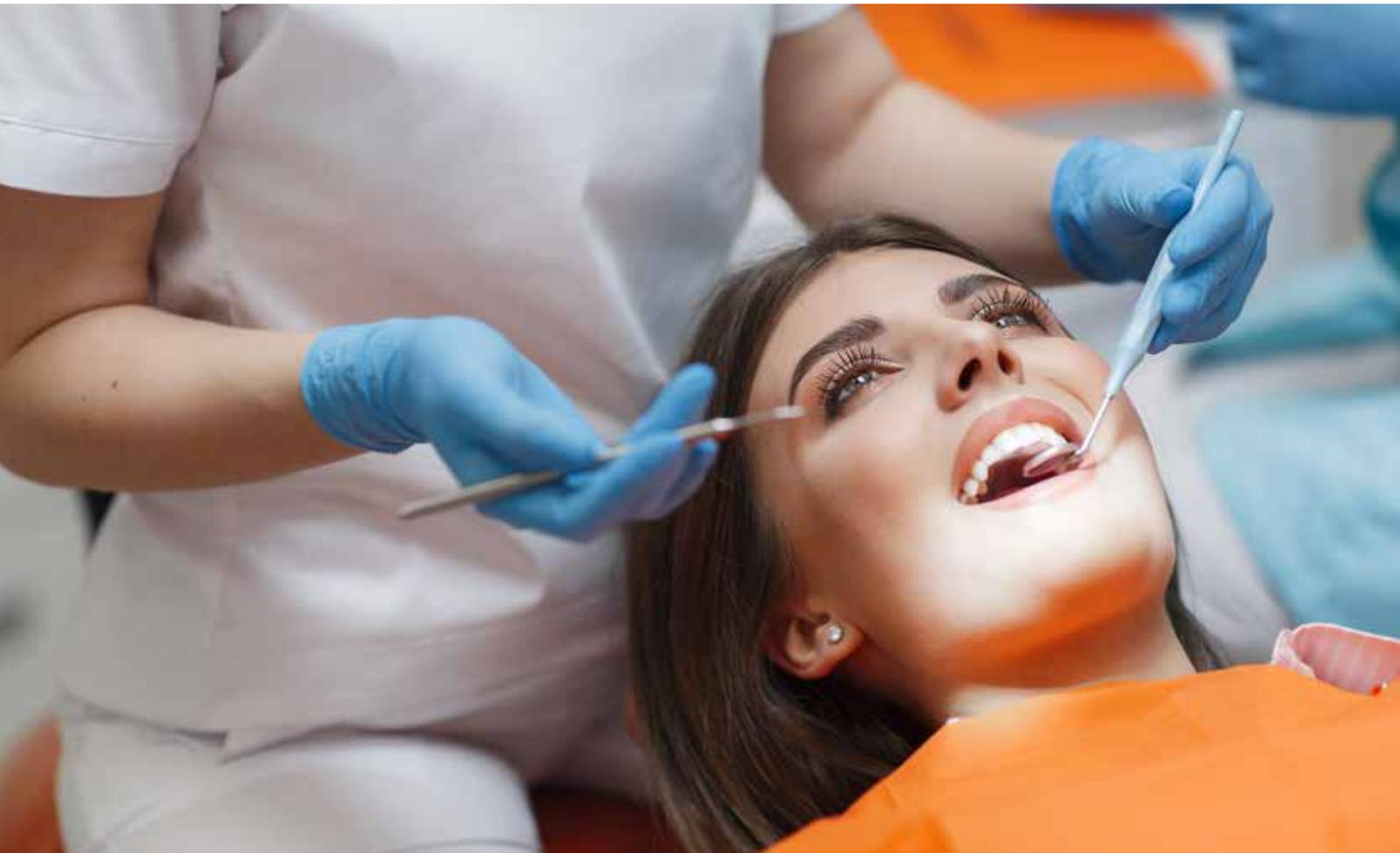


# Micro-immunothérapie et odontologie



**Document strictement réservé aux professionnels de santé.**  
Élaboré à partir de l'expérience clinique des médecins des différentes associations  
internationales de micro-immunothérapie (IFMi, AEMI, MeGeMIT)

