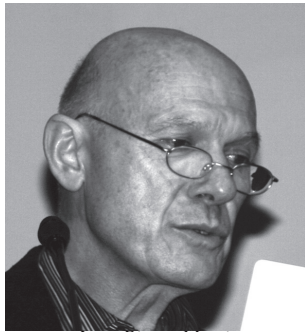


PROPOSITION D'UN NOUVEAU PROTOCOLE D'IMMUNO MODULATION EN MESOTHERAPIE

Jean-Pierre Martin



Jean-Pierre Martin

Depuis la suppression des immunomodulateurs et des vaccins dilués, les Mésothérapeutes se trouvaient démunis face au traitement préventif des infections récidivantes. Après avoir consulté la littérature à la recherche d'une solution de remplacement, 2 pistes m'ont semblé intéressantes, et le seul objectif de cette communication, est de vous proposer un nouveau protocole d'immuno-modulation en Mésothérapie, que nous allons tester ensemble, je l'espère, dès les prochaines semaines

RAPPEL HISTORIQUE

Depuis la découverte de la Mésothérapie en 1952, Michel PISTOR s'est très vite orienté vers l'utilisation de vaccins dilués à titre préventif et/ou curatif.

Les publications de WALTER en 1980 et de RAVILLY en 1983 avaient fait la gloire du Ribomunyl en confirmant que certains mélanges utilisés en Mésothérapie pouvaient augmenter les résistances de l'organisme à l'infection microbienne ou virale.

- Publication du CERM Nord Pas de Calais au Congrès de Balaruc en 1987 : Vaccination anti-grippale avec 0,1 ml de vaccin en intra dermique (au lieu de 0,5 ml en sous-cutanée) : apparition d'anti-corps antiviraux à J30 supérieurs à 1/40. La même étude montrait 1,5% d'échecs par voie intra dermique et 3,5% d'échecs par voie sous cutanée. Ainsi, avec cinq fois moins de vaccin la voie ID immunise plus et mieux que la voie classique.

Publication de KLACKENSKI, du CERM Méditerranée en 1987 : Vaccination anti-grippale avec du vaccin dilué au dixième et au vingtième en intra dermique : apparition d'anti-corps anti-hémagglutinines à J 60 supérieur à 1/40, mais, le faible de nombre de sujet dans cette étude (10) ne permettait pas d'extrapolation.

En 2005, les USA ont manqué de vaccins anti-grippaux, et il a été décidé de vacciner par voie ID avec des minidoses de vaccin pour terminer la campagne de vaccination. Cette attitude semble avoir été bénéfique, l'épidémie de grippe n'a pas été plus importante que les autres années.

Ceci conforte l'idée que la voie ID est très performante, en matière d'immuno-stimulation

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Dans la littérature, certaines publications confirment la supériorité de la voie intradermique sur les voies sous-cutanée ou intra-musculaire.

Elle apparaît plus performante pour stimuler l'immunité.

Entre autres, nous pouvons citer les publications suivantes :

- KENETH USA en 1990: Vaccination anti-rabique chez l'homme avec du vaccin préparé à partir de cellules humaines diploïdes, par voie intra-dermique, à la seringue, de 0,1 ml de vaccin., il obtient la même seroconversion que celle obtenue en injectant 1ml de vaccin en intramusculaire. Le rappel en ID, un an après, montre des réponses comparables dans les deux groupes.

- RM. RETFEALD en 1985 ET GOLWATER EN 1986 (Nouvelle Zélande) : Vaccination contre l'hépatite B avec 2 microgrammes de vaccin en intra-dermique (soit 10 fois moins qu'en intramusculaire) : 96% de séroconversions avec des taux d'anti-corps anti HbS supérieurs ou égaux à 10 UI/l.

Cette vaccination par voie intradermique mettait également en évidence moins d'effets iatrogènes et surtout permettait une réduction considérable des coûts.

BILAN ACTUEL

Actuellement, les différents vaccins à notre disposition permettent des vaccinations spécifiques en Mésothérapie contre la grippe et le pneumocoque. La commercialisation de nouveaux vaccins contre la varicelle, le zona et le cancer du col ouvre la porte à de nouvelles études en mésothérapie dans le cadre de ces vaccinations spécifiques.

Depuis la disparition du Ribomunyl et du MRV, plusieurs propositions de mélanges dilués ont été faites au sein du Collège National des Enseignants en Mésothérapie.

