

# Micro-immunothérapie

L'immunothérapie de la pratique  
clinique quotidienne



# Sommaire

## 1. Introduction

## 2. Le système immunitaire, pilier d'une approche intégrative

2.1  Le système immunitaire, « gardien » de la santé

2.2  Immunomodulation avec la micro-immunothérapie

## 3. La micro-immunothérapie

3.1  Des substances immunomodulatrices

3.2  Des *low doses*

## 4. Spécificités des formules de micro-immunothérapie

4.1  Une action systémique, avec des objectifs multiples

4.2  Une information séquentielle

4.3  Une administration par voie sublinguale

4.4  Des acides nucléiques

## 5. Champs d'application

## 6. Résumé

## Bibliographie



## 1. Introduction

Le bon fonctionnement du système immunitaire est essentiel pour notre santé. L'immunité agit comme un bouclier protecteur de l'organisme et lui permet de s'adapter à son environnement. Elle est également chargée de rétablir l'équilibre interne après une agression et d'éviter que les tissus du soi ne soient attaqués.

De nombreux facteurs peuvent altérer l'homéostasie immunitaire et favoriser l'apparition ou la progression de maladies. Une grande partie des troubles dont souffre actuellement la population mondiale est associée à des déséquilibres du fonctionnement du système immunitaire.

Alors, pourquoi l'immunité n'est-elle pas systématiquement prise en compte lors de l'approche diagnostique et thérapeutique ainsi que dans les stratégies de prévention ?

**Dans la pratique clinique, il est indispensable d'évaluer l'immunité du patient, d'analyser les facteurs qui l'impactent et de rétablir l'équilibre immunitaire.**

À l'heure actuelle, l'immunothérapie propose tout un ensemble de solutions pour réguler spécifiquement le système immunitaire. Parmi elles, la micro-immunothérapie est une approche thérapeutique qui se caractérise par l'utilisation de substances immunomodulatrices, comme les cytokines, en *low doses*. Elle vise à respecter le fonctionnement naturel de l'organisme et garantir l'innocuité du traitement.

De par leurs caractéristiques, les formules de micro-immunothérapie sont des traitements à la portée de tous les professionnels de santé. Elles sont faciles à prendre, bien tolérées et sont adaptées à tous les types de patients. De plus, elles sont compatibles avec d'autres traitements et peuvent être intégrées à n'importe quelle stratégie thérapeutique.

Vous trouverez dans le présent document une définition de la micro-immunothérapie et des spécificités des formules actuellement utilisées dans la pratique clinique.

## 2. Le système immunitaire, pilier d'une approche intégrative



### 2.1 Le système immunitaire, « gardien » de la santé

D'un point de vue biologique, le système immunitaire est un réseau d'organes, de cellules et de molécules qui défendent activement le corps face aux agressions externes (par ex. des pathogènes ou des toxines) et internes (par ex. des cellules mutées ou cancérigènes). Il exerce cette fonction de défense en activant la réponse immuno-inflammatoire<sup>1,2</sup>.

Le système immunitaire doit aussi éviter que les tissus du soi ne soient attaqués et que des éléments inoffensifs comme les bactéries commensales ou d'autres substances (par ex. des allergènes, des aliments...) ne déclenchent une réaction, afin de maintenir l'équilibre dans l'organisme et d'éviter les phénomènes d'auto-immunité. Il exerce cette fonction en déclenchant des réponses de régulation ou de tolérance<sup>1,2</sup>.

Les molécules de signalisation, comme les cytokines, jouent un rôle décisif dans le maintien de l'équilibre entre ces deux fonctions, ce que l'on appelle l'homéostasie immunitaire (Figure 1). Toute altération de l'expression de ces médiateurs peut être liée à une multitude de pathologies<sup>3</sup>.

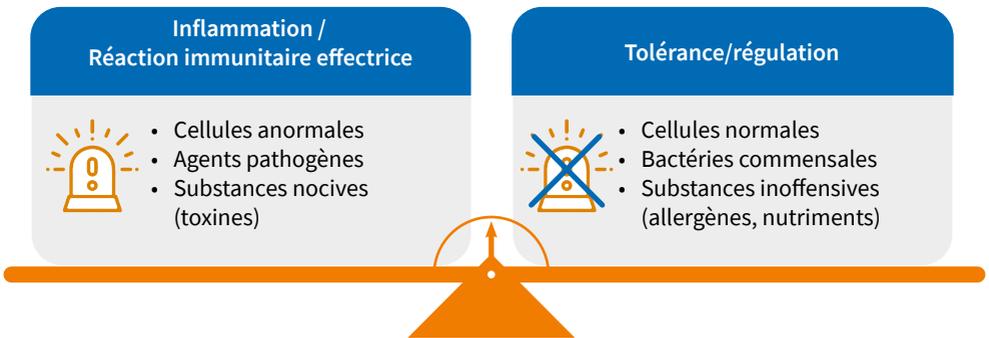


Figure 1 : L'homéostasie immunitaire : un équilibre dynamique entre deux fonctions

La santé dépend de l'homéostasie immunitaire.