## Introduction

La **cavité buccale** constitue à la fois **une porte d'entrée mais aussi une barrière** pour notre organisme. Elle est confrontée quotidiennement aux éléments de l'environnement et aux particules de l'alimentation, qui vont à leur tour jouer **un rôle important dans la régulation du système immunitaire et sur sa fonction de tolérance**. Cette influence au niveau systémique révèle aussi **le lien entre certaines maladies** dermatologiques, inflammatoires, infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes et **les altérations bucco-dentaires**.

La **stratégie thérapeutique en odontologie** doit ainsi devenir **une approche globale du patient**, tenant compte **des facteurs locaux impliqués** dans le développement des maladies dentaires mais aussi des **facteurs systémiques**. La **sensibilisation aux facteurs de risque communs aux affections de la sphère bucco-dentale et à d'autres maladies chroniques ainsi que la valorisation de la santé buccale**, vont également être importants dans la prise en charge du patient.

Certains de ces **facteurs peuvent être facilement repérés** (pathologies chroniques connues et traitées, prise de certains médicaments, tabagisme, etc.) mais **d'autres peuvent être plus difficiles à évaluer** (carences alimentaires, intoxications diverses dont les perturbateurs endocriniens, stress, etc.). Les nouvelles classifications donnent de plus en plus d'importance aux associations systémiques et soulignent l'apparition de **nouvelles maladies dentaires non induites par le biofilm buccal**. Parmi ces dernières on retrouve par exemple des maladies génétiques, des infections à distance (bactériennes, virales ou fongiques) avec des répercussions au niveau de la bouche, des maladies auto-immunes, des déficiences immunitaires associées au VIH ou autres leucopénies, le diabète, etc.

Pour conserver ou retrouver sur le long terme un état de santé bucco-dentaire satisfaisant, il est donc nécessaire de prendre en compte ces différents facteurs **sans oublier d'impliquer aussi le patient dans le traitement**. En effet, **l'hygiène de vie** comme la gestion des émotions a un rapport extrêmement important avec la santé buccale. C'est pourquoi, parallèlement aux mesures correctrices que l'on peut mettre en place en tant que dentiste, **la réussite du traitement dépendra aussi de la motivation du patient à suivre les recommandations du praticien en matière d'hygiène bucco-dentaire** (ex : arrêt du tabac, alimentation, etc.). Il est important de connaître le motif de consultation du patient (mauvaise haleine, douleurs,

dents mobiles, préjudice esthétique, etc.) pour orienter le plan de traitement et augmenter l'observance thérapeutique.

## Améliorer l'efficacité du système immunitaire pour une meilleure prise en charge en odontologie

### Intérêt de la micro-immunothérapie

Dans ce contexte, **la micro-immunothérapie trouve naturellement sa place** dans le traitement mis en place par le spécialiste et vient rejoindre les modalités thérapeutiques habituelles du dentiste. Elle peut également être un traitement complémentaire intéressant à prendre en compte dans le domaine de l'odontologie. En effet, il s'agit d'un traitement conçu pour **corriger les déséquilibres de la réponse immunitaire et rétablir son fonctionnement**. En modulant l'immunité, elle **cible la source de la pathologie sans se limiter au traitement des symptômes**. Contrairement à d'autres immunothérapies, elle agit dans une **perspective de régulation et utilise des molécules de signalisation à très faibles doses** comme principes actifs. Elle vise ainsi à garantir **l'innocuité du traitement et à respecter le fonctionnement naturel du système immunitaire**. Elle s'intègre parfaitement dans une démarche médicale intégrative aussi bien en **traitement préventif que curatif**.

