



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2019) xxx–xxx

L'intérêt des prébiotiques et des probiotiques dans l'immunothérapie allergénique

The value of prebiotics and probiotics in allergen immunotherapy

M. Bodinier

Centre INRA des Pays de La Loire, UR1268 BIA, rue de la géraudière, BP71627, 44316 Nantes cedex 3, France

Reçu le 4 février 2019 ; accepté le 4 février 2019

Mots clés : Allergie ; Immunothérapie ; Prébiotiques ; Probiotiques ; Système immunitaire ; Microbiote

Keywords: Allergy; Immunotherapy; Prebiotics; Probiotics; Immune system; Microbiota

Trente à 40 % de la population mondiale souffre d'une allergie. C'est une maladie multifactorielle liée au dysfonctionnement de 3 acteurs biologiques : le microbiote, les muqueuses et le système immunitaire. Ces altérations conduisent à un défaut dans l'établissement de la tolérance immunitaire. Elle se caractérise par une production d'IgE, un déséquilibre entre les réponses immunitaires adaptatives Th1 et Th2, en faveur des réponses Th2 et un dysfonctionnement des lymphocytes T régulateurs (Tregs). Les cellules lymphoïdes innées, épithéliales et dendritiques jouent également un rôle crucial.

L'immunothérapie allergénique (AIT) est le seul traitement immunomodulateur disponible pour les patients allergiques. Jusqu'à présent, le sous-cutané est la voie d'administration par excellence mais de nouvelles voies sont explorées : orale, sublinguale, épicutanée, intradermique et nasale. L'AIT est un traitement induisant une tolérance immunitaire efficace pour réduire les symptômes de la rhinite allergique, de l'asthme, de l'allergie au venin et de l'allergie alimentaire. Les Tregs exercent leur fonction immunosuppressive via l'IL-10, en bloquant directement la dégranulation des mastocytes et en utilisant des mécanismes faisant intervenir la mort cellulaire. Les cellules B régulatrices (Bregs) peuvent aussi contribuer à l'induction de tolérance pendant l'AIT par la suppression des cellules T effectrices médiée par l'IL-10, l'inhibition de la maturation des cellules dendritiques, l'induction de Tregs et la production d'anticorps IgG4. Plusieurs marqueurs cellulaires et humoraux

tels que la réactivité des basophiles, l'apparition des Tregs et Bregs sécrétant d'IL-10 et le ratio IgE/IgG4 sont utilisés comme biomarqueurs de l'efficacité de l'AIT.

Pour renforcer l'induction de la tolérance au cours de l'AIT, différents adjuvants sont étudiés notamment des immunomodulateurs synthétiques ou biologiques capables de renforcer les réponses des lymphocytes T Th1 et/ou Tregs spécifiques de l'allergène (probiotiques, prébiotiques, adjuvant minéral, TLR ligands, produits bactériens). Ces molécules pourraient agir directement sur les cellules T CD4+ mais aussi sur les cellules dendritiques ou même épithéliales.

Les probiotiques et les prébiotiques sont des adjuvants prometteurs dans le contexte de l'AIT.

Les probiotiques sont des microorganismes bénéfiques pour la santé de l'hôte. Ils modulent la réponse immunitaire localisée. Il existe des preuves insuffisantes mais prometteuses pour recommander l'ajout de probiotiques aux aliments pour la prévention et le traitement de la dermatite atopique, la rhinite allergique et l'eczéma atopique. Les probiotiques interagissent avec une grande variété de cellules (entérocytes, cellules dendritiques, Th1, Th2, Treg) et peuvent moduler la réponse immunitaire vers des effets pro- ou anti-inflammatoires en fonction de l'espèce bactérienne. Ces données ont incité à utiliser les probiotiques pour renforcer l'efficacité de l'AIT en favorisant l'induction de tolérance. Dans la littérature on peut recenser actuellement 4 études précliniques et 4 études cliniques utilisant les probiotiques en AIT. Chez l'animal 3 études ont utilisé des bactéries probiotiques productrices de l'allergène en oral [1], en intranasal [2] et en sublingual [3] dans des modèles d'asthme et

Adresse e-mail : marie.bodinier@inra.fr

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2019.02.009>

1877-0320/© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

d'allergie alimentaire. Une étude a utilisé l'allergène en association avec *Bifidobacterium bifidum* en sublinguale dans un modèle d'allergie respiratoire [4]. Deux études convergent vers une amélioration de l'efficacité de l'AIT en présence de probiotique avec un bénéfice clinique et une plus forte capacité à réorienter la réponse Th2 vers des profils cellulaires Th1 et Tregs [1,4]. Une étude démontre qu'il n'y a aucun avantage clinique en présence de probiotique mais une plus forte immunomodulation (forte production d'IL10) [3]. Chez l'homme on peut recenser 4 études cliniques dans l'asthme [5], la rhinite allergique [6,7] et l'allergie alimentaire [8] en AIT sublinguale, sous-cutanée associée avec le probiotique en oral et en oral. Dans tous les cas on note une plus forte immunomodulation (diminution de l'IL-4, des IgE spécifiques et augmentation des IgG4 spécifiques) et une amélioration clinique. On remarque en AIT sous-cutanée avec le probiotique en oral une forte induction des Bregs spécifiques et producteurs d'IL-10. Après 6 mois d'arrêt de l'AIT, l'effet protecteur perdure dans le groupe probiotique. L'AIT orale avec le probiotique dans l'allergie alimentaire s'est avéré très efficace au niveau clinique [8] et au niveau mécanistique : réduction des IgE spécifiques et augmentation des IgG4 spécifiques. Après 4 ans d'arrêt du traitement, le bénéfice clinique perdurait et la réponse allergique spécifique était toujours supprimée chez les patients traités.