De nombreux facteurs peuvent altérer l'homéostasie immunitaire et favoriser l'apparition ou la progression de maladies (Figure 2). On peut citer par exemple les infections, notamment les infections chroniques comme celles dues aux virus de l'herpès, une alimentation déséquilibrée, le manque d'activité physique, l'obésité, la dysbiose intestinale, le stress chronique, les perturbations du sommeil ou encore la pollution environnementale<sup>4</sup>.

Ainsi, pour aider le patient à préserver et/ou à retrouver la santé sur le long terme, il est important d'évaluer l'état de son système immunitaire et de le traiter en tenant compte des facteurs individuels qui impactent son fonctionnement.

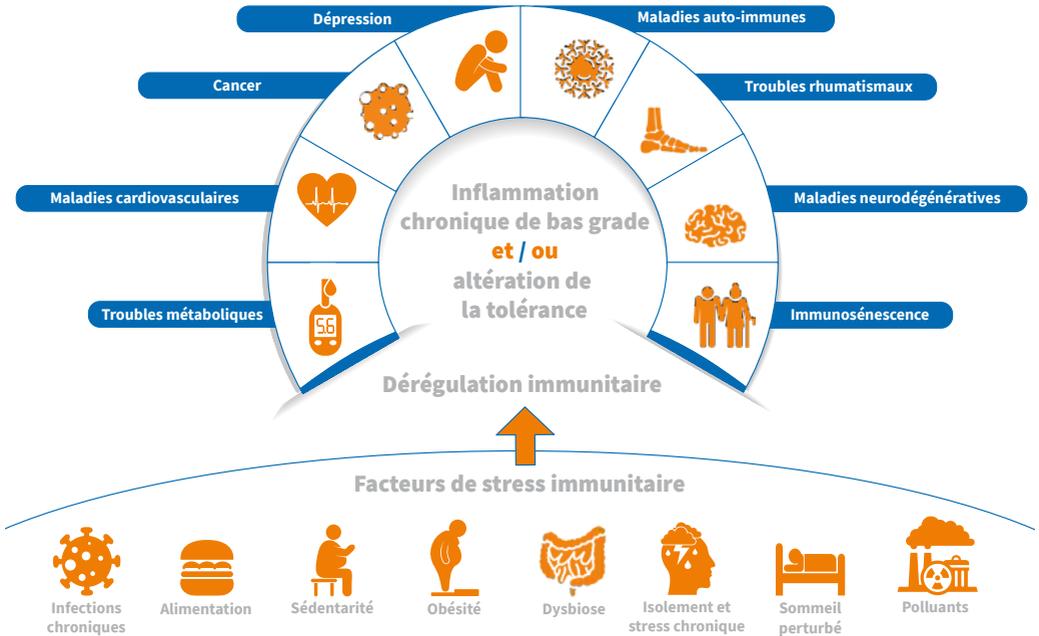


Figure 2: Liens entre dérégulation immunitaire et pathologie

Presque toutes les maladies sont liées à des déséquilibres du système immunitaire.



## 2.2 Immunomodulation avec la micro-immunothérapie

On appelle « immunothérapie » tous les traitements dont le but est de prévenir ou de traiter des maladies en influant sur le fonctionnement du système immunitaire. Parmi les stratégies qui existent actuellement en immunothérapie, la micro-immunothérapie ou immunothérapie en *low doses* (*low dose immunotherapy*), se caractérise par l'utilisation de substances immunomodulatrices comme les cytokines en *low doses*. Le but est de respecter les processus physiologiques de l'organisme du patient et de garantir l'innocuité du traitement<sup>5</sup>.

La micro-immunothérapie utilise donc le même langage que le corps, c'est à dire les mêmes molécules qui coordonnent de manière naturelle la réponse des cellules et des autres composants immunitaires.

Les possibilités d'application de la micro-immunothérapie sont multiples, tout comme ses objectifs :

- ▶ Maintenir ou rétablir l'homéostasie immunitaire (lorsqu'il existe des déséquilibres sous-jacents) ;
- ▶ Neutraliser l'effet pathogène des facteurs de stress immunitaire (par ex. la réplication virale) ;
- ▶ Freiner l'apparition et la progression de troubles liées à un déséquilibre immunitaire.

Dans les années 70, le médecin belge Maurice Jenaer a été l'un des pionniers du domaine de la micro-immunothérapie<sup>6</sup>. Aujourd'hui, les formules de micro-immunothérapie sont recommandées dans la pratique clinique quotidienne au niveau international. Ces formules sont compatibles avec d'autres traitements et présentent un bon profil de sécurité.

---

**La micro-immunothérapie est l'immunothérapie  
de la pratique clinique quotidienne**

### 3. La micro-immunothérapie



#### 3.1. Des substances immunomodulatrices

Les cytokines sont les molécules de signalisation du système immunitaire. Elles sont les messagers que le système immunitaire utilise naturellement pour communiquer entre ses différents composants et ainsi coordonner et réguler sa réponse au niveau local et systémique. Si leurs taux sont trop élevés ou trop bas, cela entraîne des réactions excessives, anormales ou insuffisantes dans l'organisme<sup>3,7</sup>. Les différents types de cytokines sont décrits dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Les différents types de cytokines et leurs principales fonctions.