#### Champs d'application



Inflammation gingivale



Maladies parodontales



Consolidation osseuse



Caries récurrentes

#### Avantages de la micro-immunothérapie



Adaptée à tous les types de patients



Facile à prendre



Bien tolérée



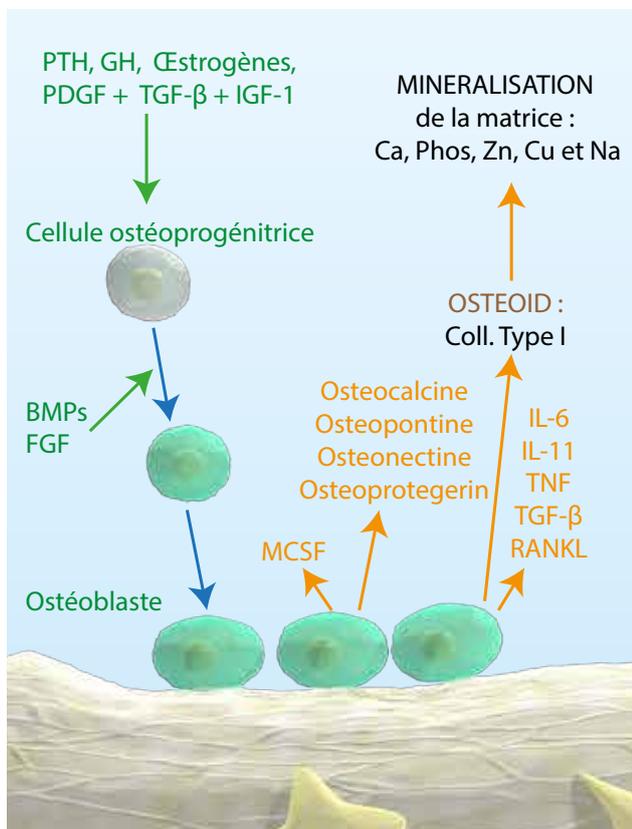
Compatible avec d'autres traitements

## Focus sur la formule de micro-immunothérapie OSTEO-N

Le remodelage osseux est un processus qui se caractérise par un équilibre entre la destruction osseuse par les ostéoclastes et la production osseuse par les ostéoblastes.

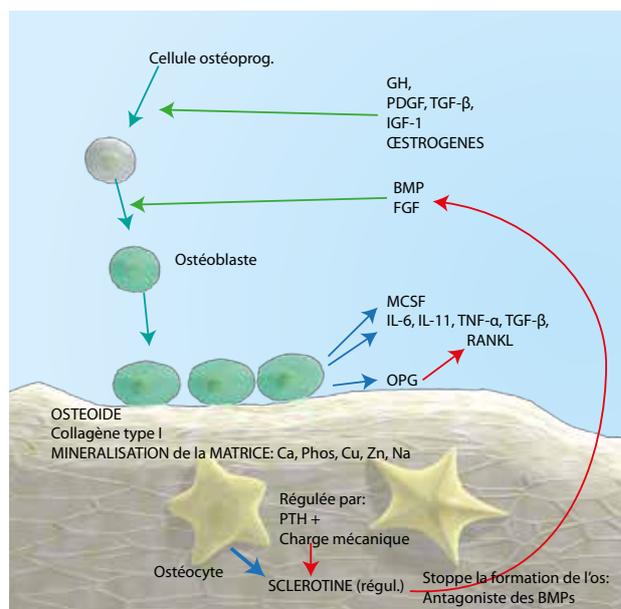
Dans la phase de destruction de l'os, les monocytes macrophages se transforment par le biais de certaines cytokines pro-inflammatoires, telles que le MCSF ou l'IL-6, en ostéoclastes.

Un des objectifs de la formule OSTEO-N est d'agir sur ces médiateurs inflammatoires pour freiner la prolifération des ostéoclastes et ralentir ainsi le processus de destruction osseuse.



