BALF a également tendance à être moins important dans le groupe traité que dans le groupe contrôle, de manière presque significative.

Le médicament 2LALERG® réduirait donc l'inflammation locale et systémique, chez un modèle murin d'inflammation induite par le pollen et médiée par les IgE. Cependant, il est indispensable de mener d'autres recherches pour valider ces résultats.

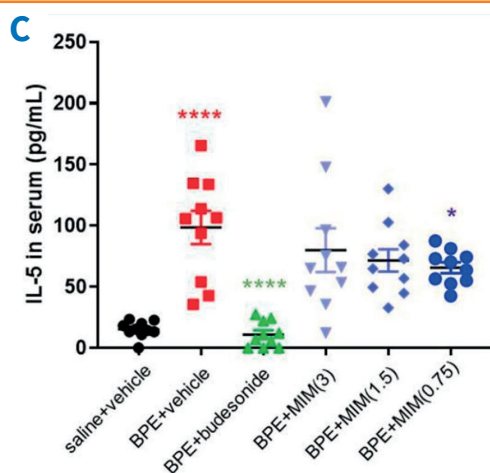
Figure 3 : effet de la micro-immunothérapie sur le nombre de cellules infiltrant le BALF (A), la sécrétion d'IL-13 dans le BALF (B) ainsi que d'IL-5 (C) et d'IgE (D) dans le sérum chez un modèle murin d'inflammation induite par le pollen et médiée par les IgE.⁵



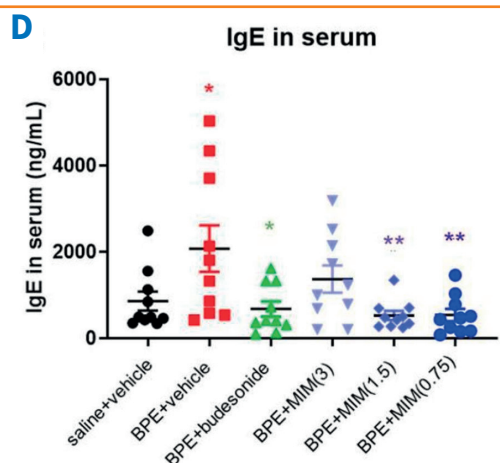
↓ Réduction significative du nombre total de cellules dans le BALF à 0,75 mg/souris (11mM)



↓ Réduction significative des niveaux d'IL-13 dans le BALF à 0,75mg/souris (11mM) par rapport au BPE + placebo.



↓ Réduction significative des niveaux d'IL-5 dans le sérum à 0,75mg/souris (11mM) par rapport au BPE + placebo.



↓ Réduction significative des niveaux d'IgE dans le sérum à 0,75mg/souris (11mM) par rapport au BPE + placebo.

■ Solution saline + placebo (vehicle)
■ Extrait de pollen de bouleau (BPE) + placebo

■ BPE + Budésonide (contrôle positif)
■ BPE + traitement par micro-immunothérapie (formule ALERG) à différentes concentrations

Étude clinique

Une étude en double aveugle contre placebo⁶ menée auprès de 41 patients (âgés de 6 à 41 ans) pendant la saison pollinique de juin 2004 a révélé que la prise du 2LALERG® entraînait non seulement une diminution significative ($p=0,002$ /analyse longitudinale) de l'utilisation des médicaments antiallergiques de secours (antihistaminiques locaux ou oraux, corticostéroïdes locaux ou gouttes oculaires), mais aussi une amélioration significative du score global des symptômes et des médicaments ($p=0,017$ /analyse longitudinale).

La prise du 2LALERG® a également entraîné une diminution de 20 % ($p<0,0001$ /Test exact de Fisher) du nombre de jours pendant lesquels les patients devaient prendre leur traitement habituel par rapport au groupe témoin traité avec un placebo. De plus, aucun effet secondaire n'a été signalé par les patients tout au long de l'étude. Cette étude démontre donc l'efficacité mais aussi l'innocuité de la micro-immunothérapie dans le traitement des allergies saisonnières. Néanmoins, des études à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer ces données.

Approche diagnostique

Pour traiter mais aussi prévenir les allergies, il est essentiel de se pencher sur leurs causes et non pas seulement sur leurs symptômes.

