



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Environnement microbiologique, confinement et risque allergique

Environmental microbiology, confinement and risk for allergy

C. Dzviga^a, A.-E. Berger^b, C. Lambert^{a,b,*}

^a Association régionale des allergologues (afimal), 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^b Laboratoire d'immunologie, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 2 octobre 2020

Accepté le 15 novembre 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Environnement

Risque allergique

Hygiène

Microbiote

Répertoire immunologique

RÉSUMÉ

L'incidence des allergies augmente d'année en année dans les pays industrialisés et est plus élevée que dans les pays en voie de développement. Cette augmentation est en fait avantagée liée au niveau élevé d'hygiène de vie et à l'éloignement de la nature (terre, végétation, animaux) bien que d'autres facteurs interviennent sûrement. Nous faisons face au paradoxe que vivre une vie trop protégée des risques infectieux est mauvais pour la santé. Le système immunitaire adaptatif (SIA) qui a pour but essentiel de défendre durablement l'organisme doit se constituer progressivement et s'entretenir en termes d'étendue de reconnaissance (répertoire), de discernement entre pathogènes et saprophytes (tolérance) et d'adaptation de réponse (Th1/Th2), surtout dans la petite enfance mais ensuite tout au long de la vie. Le microbiote, notamment intestinal, extrêmement diversifié, est un intermédiaire très important entre environnement et SIA, étant directement influencé par l'exposition environnementale et l'alimentation et ayant une interaction étroite, continue avec le SIA, surtout au niveau des muqueuses. Les deux systèmes s'auto-organisent selon les stimulations externes et ont des contraintes de volume (homéostasie). Ils se stimulent et se limitent mutuellement. L'allergie, une anomalie de réponse du SIA, apparaît associée à une dysbiose et à un environnement « trop » propre. Mais la relation de causalité n'est pas facile à démontrer d'autant plus que chaque système est complexe, que les relations rapportées ne sont pas toujours univoques et qu'il existe de nombreux facteurs de confusion. Il est quasi-impossible de mettre en place des études cliniques en modifiant drastiquement l'environnement de volontaires, pour une longue durée. Il existe cependant de rares opportunités. Par exemple, des volontaires sont en mission dans la station Franco-Italienne Concordia, au Pôle sud. Ils restent 10 mois dans un isolement extrême avec une exposition antigénique très faible. L'Agence spatiale européenne suit l'état de santé physique et mentale de ces sujets en vue des longs vols. L'institut Paul Emile Victor de Brest est en charge de la logistique. Le consortium européen ICELAND surveille les modifications du microbiote et du répertoire immunologique dans ces conditions.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Incidence of allergies increases year after year in industrialized countries and is higher as compared to poor resource countries. This raise is in fact better related to the level of hygiene in these countries and the lack of proximity to nature, soil or animals although more causes are possible. So, we are facing the paradox that living in better conditions is not so good for health ! The adaptive immunity (ASI), which major goal is to protect, in long-term, the body, needs to mature progressively and stay fit all life, in terms of extend of recognition (repertoire), discernment between pathogens and saprophytes, tolerance and adaptation of the response type (Th1/Th2). This mainly happen during the first years of life but keep going all along life duration. Microbiota, specially the one from the gut, is extremely diversified. It plays a major intermediary role in between environment and ASI, directly depending on the exposure to aerosols

Keywords:

Environnement

Allergy risk

Hygiene hypothesis

Microbiota

Immune repertoire

Overclean

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : claudelambert@chu-st-etienne.fr (C. Lambert).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.11.004>

1877-0320/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

and food intake and keeping close cross-talk with the ASI, specially across the mucosae. Both microbiota and ASI are self-organized according to external constraints and internal homeostasis rules. They both cross-stimulate and regulate each other. Allergy, as an abnormal reaction of the ASI, appears to be related to dysbiosis, specially in an "overclean" environment. But causal relationship is not easy to prove specially because we are facing highly complex systems and numerous confounding parameters. Multiple studies have approached this question but conditions and methods vary and results are not univoqual. Also, it is difficult to conduct clinical studies on volunteers under drastic restrictions for a long time. However, rare opportunities exist. As an example, volunteers go in mission in the Franco-Italian station in South Pole, named Concordia. They face a complete confinement for 10 months, in extreme conditions with very low antigenic burden. The European Space Agency follows their physical and mental health with high interest in view of long space flight risks. Paul Emile Victor institute in Brest (France) manage the logistic and maintenance. A European consortium ICELAND conducts an immune survey of the teams specially regarding immune repertoire and microbiota changes.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