Dans la phase de production osseuse, les cellules ostéoprogénitrices se transforment en ostéoblastes par l'action des médiateurs tels que GH, PDGF, TGF $\beta$ , IGF-1 et les œstrogènes. Ces cellules vont alors s'établir dans les zones osseuses détruites par les ostéoclastes et produire du tissu ostéoïde, constitué principalement de collagène de type I, pour favoriser la régénération de l'os.

Un des autres objectifs de la formule OSTEO-N vise à stimuler l'action de médiateurs tels que l'IGF-1, le TGF $\beta$  ou les BMP-2 et BMP-4, impliqués dans la différenciation des ostéoblastes et dans la minéralisation de la matrice collagène pour favoriser la reconstruction osseuse.



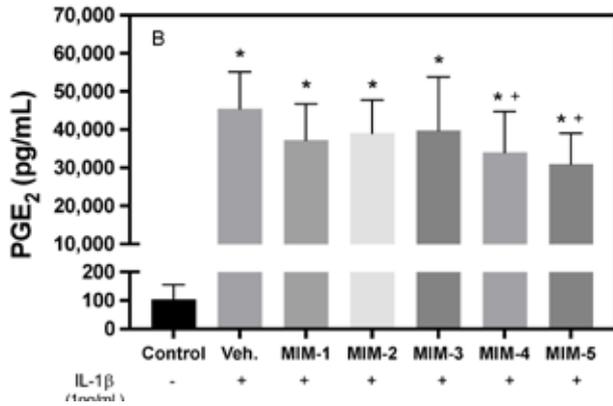
## Efficacité de la formule OSTEO-N

### Étude *in vitro*

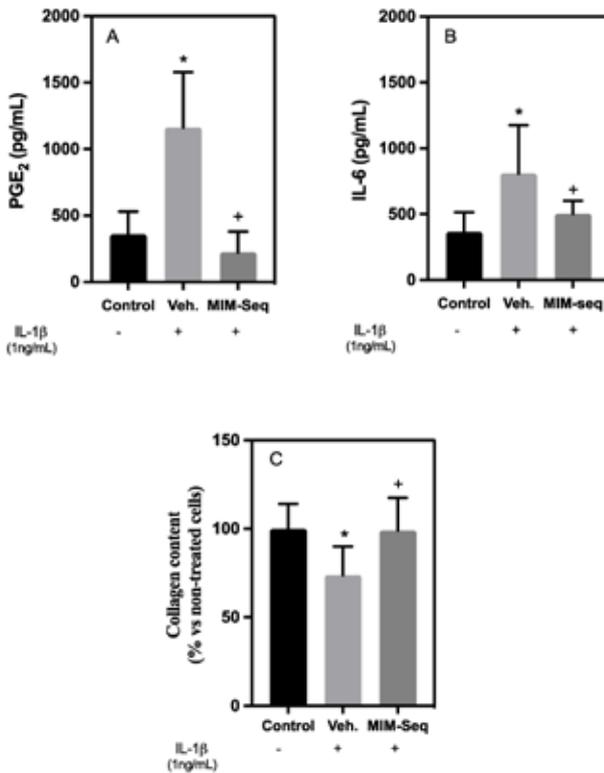
En 2023, une étude a été publiée dans l'« *International Journal of Molecular Sciences* » sur l'action d'un médicament de micro-immunothérapie séquentielle correspondant à la formule OSTEO-N (MIM-seq) et de ses différentes gélules (MIM-1 à MIM-5) dans deux modèles *in vitro* de parodontite. Parmi les éléments analysés, figuraient les niveaux de divers médiateurs inflammatoires, la déposition de collagène et la biocompatibilité.

Dans cette étude, la formule OSTEO-N augmente le dépôt de collagène dans des fibroblastes gingivaux humains mais aussi dans un modèle gingival 3D en conditions inflammatoires.