Type	Fonctions principales
<b>Interleukines</b> (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, etc.)	Régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire, activation/suppression immunitaire, etc.
<b>Interférons</b> (IFN- $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , etc.)	Régulation de la réponse immunitaire innée, action antivirale et antiproliférative.
<b>Chimiokines</b> (MIP-1 $\beta$ , IL-8, RANTES, etc.)	Migration et recrutement cellulaire ciblé, adhésion et activation.
<b>Facteurs de nécrose tumorale</b> (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ .)	Modulation des réponses inflammatoires et immunitaires.
<b>Facteur de croissance transformant bêta</b> (TGF- $\beta$ , BMPs, etc.)	Régulation du système immunitaire (immunomodulation) et maintien de l'homéostasie dans le tissu.
<b>Hématopoïétines</b> (G-CSF, GM-CSF, EPO, etc.)	Stimulation de la prolifération cellulaire et de la différenciation.

De nos jours, on découvre sans cesse de nouvelles cytokines et de nouvelles fonctions de cytokines déjà connues. C'est un domaine en perpétuelle évolution.

**La micro-immunothérapie utilise des cytokines : elle parle donc le même langage que le système immunitaire.**



### 3.2. Des *low doses*

Les cytokines sont des substances très actives dont les effets sur l'organisme sont très puissants. C'est pour cette raison qu'elles circulent naturellement à de très faibles concentrations dans le corps, de l'ordre du nanogramme ( $10^{-9}$ g), du picogramme ( $10^{-12}$ g) et du femtogramme ( $10^{-15}$ g). Si nous observons leurs taux dans le sérum d'individus sains, beaucoup d'entre elles sont produites au niveau picomolaire<sup>8,9</sup>.

À cet égard, de plus en plus d'études préconisent de diminuer les doses de principes actifs d'origine immunitaire<sup>10-12</sup>. L'objectif est de garantir l'efficacité du traitement tout en évitant la toxicité associée à l'utilisation de ces substances en doses trop élevées. La micro-immunothérapie utilise des *low doses* (LD) et des *ultra low doses* (ULD). Elle vise à agir de la même manière que le corps et constitue ainsi une approche unique et innovante au sein de l'immunothérapie.

---

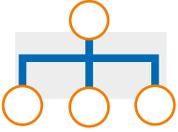
**La micro-immunothérapie a été créée pour offrir aux patients une immunothérapie plus respectueuse de l'organisme.**

## 4. Spécificités des formules de micro-immunothérapie

Dans le domaine de la micro-immunothérapie, les formules utilisées à l'heure actuelle dans la pratique clinique, dont l'efficacité et le profil de sécurité ont été validés par de nombreuses études<sup>13-18</sup>, présentent les caractéristiques suivantes :

- ▶ Elles utilisent principalement des cytokines, étant donné que celles-ci sont incontournables pour réguler et communiquer avec le système immunitaire.
- ▶ Ces substances sont administrées en *low doses*, c'est-à-dire en doses similaires ou inférieures aux concentrations physiologiques, afin de respecter le fonctionnement naturel du système immunitaire.
- ▶ Elles présentent également quatre spécificités qui les rendent plus efficaces et ciblées, car elles prennent en compte d'autres propriétés fondamentales du système immunitaire.

Nous allons vous présenter les spécificités des formules de micro-immunothérapie. La première d'entre elles est son action au niveau systémique, avec des objectifs multiples.



#### 4.1. Une action systémique, avec des objectifs multiples

Dans le corps, le système immunitaire n'utilise pas qu'un seul médiateur : il a recours à plusieurs d'entre eux pour coordonner sa réponse. Ceux-ci agissent en synergie pour déclencher des réponses locales et/ou systémiques. La fonction immunitaire est donc conditionnée par la présence ou l'absence simultanée de diverses cytokines. C'est pourquoi on dit que la réponse immunitaire est influencée par le micro-environnement cytokinique<sup>3,19</sup>.

Dans le but de respecter la complexité du système immunitaire, les traitements de micro-immunothérapie sont pour la plupart des formules composées d'une combinaison précise de principes actifs en *low* et *ultra low doses* (LD & ULD).

La combinaison spécifique des substances actives de chaque formule et la cinétique appliquée<sup>i</sup> sont fixées en fonction :

- ▶ de leur implication dans la physiopathologie de la maladie ;
- ▶ de leur interaction avec les autres substances contenues dans la formule ;
- ▶ de la réponse recherchée dans l'organisme.

<sup>i</sup> Les formules de micro-immunothérapie sont préparées via un procédé de fabrication spécifique appelé « Serial Kinetic Process » (SKP), qui consiste en un processus de dilution en série à 1/100 suivi d'une agitation verticale, le tout répété un nombre de fois défini. La « cinétique appliquée » fait référence au nombre de fois que le processus SKP est appliqué<sup>14-18</sup>.

Ainsi, les substances actives utilisées dans les formules de micro-immunothérapie poursuivent différents objectifs dans l'organisme (Figure 3).