SIA système immunitaire adaptatif
MALT système immunitaire associé aux muqueuses

L'incidence des allergies augmente d'année en année dans nos pays dits « industrialisés ». De très nombreuses études épidémiologiques le montrent et notre seule pratique suffit à nous en convaincre. L'incidence progressive pose de réels problèmes de santé publique. En comprendre les mécanismes permettrait d'instituer des mesures préventives autant que faire se peut.

1. Évidences

Des différences d'incidences d'allergie ont été observées, par exemple, entre l'Europe de l'Ouest (plus urbanisée) et l'Europe de l'Est [1], entre Allemagne de l'Ouest et de l'Est avant la chute du Mur de Berlin [2], entre Finlande et Carélie Russe [3,4], etc. Ces différences s'atténuent depuis l'ouverture des frontières, la libre circulation et l'homogénéisation des conditions de vie. D'autres études ont été faites aux États-Unis ou en Australie. Il n'est pas possible ici d'en rapporter toutes les données. Les allergies sont moins fréquentes dans les pays en voie de développement et tendent à rattraper les incidences de pays industrialisés lorsque le pays a un développement socio-économique rapide. Quand des ressortissants des pays à faible risque allergique migrent vers l'Europe ou en Amérique du Nord, l'incidence d'allergies reste plus faible chez les migrants que chez les autochtones, d'autant plus que la migration est récente. La différence décroît avec la durée d'insertion mais peut encore être sensible à la deuxième génération [5]. L'effet n'est plus significatif lorsque le migrant a quitté son pays avant l'âge de 4 ans [5]. Le phénomène s'applique aussi bien aux allergies respiratoires qu'alimentaires [6].

Le qualificatif « industrialisé » est plus « politiquement » correct que « développé » mais comporte une ambiguïté. L'industrialisation peut suggérer un rôle de la pollution industrielle mais cette pollution est souvent plus importante dans les pays pour lesquels l'écologie n'est pas la priorité. Plus que le caractère « industrialisé », l'effet semble surtout lié au niveau de propreté du pays où vivent les sujets. L'incidence d'allergies augmente plus rapidement dans les régions où les standards d'hygiène sont les plus élevés (« overclean countries » ; [7–9]), où les locaux d'habitation ou professionnels sont plus propres, où les réseaux d'eau sont de meilleure qualité, où la nourriture est plus souvent préparée de façon industrielle, en conditions très surveillées et avec de fréquents ajouts de conservateurs. L'usage de détergents, d'antiseptiques et d'antibiotiques y a également fortement augmenté depuis de nombreuses années. Ainsi, les enfants nés par césarienne, et donc en environnement

stérile, font plus d'allergies que ceux nés par voie naturelle [10,11]. Les populations sont de plus en plus éloignées de la nature (terre, végétation, animaux). Les enfants des villes font plus d'allergies que ceux des campagnes [12]. Les enfants vivant en quartiers très urbanisés font plus d'allergies que ceux qui sont à proximité d'espaces verts ou de terrains agricoles (notion de « Residential greenness » [13]). En milieu rural, les enfants vivant en habitation moderne font plus d'allergies que ceux vivant à la ferme [14]. Les allergies sont également moins fréquentes paradoxalement chez les enfants qui vivent en présence d'animaux de compagnie, surtout les chiens [15–17]. En Europe, l'introduction précoce de fromages fermentés dans l'alimentation ou l'exposition aux moisissures protègent les enfants d'allergie (étude Pasture [18,19]). En Amérique du Nord, deux communautés anabaptistes rurales, très fermées, proches génétiquement, descendant directement de petites communautés mennonites d'Europe du XVI^e siècle, ont fait l'objet de plusieurs études. Les allergies sont plus fréquentes chez les Huttérites qui se sont partiellement ouverts à quelques « facilités » modernes (électricité, électronique, véhicules à moteur, voire études supérieures...) contrairement aux Amish qui refusent tout recours à la technologie, circulent en buggies tirés par des chevaux, construisent et cultivent tout à la main [7].