Dans le premier modèle expérimental, utilisant des fibroblastes gingivaux humains exposés à des conditions inflammatoires induites par l'IL-1 $\beta$ , tant le MIM-5 (contenant du TGF- $\beta$  à faible dose) que le MIM-4 (contenant de l'IL-1 et du TNF- $\alpha$  à très faible dose) ont permis de réduire significativement les niveaux du médiateur pro-inflammatoire PGE2 (Figure 1). De plus, un traitement prolongé avec la séquence complète du médicament a révélé des effets anti-inflammatoires marqués, se traduisant par une diminution significative de la sécrétion de PGE2 et d'IL-6 (Figure 2 – A, B). Ce traitement a également permis de restaurer la production de collagène (Figure 2 - C).



**Figure 1 :** Effets de chacune des 5 gélules (MIM-1 à MIM-5) composant la séquence du MIM-seq (formule OSTEO-N) après 3 jours de traitement sur des fibroblastes gingivaux humains exposés à des conditions inflammatoires induites par l'IL-1 $\beta$ . Les données représentent la moyenne  $\pm$  SEM de six répliques d'échantillon ( $n = 6$ ) pour chaque groupe. Les analyses ont été comparées par ANOVA avec le test LSD en post hoc. + : cellules traitées avec IL-1 $\beta$ , - : cellules non traitées avec IL-1 $\beta$ . Les différences statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) sont indiquées par \* (par rapport au contrôle) et par + (par rapport au contrôle véhiculaire/inflammatoire).



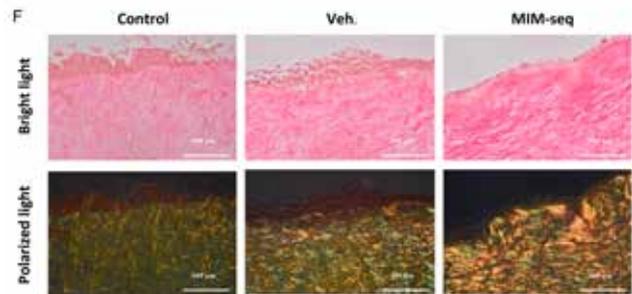
**Figure 2 :** Effets du MIM-seq (formule OSTEO-N) après 24 jours de traitement sur des fibroblastes gingivaux humains exposés à des conditions inflammatoires induites par l'IL-1 $\beta$ . L'inflammation a été évaluée par :

- A. La libération de PGE<sub>2</sub>.
- B. La libération d'IL-6 dans le milieu de culture du modèle GTE (équivalent tissulaire gingival).
- C. La déposition de collagène par les cellules bGF.

Les données représentent la moyenne  $\pm$  SEM de six répliques d'échantillon ( $n = 6$ ) pour chaque groupe. Les résultats des analyses A et C ont été comparés par ANOVA avec test LSD en post hoc, tandis que les analyses B ont été comparées à l'aide du test de Kruskal-Wallis. + : cellules traitées avec IL-1 $\beta$ , - : cellules non traitées avec IL-1 $\beta$ . Les différences statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) sont indiquées par \* (par rapport au contrôle) et par + (par rapport au contrôle véhiculaire).

L'effet du médicament a également été examiné dans un deuxième modèle de culture tridimensionnelle du tissu gingival humain (GTE ou 3D Gingival Tissue Equivalent), dans les mêmes conditions inflammatoires induites par IL-1 $\beta$ . Dans ce contexte, **le médicament a favorisé une augmentation notable du contenu en collagène** (Figure 3). Il est composé, entre autres, de la BMP-4 à faible dose, dont les effets bénéfiques sur le métabolisme du collagène avaient été démontrés dans une étude publiée en 2021 (cf. résumé ci-après). **Une augmentation des niveaux de collagène pourrait s'avérer bénéfique**, car elle favorise la régénération du tissu gingival et améliore la fonction ainsi que la stabilité des dents affectées.

En outre, **une bonne biocompatibilité du traitement a été démontrée** dans l'ensemble des modèles cellulaires testés.