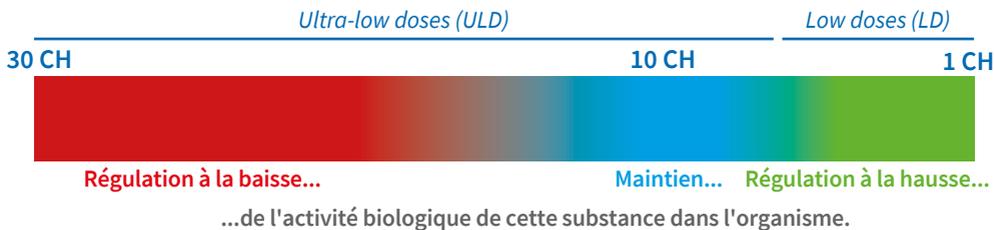


Figure 3 : Objectifs des substances actives utilisées dans les formules de micro-immunothérapie en fonction de la cinétique appliquée

Pour prendre un exemple simple, dans un contexte inflammatoire aigu, on peut chercher à freiner l'action de l'IL-1 (une cytokine pro-inflammatoire) via des ULD. À l'inverse, dans un contexte de déficit immunitaire, l'objectif sera plutôt de réguler l'action de cette substance à la hausse pour renforcer la réponse immunitaire via des LD.

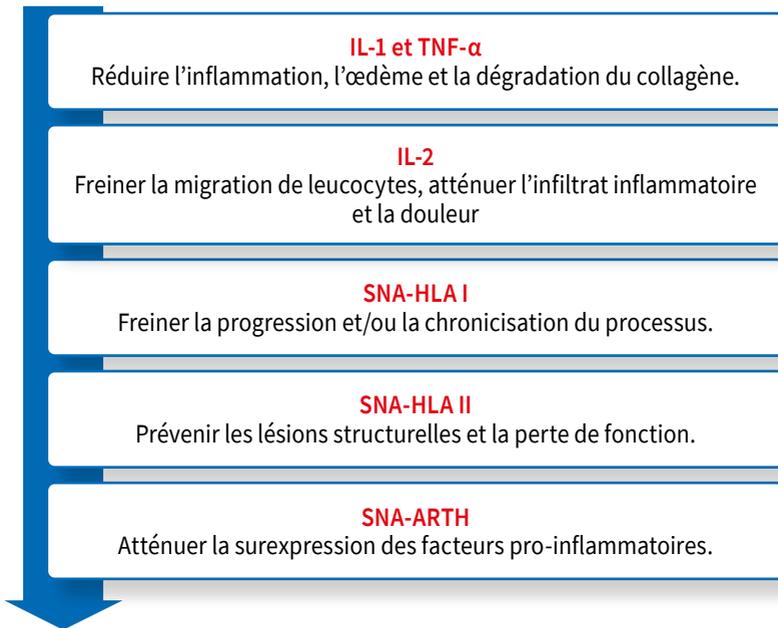
Les effets inverses des interleukines, des facteurs de croissance et d'autres substances immunomodulatrices en fonction de la dose appliquée ont été décrits dans plusieurs études<sup>14-18,20</sup>. Aujourd'hui, les effets des LD peuvent être expliqués par un phénomène biologique bien connu dans la littérature que l'on appelle hormone<sup>ii</sup> ou courbe dose-réponse biphasique<sup>20-23</sup>. En ce qui concerne les ULD, bien qu'il existe une vaste expérience clinique ainsi que des preuves au niveau expérimental de leurs effets de régulation à la baisse, on ne connaît pas encore exactement leur mode d'action. Une publication récente a émis l'hypothèse que la présence de particules submicroniques (150 à 1000 nm) pourrait déclencher un phénomène de type hormétique<sup>18</sup>. Cependant, des recherches complémentaires sont nécessaires dans ce domaine.

<sup>ii</sup> On appelle aujourd'hui « hormone » le phénomène par lequel une substance peut exercer des effets stimulants et/ou bénéfiques à faibles doses et des effets inhibiteurs et/ou toxiques à hautes doses. Ce phénomène a été observé pour la première fois dans le domaine de la toxicologie, ce qui a conduit à la formulation de la loi d'Arndt-Schultz. Aujourd'hui, on le considère comme une réaction d'adaptation que l'organisme déclenche face à des stimuli faibles pour optimiser son fonctionnement et se préparer à gérer des stimuli plus importants<sup>20-23</sup>.

## Exemple de la formule ARTH

La formule de micro-immunothérapie ARTH est utilisée dans la pratique clinique dans les cas d'inflammation aiguë, subaiguë et chronique<sup>iii</sup>.

Dans le cadre de l'arthrose, les objectifs de la formule ARTH sont liés à la régulation à la baisse de l'activité biologique de différentes substances (Figure 4).



*Figure 4 : Substances actives présentes dans la formule ARTH et objectifs d'immunorégulation séquentielle*

**Les formules de micro-immunothérapie sont conçues spécifiquement pour exercer une action systémique, avec de multiples objectifs.**

<sup>iii</sup> Sur la base de la pratique et de l'expérience clinique des médecins des associations internationales de micro-immunothérapie (AEMI, IFMi et MeGeMIT).