Anamnèse approfondie : elle permet de déterminer le mode de vie, les habitudes alimentaires et les facteurs de risque pouvant potentiellement mener à une inflammation chronique de l'intestin et par conséquent, à une allergie, car c'est là que se situe une grande partie du système immunitaire. D'autres facteurs, tels que l'environnement, la toxicité des métaux lourds ou les infections chroniques systémiques ou localisées (par exemple, les foyers dentaires) sont également intéressants à prendre en compte.

Analyses biologiques : en plus du bilan allergique classique, certaines analyses biologiques se sont révélées intéressantes pour identifier les causes des allergies chroniques. Le typage lymphocytaire et le profil protéique, par exemple, peuvent être utilisés pour analyser le statut immunitaire. L'interprétation de ces tests peut fournir des informations précieuses pour confirmer les étapes diagnostiques et thérapeutiques supplémentaires, souvent nécessaires dans le traitement des affections chroniques.

- Tests virologiques,
- numération formule sanguine (NFS),

- test de la vitamine D et test d'intolérance alimentaire,
- typage lymphocytaire, profil protéique,
- analyse des selles.

Prévention et traitement des allergies

La formule de micro-immunothérapie ALERG peut être utilisée chez les patients souffrant de rhinite allergique (pollinose), d'asthme et d'eczéma, **toutes les affections caractérisées par une réaction allergique médiée par les IgE. La formule ALERG n'est pas conçue pour traiter les intolérances alimentaires.**

En prévention des allergies saisonnières, **la formule ALERG** doit être prise 2 mois avant le début (1 gélule/jour) et poursuivie jusqu'à la fin de la saison.

En cas d'épisodes allergiques aigus, il est recommandé de prendre 3 à 4 gélules réparties tout au long de la journée, selon l'intensité des symptômes. À mesure que les symptômes disparaissent, la posologie peut être réduite à 2 gélules/jour jusqu'à l'amélioration de l'état du patient. Par la suite et en traitement de fond, 1 gélule/jour doit être maintenue jusqu'à la fin de la saison.

Il est important de rappeler que **certains virus peuvent également déclencher ou aggraver les allergies**, comme le virus respiratoire syncytial (VRS), certains herpèsvirus tels que le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou le cytomégalo-virus (CMV). Après confirmation des tests sérologiques, **les formules de micro-immunothérapie EBV ou CMV** peuvent être intégrées au plan de traitement.

Enfin, **le stress psychologique** étant un facteur de risque de développement des allergies, **la formule de micro-immunothérapie MISEN** peut également améliorer l'efficacité du traitement. Elle est conçue pour réguler l'axe psycho-neuro-immunitaire.

Conclusion

Les allergies représentent des réactions complexes et pluridimensionnelles du système immunitaire, impliquant divers types de cellules immunitaires et médiateurs.

La micro-immunothérapie constitue une approche thérapeutique **efficace et sûre** pour traiter les allergies saisonnières et d'autres réactions allergiques médiées par les IgE. En effet, **elle intervient à plusieurs niveaux de la réaction allergique**, permettant de **réduire le système immunitaire** pour qu'il puisse apprendre à répondre de manière adéquate aux allergènes.

Posologie* - Formule de micro-immunothérapie ALERG

Patients souffrant de rhinite allergique (pollinose), d'asthme et d'eczéma ou **toute réaction allergique médiée par les IgE**. La formule ALERG **n'est pas recommandée pour traiter les intolérances alimentaires**.

1
gélule / jour



Prévention des allergies saisonnières

2 mois avant l'apparition des allergènes et pendant toute la saison des pollens.

3-4
gélules / jour



Crise d'allergie aiguë

jusqu'à l'amélioration des symptômes, puis réduire la dose à 2 gélules / jour.