**Figure 3 :** Effets du MIM-seq (formule OSTEO-N) après 10 jours de traitement dans le modèle de culture 3D GTE soumis à une inflammation induite par l'IL-1 $\beta$ . Images représentatives de la coloration au Sirius Red F3BA pour la détection du collagène. Les fibres de collagène épaisses apparaissent en jaune vif ou orange sous microscope à lumière polarisée, tandis que les fibres plus fines, y compris les fibres réticulées, apparaissent en vert. L'échelle est indiquée sur les images.

Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour comprendre plus précisément son mécanisme d'action, ces résultats suggèrent que la **formule OSTEO-N** pourrait constituer une approche prometteuse pour le traitement de la parodontite.

Ferrà-Cañellas MDM, Munar-Bestard M, Floris I, Ramis JM, Monjo M, Garcia-Sureda L. A Sequential Micro-Immunotherapy Medicine Increases Collagen Deposition in Human Gingival Fibroblasts and in an Engineered 3D Gingival Model under Inflammatory Conditions. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10484.



### Effets de certains médiateurs immunitaires utilisés dans les formules de micro-immunothérapie

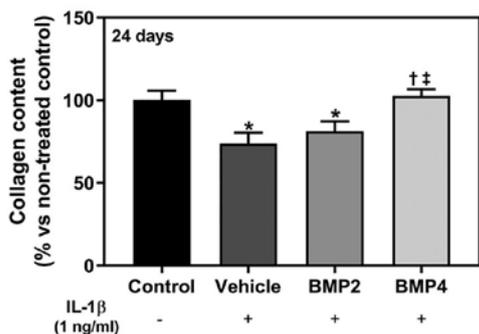
Certaines *low doses* (LD) et *ultra-low doses* (ULD) de médiateurs immunitaires utilisés dans les formules de micro-immunothérapie seraient bénéfiques dans le domaine de l'odontologie car ils pourraient permettre d'améliorer le traitement de troubles bucco-dentaires comme la parodontite ou l'ostéonécrose graisseuse-dégénérative de la mâchoire (FDOJ).

Vous trouverez ci-après les résultats observés dans différentes études.

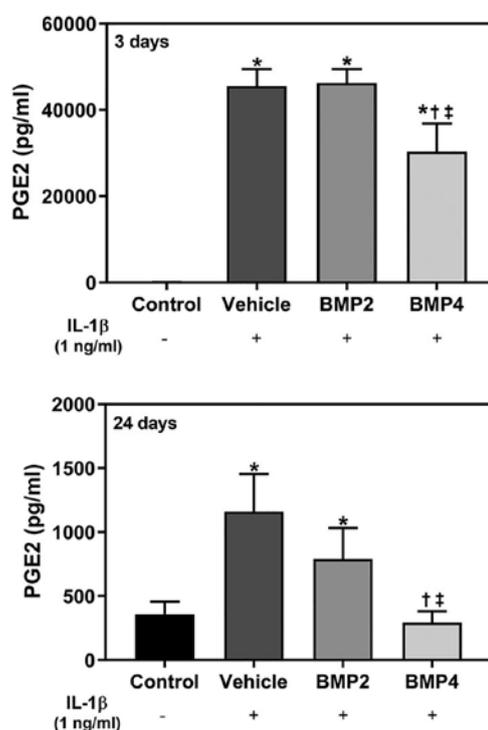
#### 1 Effets de la BMP-4 en *low dose* (LD) dans 2 modèles *in vitro* de cicatrisation/régénération de plaies parodontales

##### ► Propriétés anti-inflammatoires et dépôt de collagène

Le traitement de micro-immunothérapie utilisant la protéine morphogénétique osseuse 4 (BMP-4) en *low dose* révèle des propriétés anti-inflammatoires et un effet régénérateur sur le métabolisme du collagène des fibroblastes gingivaux humains (Figures 4 et 5).