Ainsi, ont été proposés les mélanges dilués associant :
Gripguard + Vaccin anti-tétanique
Vaccin anti-aneumococcique + Gripguard

La revue de Mésothérapie

Vaccin anti-tétanique + vaccin anti-pneumococci-
que,
Vaccin Boostrix-tétra (diphtérie, tétanos, coquelu-
che, polio)

Ces vaccins nous ont parus beaucoup trop spécifiques
pour avoir un effet immuno stimulant sur le plan gé-
néral

D'autres, proposent un mélange associant :

Mélange Weléda C374
Mag 2
Hydrosol polyvitaminé.

PROPOSITIONS POUR DEMAIN

Dans la littérature médicale générale, trois autres im-
munostimulants sont cités :

- l'isoprinosine,
- le lévamisol,
- la cimitidine.

Première possibilité

Cette dernière molécule nous a semblé intéressante et
constitue la première piste à explorer.

La cimétidine est utilisée comme alternative thérapeu-
tique dans le traitement du syndrome de Marshall ou
PFAPA Syndrome (fièvre périodique, stomatite aphteu-
se, pharyngite, adénites cervicales) touchant les enfants
entre 3 mois et 12 ans (max entre 3 et 7 ans), caractérisé
par des épisodes fébriles à répétition, associant une pha-
ryngite, une aphtose, des adénopathies cervicales, des
douleurs cervicales et des céphalées, dont l'étiologie
reste imprécise, mais probablement virale. Le labora-
toire est muet, à l'exception d'une banale hyperleuco-
cytose avec neutropénie. Entre les épisodes fébriles, les
enfants sont asymptomatiques. Leur croissance et leur
développement sont normaux. Le diagnostic est uni-
quement clinique, c'est un diagnostic d'exclusion. Ce
syndrome n'est pas très fréquent. L'antibiothérapie est
sans effet et si les corticoïdes « cassent » la fièvre, ils
aggravent les autres symptômes.

Parmi tous les traitements proposés dans cette affection,
le plus efficace est la tonsillectomie avec ou sans adé-
noïdectomie.

Les publications de THOMAS KT et de LONG SS en
1999 évoquent une possible immuno stimulation par
la Cimitidine dans la prévention de ce syndrome. Elle
constitue ainsi une alternative thérapeutique à la chirur-
gie

D'autres publications évoquent une action immuno-
modulatrice de la Cimétidine :

- Publication de T. KUBOTA, H. FUJIWARA et
collaborateurs (British Journal of Cancer, 2002). Ils
rapportent que la Cimitidine, antagoniste du récep-
teur H2 améliore la survie des patients atteints de
cancers gastro intestinaux. La Cimitidine entraîne

une augmentation de l'immuno-réaction: stimula-
tion de l'activité des lymphocytes T et stimulation
de l'activité des naturels killers, augmentation de la
production d'inter-leukine 2 à partir des lymphocy-
tes T Helpers.

La Cimitidine aurait par ailleurs un effet stimulant
sur les cellules dendritiques.

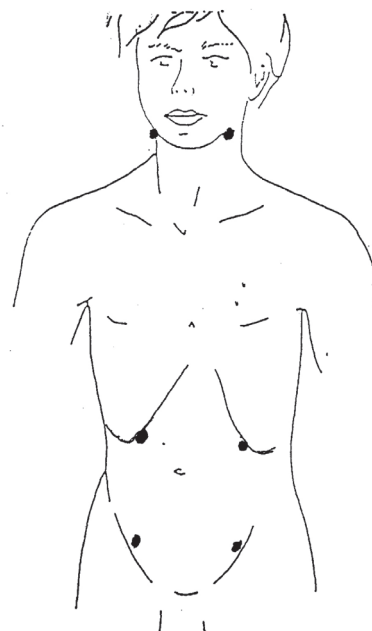
- Publication de BROCKMAYER et Collaborateurs
(Journal of Molécular médecine) après une étude
sur les effets de la Cimitidine sur le système immu-
nitaire menée chez 11 volontaires sains par: admi-
nistration quotidienne de 800 mg de Cimétidine per
os pendant 7 jours. A l'issue du traitement, ils ont
montré une diminution significative des CD8 (cy-
totoxiques supresseurs) et une augmentation des
CD4 (Helpers inducteurs). Ces modifications n'ont
persisté que pendant 96 h après la dernière prise de
Cimitidine.