Des études récentes réalisées *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'effet anti-inflammatoire du médicament 2LARTH<sup>®14,16</sup>. Ainsi, par exemple, dans une étude de 2020 réalisée sur un modèle murin de polyarthrite rhumatoïde, on observe une baisse du taux plasmatique de TNF- $\alpha$  ainsi qu'une diminution des signes cliniques de l'arthrite (réduction de l'œdème et de la dégradation du cartilage) (Figures 5a, 5b et 5c)<sup>16</sup>.

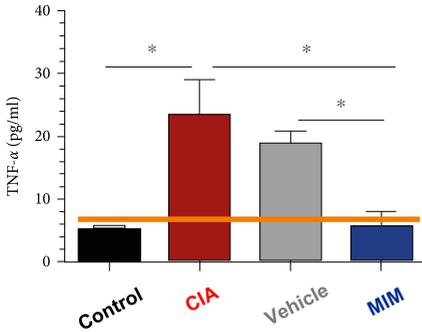


Figure 5a : Évaluation des taux plasmatiques du TNF- $\alpha$  sur un modèle murin de polyarthrite rhumatoïde.

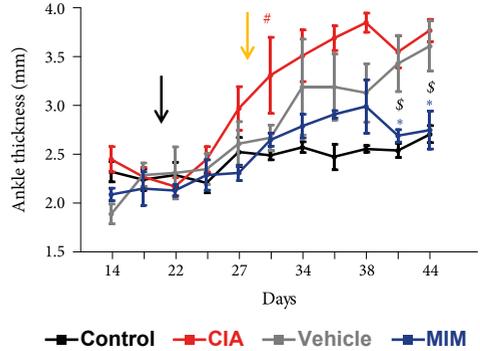


Figure 5b : Variation de l'épaisseur de la patte (œdème) sur un modèle murin de polyarthrite rhumatoïde.

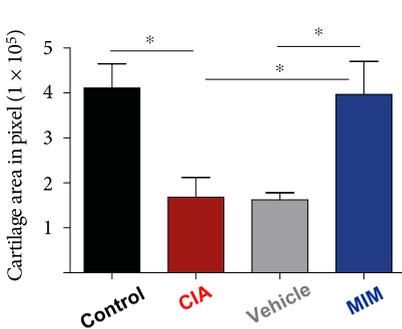


Figure 5c : Quantification de la surface de cartilage en pixels sur un modèle murin de polyarthrite rhumatoïde.

- Contrôle
- CIA : Modèle de polyarthrite rhumatoïde induite par le collagène - non traité
- Placebo (Vehicle)
- Traité par micro-immunothérapie (2LARTH<sup>®</sup>) - 11mM

Images provenant de la publication originale : Floris I, García-González V, Palomares B, Appel K, Lejeune B. The Micro-ImmunoTherapy Medicine 2LARTH<sup>®</sup> Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis *In Vivo*. *Int J Rheumatol*. 2020;2020:1594573.



## 4.2. Une information séquentielle

La réponse immunitaire naturelle se compose d'une série de mécanismes qui se déclenchent au fil du temps<sup>24</sup>. D'une part, lorsqu'un antigène traverse les barrières physiques et chimiques de l'organisme (par ex. la peau, les sécrétions...), l'immunité innée est activée. Si celle-ci n'est pas capable d'éliminer l'intrus, alors d'autres cellules et mécanismes plus spécialisés de l'immunité adaptative entrent en jeu (Figure 6).

D'autre part, il faut souligner que les processus de l'immunité innée comme ceux de l'immunité adaptative se subdivisent à leur tour en différentes étapes qui se succèdent : l'antigène est d'abord identifié, puis de nouvelles cellules sont activées et recrutées, des mécanismes de neutralisation et d'élimination de l'élément étranger se déclenchent, et enfin, le système immunitaire coordonne le retour à l'homéostasie via des réponses de régulation (Figure 6).

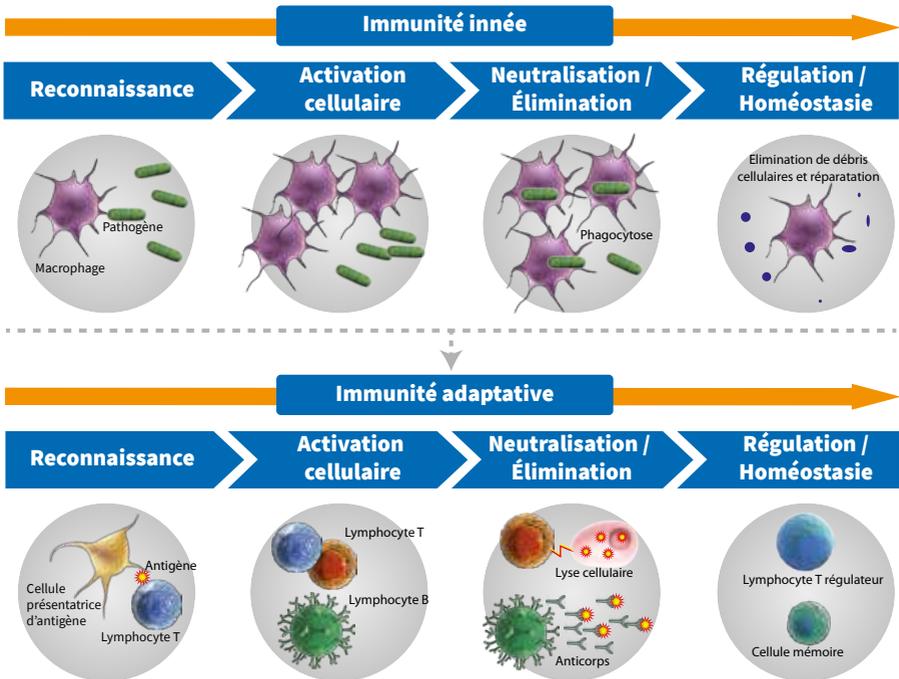
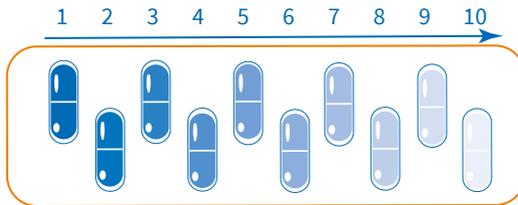