**Figure 4 :** Mesure du dépôt de collagène sur un modèle 2D de fibroblastes gingivaux primaires humains (hGF) cultivés *in vitro*. L'IL-1β est utilisée pour induire la réponse inflammatoire, imitant ainsi les voies inflammatoires activées lors d'une infection orale spécifique à la parodontite. Le dépôt de collagène est mesuré après 24 jours de traitement avec placebo (vehicule), BMP2 5CH ou BMP4 5CH. Les données représentent les moyennes ± SEM de six répliques d'échantillon (n = 6) pour chaque groupe. Les résultats ont été comparés par ANOVA et la Plus Petite Différence Significative (LSD) post hoc. Les différences statistiquement significatives ont été considérées pour P < 0,05 et représentées par \* par rapport au contrôle, † par rapport au placebo et ‡ par rapport à la LD BMP2.

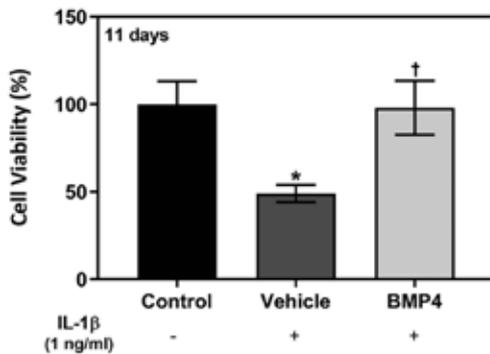


**Figure 5 :** Libération de prostaglandine E2 (PGE2) par les hGF après 3 jours (en haut) et 24 jours (en bas) de traitement. Les niveaux en pg/ml de PGE2, médiateur produit par le métabolisme de l'acide arachidonique via la voie de la cyclooxygénase, sont mesurés après utilisation de placebo (vehicule), BMP2 5CH ou BMP4 5CH, sous l'induction de la réponse inflammatoire. Les données représentent la moyenne ± SEM de six répliques d'échantillon (n = 6) pour chaque groupe. Les résultats ont été comparés par le test de Kruskal-Wallis. Les différences statistiquement significatives ont été considérées pour P < 0,05 et représentées par \* par rapport au contrôle, † par rapport au placebo et ‡ par rapport à la LD BMP2.

## ► Récupération de la viabilité tissulaire

L'étude, publiée dans le *Journal of Periodontology* souligne également une amélioration de la viabilité du tissu d'un modèle de culture 3D du tissu gingival dans des conditions inflammatoires (Figure 6).

L'étude conclut que **l'utilisation du traitement de micro-immunothérapie BMP4 en low dose constitue une approche thérapeutique intéressante pour prévenir la récurrence de la maladie parodontale et comme soutien dans le traitement de la parodontite.**



**Figure 6 :** Mesure de la viabilité tissulaire via le test MTT. Effet du traitement après 11 jours sur un modèle de culture 3D du tissu gingival - GTE (3D Gingival Tissue Equivalent). Les données représentent les moyennes  $\pm$  SEM de deux répliques d'échantillon ( $n = 2$ ) pour chaque groupe. Les résultats ont été comparés par ANOVA et la Plus Petite Différence Significative (LSD) post hoc. Les différences statistiquement significatives ont été considérées pour  $P < 0,05$  et représentées par \* par rapport au contrôle, et † par rapport au véhicule.

Ferrà-Cañellas M del M, Munar-Bestard M, Garcia-Sureda L, Lejeune B, Ramis JM, Monjo M. BMP4 micro-immunotherapy increases collagen deposition and reduces PGE2 release in human gingival fibroblasts and increases tissue viability of engineered 3D gingiva under inflammatory conditions. *J Periodontol*. January 2021:1-12.



## ② Modulation de la voie inflammatoire par l'utilisation de RANTES en ultra-low dose (ULD)

Les régions (cavitations) affectées par une ostéonécrose graisseuse-dégénérative de la mâchoire (de l'anglais *fatty-degenerative osteolysis jawbone* ou FDOJ) peuvent être distinguées par la surexpression de médiateurs inflammatoires, parmi lesquels RANTES (R/C). R/C est une

cytokine qui est aussi surexprimée dans plusieurs maladies immunitaires systémiques.