Par ailleurs, d'autres publications ont montré une acti-
vité positive de la Cimitidine dans le traitement des ver-
rues récalcitrantes, et plusieurs publications de ce type
ont été retrouvées dans la littérature. (CHOI, HANN ET
PARK; ORLOW ET PALLER; YILMAZ, ALPOSY ET
BASARAN)

À partir de ces constatations, il m'a semblé logique de
proposer un protocole d'immuno-stimulation incluant
la Cimitidine, qui pourrait ainsi être associée à la vita-
mine C, puissant anti-oxydant.

Ainsi, le mélange proposé est le suivant :

Mésocaïne 50mg/5ml	1ml
Cimitidine	2 ml
Vit C 1000	1ml.



Ce mélange est injecté en intradermique strict, avec réa-

lisation d'une papule gaufrée, obtenue en injectant 0,1 ml du mélange aux six points habituels de l'immuno-stimulation générale en Mésothérapie, c'est-à-dire en projection orthogonale des amygdales, de la rate et du foie et à 2 cm en dedans des épines iliaques antéro-supérieures.

Le rythme des injections proposé est :

J0, J4, J8, J15

puis tous les mois pendant trois mois

puis tous les deux mois la première année,

ensuite une séance par trimestre.

Ce schéma n'est pas rigide, en cas d'épisode infectieux, on peut effectuer une relance de l'immunité, en faisant une séance supplémentaire en période aiguë.

On sait que pour être efficace il faudrait :

- ▶ Stimuler l'immunité humorale, c'est-à-dire stimuler la fabrication d'anticorps, évaluée par le dosage des immunoglobulines. La Cimétidine ne le fait pas.
- ▶ Stimuler l'immunité à médiation cellulaire, c'est-à-dire augmenter la production des lymphocytes.

La Cimétidine est théoriquement capable de le faire, mais le problème est de savoir si cette réponse est dose dépendante ou non, et si elle est temporaire ou pérenne.

Le protocole précédent entre dans le cadre d'une démarche expérimentale très « pistoriennne », pragmatique, et nous confronterons nos impressions cliniques dans un an, par exemple, pour en tirer des conclusions et envisager soit la poursuite, soit l'abandon du protocole

Deuxième possibilité

La deuxième piste est celle des antibiotiques.

En effet, en plus de leurs effets antibactériens bactériostatiques ou bactéricides, plusieurs antibiotiques possèdent la capacité de moduler les mécanismes de défense contre l'infection bactérienne, même à dose infra-clinique. Ceci est dû au fait que leur action sur la paroi bactérienne, l'acide nucléique ou la synthèse protéique n'est pas spécifique des bactéries.

Les études sur les effets immuno stimulants ou immuno dépresseurs des antibiotiques n'en sont encore qu'à leur début, mais grand nombre d'expérimentations in vitro, ex vivo et in vivo a été menées.

On a pu ainsi montré que la modulation des mécanismes de défense, par les antibiotiques, intéressent les mécanismes non spécifiques et spécifiques des défenses de l'hôte.

-1 - Modulation des mécanismes non spécifiques de défense, par 2 actions différentes:

- ▶ En changeant les caractéristiques physico-chimiques des surfaces bactériennes, certains AB

entraînent

. une inhibition de la production des adhésines bactériennes

. une baisse de la production d'enzymes ou de toxines à activité locale

. une altération de la flore saprophyte, permettant le développement des réponses immunes

- ▶ En agissant sur la réaction inflammatoire, par modification de l'action coordonnée et régulée des différents systèmes cellulaires intervenant dans la réaction inflammatoire

-2 - Modulation des mécanismes spécifiques de défense par action sur la production des différentes cytokines: IL3, PG E1, PG E 2, TNF, etc...

Plusieurs travaux ont été menés avec les différentes familles d'antibiotiques. Il est intéressant de noter que l'Amoxiciline-Acide clavulanique augmente la phagocytose et l'activité bactéricide des polynucléaires, par exemple

D'autres familles comme les Macrolides et les Cyclines qui interfèrent avec la réaction inflammatoire, seraient peut-être à explorer sur le plan mésothérapique.