Figure 6 : Étapes de la réponse immunitaire lors d'une primo-infection.

Afin d'imiter la chronobiologie de la réponse immunitaire, les formules de micro-immunothérapie sont séquentielles, c'est-à-dire qu'elles doivent être prises dans un ordre précis pour transmettre à l'organisme les informations de manière progressive.

Chaque formule de micro-immunothérapie possède une répartition spécifique de cytokines et d'autres médiateurs immunitaires en LD et ULD à prendre dans un ordre précis. Le traitement se présente sous la forme de gélules conditionnées en plaquettes et numérotées de 1 à 10 (Figure 7).



*Figure 7: Ordre d'administration des formules de micro-immunothérapie.*

Comme pour une bonne éducation, la répétition constante de la séquence pendant la durée du traitement assure une meilleure assimilation par le système immunitaire et influence sa capacité d'auto-régulation.

**Les formules de micro-immunothérapie sont administrées de manière séquentielle, en respectant le fonctionnement naturel du système immunitaire dont la réponse s'organise normalement en étapes successives.**



### 4.3. Une administration par voie sublinguale

La muqueuse sublinguale possède différentes caractéristiques qui en font une voie particulièrement intéressante pour l'administration de substances actives pharmaceutiques. D'une part, ses particularités histologiques (épithélium fin, absence de kératine) lui confèrent une perméabilité importante. D'autre part, cette région possède diverses caractéristiques immunologiques (présence locale de cellules immunocompétentes, nombre relativement bas de cellules inflammatoires) qui la dotent d'une compétence immunitaire forte et d'un faible risque de réactions systémiques graves<sup>25-27</sup>.

Ces particularités de la muqueuse sublinguale sont associées à de nombreux avantages sur le plan pharmaceutique (Figure 8).

#### - Caractéristiques de la muqueuse -

#### - Avantages de l'administration sublinguale -

Au niveau histologique
<b>Haute perméabilité :</b>
▶ Épithélium fin
▶ Structure épithéliale non kératinisée



Absorption rapide



Administration non invasive

Facilité d'administration



Au niveau immunologique
<b>Compétence immunologique :</b>
▶ Présence locale de cellules immunocompétentes (APC, Lymphocytes T)
<b>Faible risque de réactions systémiques graves :</b>
▶ Nombre relativement faible de cellules inflammatoires



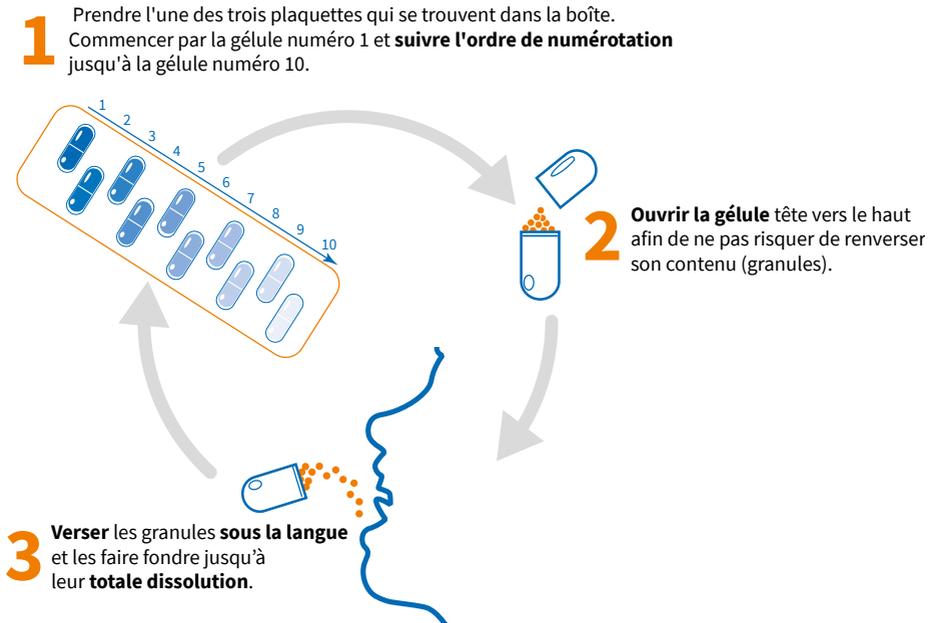
Contact direct avec le système immunitaire