Un suivi de 46 patients souffrant de maladie systémique à médiation immunitaire et ayant subi une chirurgie dentaire sur les zones affectées par une FDOJ a été réalisé afin d'analyser si la chirurgie pouvait être améliorée en modulant la voie inflammatoire par un apport post-chirurgie de R/C en *ultra-low dose*. Les taux sériques de R/C ont été mesurés lors de la première visite (V0) avant la chirurgie, et lors de la deuxième visite (V1) après la chirurgie.

Les chercheurs ont observé qu'un seuil fixé à 40ng/ml à V0 semblait **prédire l'efficacité de la chirurgie/du traitement dentaire** ( $p=0,0013$ ,  $n=26$ ) et que le sexe pouvait influencer les taux de R/C et la réactivité du patient.

Floris, I., J. Lechner, and B. Lejeune. "Follow-up of patients with systemic immunological diseases undergoing fatty-degenerative osteolysis of the jawbone surgery and treated with RANTES 27CH." *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 32.1 (2018): 37-45.



## 3. Effets de l'IL-1 et du TNF-α utilisés en ultra-low dose (ULD) dans 2 modèles in vitro d'inflammation

Une autre étude récemment publiée dans la revue *Dose-Response* confirme les effets **anti-inflammatoires de médiateurs comme l'IL-1 et le TNF-α** lorsque ceux-ci sont administrés en *ultra-low dose*<sup>1</sup>. L'étude, réalisée *in vitro* sur deux modèles cellulaires d'inflammation (des monocytes humains primaires stimulés par LPS et la lignée cellulaire THP-1 différenciée avec du phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)), corrobore les résultats déjà observés *in vitro* en 2018 sur le même modèle cellulaire de monocytes primaires humains<sup>2</sup>.

1. Floris I, Rose T, Rojas JAC, Appel K, Roesch C, Lejeune B. Pro-Inflammatory Cytokines at Ultra-Low Dose Exert Anti-Inflammatory Effect In Vitro: A Possible Mode of Action Involving Sub-Micron Particles? *Dose-Response*. 2020;18(4):155932582096172.



2. Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B. 2LARTH®, a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF-α and IL-1β secretion. *J Inflamm Res*. 2018 Oct 29;11:397-405.



## L'essentiel des formules de micro-immunothérapie en pratique dentaire\*

\*Cette liste est établie selon l'expérience clinique des médecins des différentes associations internationales de micro-immunothérapie (IFMI, AEMI, MeGeMIT). Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive. La posologie pourra être adaptée en fonction de la clinique et des analyses biologiques du patient.

### GINGIVITE

**Formule INFLAM**  
1  jour → 1 à 2 mois.

### PARODONTITE

Perte osseuse

**Formule OSTEO-N**  
1  jour → 3 à 6 mois.

Inflammation systémique

**Formule INFLAM**  
1  jour, 1 à 2 mois avant la formule OSTEO-N.

Inflammation de la mâchoire

**Formule ARTH**  
1  jour → 2 à 3 mois en association avec la formule OSTEO-N.

### CARIES RÉCIDIVANTES / DÉMINÉRALISATION

**Formules BMP2 et BMP4**  
1  jour → 3 à 4 mois en alternant les 2 formules.

### PERTE OSSEUSE

Mobilité dentaire

**Formule OSTEO-N**  
1  jour → 3 à 5 mois.

Ostéoporose

**Formule OSTEO-N**  
1  jour → 5 à 9 mois.

Fracture/fêlure

**Formule OSTEO-N**  
1  jour → 1 à 3 mois.

### INFECTIONS / RÉACTIVATIONS VIRALES

**Formule antivirale spécifique (HERP, PAPI, ZONA, etc.)**  
Selon la clinique et les analyses biologiques.

### ÉTAT DE STRESS

**Formule MISEN**  
1  jour → 3 à 6 mois.



**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](http://www.microimmuno.fr)

Suivez-nous sur :