Pour conclure, le probiotique semble avoir un intérêt en AIT. Il permet de renforcer l'orientation du système immunitaire vers la tolérance (Bregs et Tregs spécifiques) ce qui ferait perdurer dans le temps l'effet protecteur de l'AIT. Pour confirmer, ces données il manque des études cliniques qui comparent l'effet de l'AIT avec ou sans probiotiques et qui étudient la persistance dans le temps de l'effet protecteur après arrêt de l'AIT.

Les prébiotiques sont des oligosaccharides alimentaires non digestibles capables d'imiter les effets immunomodulateurs exercés par les oligosaccharides du lait maternel chez les nourrissons allaités. Ils exercent une activité prébiotique en stimulant la croissance de bactéries intestinales commensales protectrices et sont fermentés en acides gras à chaîne courte (AGCC). Les AGCC stimulent les cellules immunitaires et les cellules épithéliales intestinales via des récepteurs couplés aux protéines G, améliorant ainsi l'intégrité de l'intestin et favorisant la tolérance orale. Les prébiotiques peuvent interagir directement avec les cellules immunitaires impliquées dans l'induction de la tolérance orale. Leur capacité à moduler la réponse immunitaire et à atténuer les réactions allergiques dans des modèles murins d'allergie alimentaire et chez des enfants à risques d'atopie suggère qu'ils pourraient fournir un bénéfice potentiel en combinaison avec les stratégies d'AIT.

On peut recenser seulement 2 études précliniques utilisant les prébiotiques en association avec l'AIT et il n'existe pas à ce jour d'étude clinique. Dans les 2 cas, les prébiotiques étaient donnés

par l'aliment (FOS ou scFOS/lcFOS) et l'AIT se faisait par voie orale dans des modèles d'allergie alimentaire [9,10]. Dans les 2 études, le prébiotique augmente l'efficacité de l'AIT (réduction des symptômes) via une augmentation dans les ganglions mésentériques des Tregs. Cet effet tolérogène était médié par les cellules dendritiques CD103+, le TGF- β , l'acide rétinolique et la galectine 9. Les prébiotiques semblent donc prometteurs mais il manque des données préclinique et surtout clinique pour conclure à un effet positif.

Ainsi, l'effet adjuvant des prébiotiques et des probiotiques dans l'AIT semble très intéressant surtout en termes d'immunomodulation pour booster la réponse tolérogène et potentiellement faire perdurer cet effet protecteur. Cependant, il manque des études précliniques et cliniques pour confirmer ces effets et comprendre la mécanistique.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Charng YC, Lin CC, Hsu CH. Inhibition of allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity by recombinant lactic-acid bacteria. *Vaccine* 2006;24:5931–6.
- [2] Cortes-Perez NG, et al. Allergy therapy by intranasal administration with recombinant lactococcus lactis producing bovine-lactoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:25–31.
- [3] Ghasemi Z, et al. Sublingual immunotherapy with Sal k1 expressing lactococcus lactis down-regulates Th2 immune responses in balb/c mice. *Iranian J Allergy Asthma Immunol* 2018;17:281–90.
- [4] Moussu H, et al. Bifidobacterium bifidum NCC 453 promotes tolerance induction in murine models of sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:35–42.
- [5] Xu LZ, et al. Combination of specific allergen and probiotics induces specific regulatory B cells and enhances specific immunotherapy effect on allergic rhinitis. *Oncotarget* 2016;7:54360–9.
- [6] Liao HY, et al. Clostridium butyricum in combination with specific immunotherapy converts antigenspecific B cells to regulatory B cells in asthmatic patients. *Sci Rep* 2016;6:20481.
- [7] Jerzynska J, et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass specific sublingual immunotherapy in children with allergy. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:324–34.
- [8] Tang ML, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135 [737–744e738].
- [9] Wagenaar L, et al. Dietary supplementation with nondigestible oligosaccharides reduces allergic symptoms and supports low dose oral immunotherapy in a peanut allergy mouse model. *Mol Nutr Food Res* 2018; 62:e1800369.
- [10] Vonk MM, et al. Improved efficacy of oral immunotherapy using nondigestible oligosaccharides in a murine cow's milk allergy model: a potential role for foxp3+ regulatory T cells. *Front Immunol* 2017; 8:1230.