Bon profil de sécurité

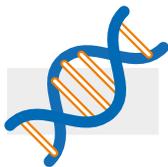
Figure 8 : Particularités de la muqueuse sublinguale et avantages liés à l'administration par cette voie

Les formules de micro-immunothérapie sont administrées par voie sublinguale en raison des nombreux avantages découlant des caractéristiques particulières de la muqueuse de la cavité buccale. Le traitement se présente sous la forme de gélules dont le contenu doit être versé sous la langue jusqu'à dissolution complète (Figure 9). Les formules de micro-immunothérapie se prennent en général le matin à jeun, 15 à 30 minutes avant les repas, ou bien une heure après.



*Figure 9 : Prise sublinguale des formules de micro-immunothérapie*

L'administration par voie sublinguale est une voie efficace et sûre en immunothérapie qui présente de nombreux avantages pour les patients.



## 4.4. Des acides nucléiques

En plus des messagers du système immunitaire (les cytokines), les formules de micro-immunothérapie contiennent également des acides nucléiques (ADN et ARN) et des acides nucléiques spécifiques (SNA®).

### ADN et ARN

D'un point de vue immunitaire, les acides nucléiques sont des substances présentant des propriétés antigéniques, c'est-à-dire capables d'influencer la réponse immunitaire<sup>28</sup>. Dans les formules de micro-immunothérapie, ces molécules agissent d'une certaine manière en induisant un état « d'alerte » dans le système immunitaire, ce qui renforce la réponse immunitaire sans la stimuler de manière excessive.

### SNA®

Les formules de micro-immunothérapie contiennent également un autre type d'acides nucléiques, les SNA®. Il s'agit dans ce cas de petits oligonucléotides de synthèse dont le but est d'empêcher la synthèse d'une protéine précise, impliquée dans le processus pathologique à traiter. Par exemple, un virus composé de protéines et d'un génome n'est plus viable si la synthèse d'une protéine essentielle est bloquée<sup>29</sup>.

---

**Les acides nucléiques sont des substances inductrices de la réponse immunitaire.**

**Les SNA® cherchent à neutraliser l'influence pathologique  
d'une protéine précise.**

## 5. Champs d'application

Les formules de micro-immunothérapie peuvent être utilisées lorsqu'il existe un déséquilibre immunitaire. Il existe différentes formules de micro-immunothérapie en fonction du déséquilibre immunitaire, de la pathologie à traiter et des symptômes du patient. Étant donné que les altérations de la fonction immunitaire sont liées à un vaste panel de maladies, ses champs d'application sont très divers (Tableau 2).

Tableau 2 : Principaux champs d'application des formules de micro-immunothérapie.

	Les infections et réactivations virales
	Les infections bactériennes
	Les allergies
	Les maladies auto-immunes
	Les troubles associés au stress et les dépressions
	Les troubles osseux et articulaires
	Les maladies neurodégénératives
	Les problèmes dentaires
	En traitement complémentaire du cancer

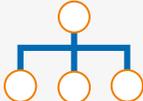
En outre, de plus en plus de vétérinaires constatent les bons résultats des formules de micro-immunothérapie chez les animaux domestiques.

## 6. Résumé

La micro-immunothérapie est une immunothérapie qui vise à préserver et/ou à restaurer la compétence du système immunitaire sur le long terme en respectant le fonctionnement naturel de l'organisme.

Elle utilise comme principes actifs des substances immunomodulatrices comme les cytokines et se caractérise par l'emploi de ces molécules en *low doses* afin d'éviter les effets secondaires indésirables chez les patients. Les formules de micro-immunothérapie présentent également d'autres caractéristiques qui les rendent plus spécifiques (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques des formules de micro-immunothérapie.

Caractéristiques de base	Spécificités
 <p>Des substances immunomodulatrices</p>	 <p>Une action systémique, avec des objectifs multiples</p>
 <p>Des <i>low doses</i></p>	 <p>Une information séquentielle</p>
	 <p>Une administration par voie sublinguale</p>
	 <p>Des acides nucléiques</p>

Les formules de micro-immunothérapie communiquent avec le système immunitaire, sans le remplacer ni bloquer ses fonctions, en parlant le même langage pour obtenir une action à la fois locale et systémique, mais surtout physiologique, séquentielle et coordonnée (Figure 10).