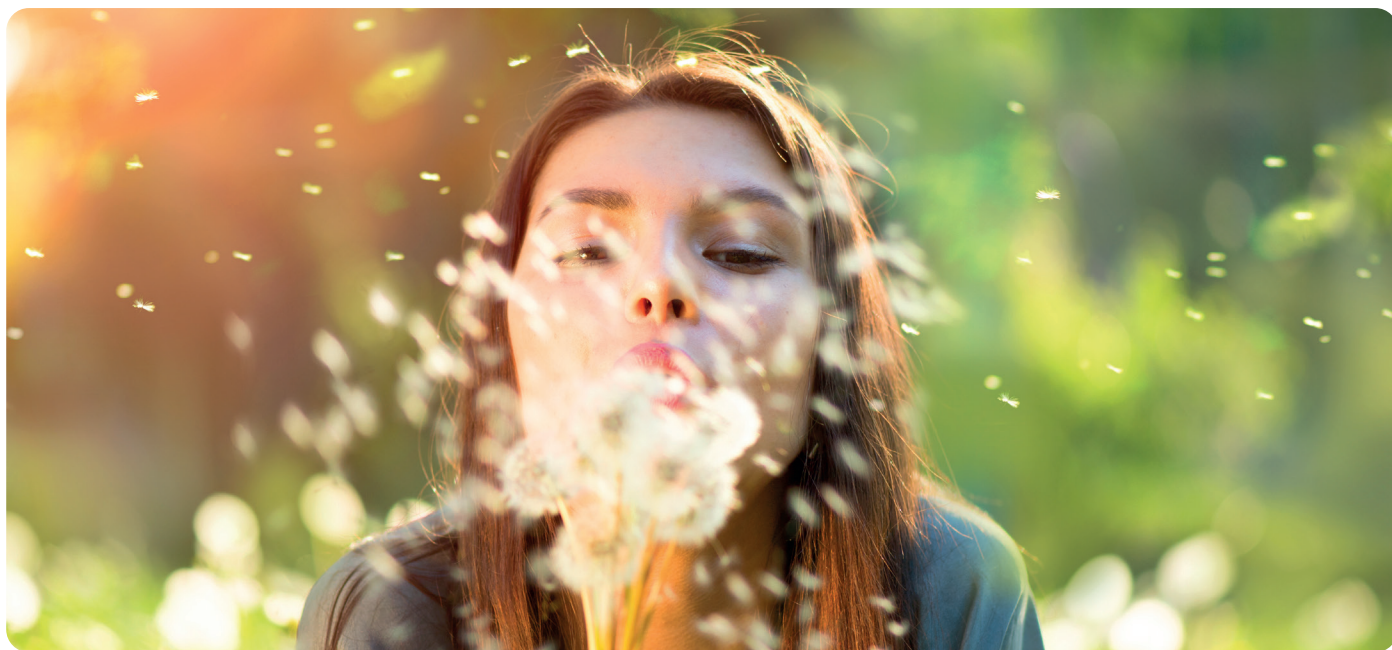
1
gélule / jour



Traitement de fond

jusqu'à la fin de la saison

**selon l'expérience clinique des médecins des différentes associations internationales de micro-immunothérapie (IFMi, AEMI, MeGeMIT)*



Bibliographie

1. Takano H, Inoue KI. Environmental pollution and allergies. J Toxicol Pathol. 2017;30(3):193-199.
2. Riiser A. The human microbiome, asthma, and allergy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2015;11:35.
3. Harter K, Hammel G, Krabiell L, Linkohr B, Peters A, Schwettmann L, Ring J, Johar H, Ladwig KH, Traidl-Hoffmann C. Different Psychosocial Factors Are Associated with Seasonal and Perennial Allergies in Adults: Cross-Sectional Results of the KORA FF4 Study. Int Arch Allergy Immunol. 2019;179(4):262-272.
4. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it?. Clin Exp Allergy. 2015;45(1):114-125.
5. Floris I, Chenuet P, Togbe D, Volteau C, Lejeune B. Potential Role of the Micro-Immunotherapy Medicine 2LALERG in the Treatment of Pollen-Induced Allergic Inflammation. Dose Response. 2020;18(1):1559325820914092.
6. Van der Brempt X, Cumps J, Capieux E. Efficacité clinique du 2L®ALERG, un nouveau traitement de type immunomodulateur par voie sublinguale dans le rhume des foins : une étude en double insu contre placebo. Rev Fr Allergol. 2011;51(4):430-436.



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 :