Cette piste est très technique, et n'étant pas un expert en infectiologie, je ne ferai pas de proposition de protocole

Voilà donc 2 axes de réflexion qu'il nous faut explorer

▶ **Sur un plan pratique**, en cette période hivernale, on peut déjà proposer une vaccination anti-grippale par voie mésothérapique. 2 protocoles sont possibles :

1-Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté (Vaxigrip, Prévigrip, Immugrip, Fluarix, ect...):
Une seule papule intra-dermique de 0,1 ml d'un vaccin anti grippal pur à la face antérieure de l'avant-bras, pour obtenir une papule gaufrée

2-Vaccin grippal à antigènes de surface du virus grippal (Gripguard – Fluvirine)

Diluer les 0,5ml de l'ampoule dans 2,5 ml de sérum isotonique phénolé et faire les 6 papules de 0,1ml de l'ISG ; pour injecter au total l'équivalent de 0,1ml de vaccin pur. La voie ID avec la vaccin pur est déconseillée, car ces vaccins qui sont, soit une émulsion, soit une suspension, sont injectables par voie IM, et doivent être dilués pour être injectés par voie ID

La revue de Mésothérapie

3-Chez les personnes âgées,
André WALTER propose une immunostimulation
spécifique en injectant un mélange associant:

- | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------------|
| - Vaccin anti-grippal inactivé 0,5 ml | | aa pour une ampoule
de 1ml |
| - Argentum nitricum D 21 | | |
| - Belladonna D15 | | |
| - Silicia D22 | | |

On fera la aussi les 6 papules classiques

Voilà très rapidement présentés, deux axes de recherche
que je vous propose d'explorer.

En ce qui concerne la Cimétidine, je peux d'ores et déjà
vous dire que les résultats obtenus dans le traitement
des verrues vulgaires sont prometteurs avec plus de 0%
de bons résultats obtenus par injections sous, péri et in-
tra lésionnelles d'un mélange associant :

Cimétidine	1ml
Lidocaïne 50mg/5ml	1ml
Vit.C 1000	1ml

Effectué à J0 , J15, J21 et J28, sur 2 patientes qui pré-
sentaient au total 14 verrues péri-unguëales résistantes
à de multiples traitements médicaux depuis plusieurs
années

Je vous engage donc à essayer ces protocoles dès de-
main et propose de nous retrouver dans un an pour un
premier bilan d'utilisation de ces nouveaux mélanges.

BIBLIOGRAPHIE

- BERLUCCHI M, NICOLAÏ P. Fièvre périodique, type
Marshall. 2004. Site Orphanet, ORPHA42642
- BOUZOUAÏA N. Antibiotique et immunomodulation. Site
Internet Société Tunisienne de Médecine Interne 2006
- BROCKMEYER NH et Coll. Immunomodulation of ciméti-
dine in healthy volunteers ; Journal of Molecular Medicine 67,
1: 26-30, 1989
- CHOI YS, HANN SK, PARK YK; The effect of cimetidine
on verruca plana juvenilis: clinical trials in six patients. J.
Dermatol (Tokio) 20/497, 1993
- GALANAKIS E., PAPADAKIS C.E. et Coll PFAPA syndrom
in children evaluated for tonsillectomy. Archiv. Of Disease in
Childhood; 86:434-435, 2002
- GOLDWATER PN et Coll. Low dose intradermal hepatitis B
vaccination. New Zealand Medic. Journal 99: 703-705, 1986
- KUBOTA T, FUJIMARA H et Coll. British Journal of cancer,
86: 1257-1261, 2002
- LONG SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatis,
pharyngitis, and adenitis (PFAPA) - Wat it is it? J.Pediatr
135:1-5, 1999
- MARSHALL GS. Et Coll.Syndrome of periodic fever,
pharyngitis, and aphthous stomatis. J. Pediatr, 110:43-46, 1987
- ORLOW SJ, PALLER A. Cimetidine therapy for multiple vi-
ral warts in children. J. Am. Acad Dermatol 28:794, 1993
- PARSAD D., SAINI R., NEGY Ks. Comparison of combi-
nation of cimetidine and levamisole with cimetidine alone
in the treatment of recalcitrant warts. Australian Journ. Of
Dermatol. 40:93, 1999
- THOMAS KT et Coll. Periodic fever syndrome in children. J.
Pediatr, 135:15-21, 1999
- YILMAZ E., ALPOSY E., BASARAN E. Cimetidine therapy
for warts. A placebo-controlled double-blind study. J. Am.
Acad Dermatol 34:1005, 1996