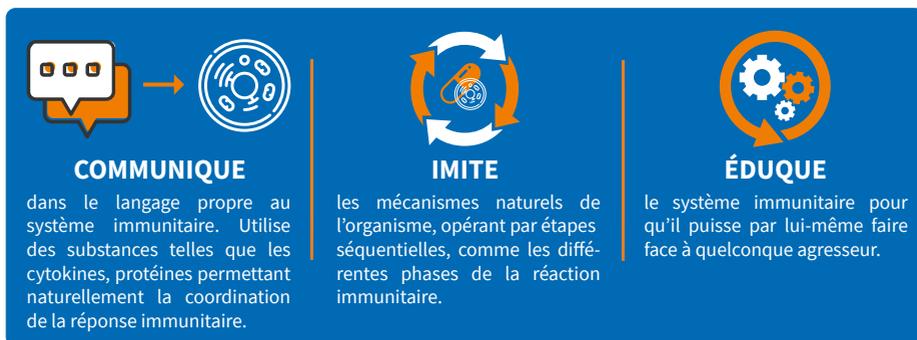


Figure 10 : Aperçu du mode d'action des formules de micro-immunothérapie.

Elles sont compatibles avec d'autres approches thérapeutiques et peuvent être intégrées à n'importe quel plan de traitement et/ou de prévention. Elles peuvent être utilisées aussi bien par les enfants et les adultes que les personnes âgées car elles présentent un bon profil de sécurité et sont faciles à prendre par voie sublinguale (Figure 11).



Figure 11 : Avantages des formules de micro-immunothérapie.

**La micro-immunothérapie constitue ainsi une immunothérapie accessible à tous les médecins et professionnels de la santé, qui peut être intégrée dans leur pratique clinique et devenir un outil de régulation du système immunitaire spécifique et durable pour le patient.**

## Bibliographie

1. Eberl G. A new vision of immunity: Homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol.* 2010;3(5):450-460.
2. Rubinow KB, Rubinow DR. In immune defense: Redefining the role of the immune system in chronic disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(1):19-26.
3. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2014;1843(11):2563-2582.
4. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25(12):1822-1832.
5. Mensah P. Est-il possible de réguler le système immunitaire avec des low doses? Newsletter IFMi. 2018.
6. Jenaer M. Naissance et Spécificités de La Micro-Immunothérapie. Institut 3IDI. 2008.
7. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi J, Rai N, Ray A. Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview. *MOJ Immunol.* 2016;4(2):00121.
8. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:434010.
9. Biancotto A, et al. Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects. *PLoS One.* 2013;8(12):e76091.
10. Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(5):283-294.
11. Hirakawa M, Matos T, Liu H, et al. Low-dose IL-2 selectively activates subsets of CD4+ Tregs and NK cell. *JCI Insight.* 2016;1(18):1-18.
12. Castela E, Le Duff F, Butori C, et al. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatology.* 2014;150(7):748-751.
13. Thomas G, Cluzel H, Lafon J, Bruhwyler J, Lejeune B. Efficacy of 2LPAPI<sup>®</sup>, a micro-immunotherapy drug, in patients with high-risk papillomavirus genital infection. *Adv Infect Dis.* 2016;6(01):7-14.
14. Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B. 2LARTH<sup>®</sup>, a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  secretion. *J Inflamm Res.* 2018;11:397-405.
15. Lilli NL, Révy D, Robelet S, Lejeune B. Effect of the micro-immunotherapy medicine 2LPARK<sup>®</sup> on rat primary dopaminergic neurons after 6-OHDA injury: oxidative stress and survival evaluation in an in vitro model of Parkinson's disease. *Degener Neurol Neuro-muscul Dis.* 2019;9:79-88.
16. Floris I, García-González V, Palomares B, Appel K, Lejeune B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH<sup>®</sup> Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:1594573.

17. 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.
18. 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. 2020:1-11.
19. Nathan C, Sporn M. Cytokines in Context. 1991;113(5):981-986.
20. Calabrese EJ. Hormetic dose-response relationships in immunology: occurrence, quantitative features of the dose response, mechanistic foundations, and clinical implications. Crit Rev Toxicol. 2005;35(2-3):89-295.
21. Mattson MP. Hormesis defined. Ageing Res Rev. 2008;7(1):1-7.
22. Calabrese EJ, Mattson MP. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? NPJ Aging Mech Dis. 2017;3:13.
23. Calabrese E. Hormesis: a fundamental concept in biology. Microb Cell. 2014;1(5):145-149.
24. Nicholson LB. The immune system. Essays Biochem. 2016;60(3):275-301.
25. Kraan H, Vrieling H, Czerkinsky C, Jiskoot W, Kersten G, Amorij JP. Buccal and sublingual vaccine delivery. J Control Release. 2014;190:580-592.
26. Kweon MN. Sublingual mucosa: A new vaccination route for systemic and mucosal immunity. Cytokine. 2011;54(1):1-5.
27. Moingeon P. Update on immune mechanisms associated with sublingual immunotherapy: practical implications for the clinician. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1(3):228-41.
28. Wagner H, Bauer S. All is not Toll: new pathways in DNA recognition. J Exp Med. 2006;203(2):265-8.
29. Marichal B. Traitement par des acides nucléiques spécifiques en hautes dilution-sucussions. En: Traité Théorique et Pratique d'immunothérapie à Doses Infinitésimales. Éditions J. 1993.





## **Institut Français de Micro-immunothérapie**

49 rue Ponthieu, 75008 PARIS  
Tél. : +33(0)1 86 95 41 63  
ifmi@microimmuno.fr

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