Notons que la relation épidémiologique n'est cependant pas univoque et n'est pas retrouvée dans toutes les études [20], soulevant encore quelques débats [6,21]. Les quelques discordances peuvent être, en partie, expliquées par l'hétérogénéité des études en termes de recrutement et de type d'allergie (rhinite, asthme, dermatite atopique, allergie alimentaire). Certaines études ont considéré la notion d'allergie simplement sur l'interrogatoire alors que d'autres ont exigé des validations diagnostiques par tests cutanés, par biologie, plus rarement par tests de provocation, ce qui réduit considérablement les tailles de populations étudiées [22]. L'exposition environnementale est également abordée avec des indicateurs très variés comme un certain périmètre de proximité avec des espaces verts ou la présence d'animal de compagnie ou encore l'habitation dans une ferme... Il existe quelques tentatives de normalisation d'indices d'exposition comme le *Normalized Difference Vegetation Index* (NDVI ; [13]) encore peu utilisés.

Quoi qu'il en soit, l'association entre « propreté » de l'environnement et risque allergique est indéniable et un rôle probable de l'exposition bactérienne tend à faire consensus. L'éviction du risque infection par exposition bactérienne ne serait donc pas (toujours) bonne pour la santé ! Ce paradoxe a soulevé diverses hypothèses proches comme la théorie hygiéniste (appauvrissement microbien [23]) ou celle des « vieux amis manquants » (disparition de saprophytes pro Th1 ; [24]) ou encore celle de l'« Exposition restreinte d'antigène » (appauvrissement de répertoire [25]) soulève des questions [26–28].

2. Comment les facteurs environnementaux peuvent-ils agir sur notre immunité ?

Le système immunitaire adaptatif (SIA) a pour but essentiel de défendre durablement l'organisme, et la population, contre les risques externes en sachant s'adapter à tout changement. Après une première éducation sommaire dans le thymus, le SIA doit parfaire son éducation sur le terrain, dans la vraie vie. Il doit pouvoir reconnaître le plus possible d'antigènes et se constituer un large « répertoire » immunologique. Le SIA garde une mémoire de toutes les compétences acquises au cours de la vie [29]. Les stimulations occasionnelles, « piqûres de rappel naturelles », permettent d'entretenir sa forme, son répertoire et sa mémoire et éventuellement d'affiner ses réactions. Un défaut ou un « oubli » dans le répertoire ouvre une brèche pour une infection spécifique, opportuniste. Le répertoire est limité à un volume total mais, la nature ayant horreur du vide, il doit occuper ce volume à niveau constant (règle d'homéostasie). Ainsi, la perte de certaines spécificités laisse de la place à d'autres spécificités pour prendre leurs aises et proliférer de façon inappropriée [23].

Beaucoup de bactéries, virus ou parasites de l'environnement peuvent induire des maladies qui mettent en péril l'individu, voire l'espèce. Mais une grande majorité d'autres germes sont inoffensifs (saprophytes). Le SIA doit « apprendre » à discerner les antigènes « bons » des pathogènes potentiels. Ne reconnaissant qu'à l'échelle moléculaire, le SIA doit apprendre l'innocuité des « bons » antigènes qu'ils proviennent de l'organisme lui-même, les antigènes inertes inhalés ou ingérés tout comme ceux des microbiotes.

Le SIA est compartimenté selon les tissus qu'il protège préférentiellement avec des mécanismes d'orientation (*homing*) pour les cellules qui sont attirées et guidées par le « chant » des chimiokines et s'incrusteront grâce à leurs molécules d'adhésion [30–32]. Ainsi existe-t-il un SIA associé aux muqueuses (MALT) ou à la peau. Le MALT, fortement exposé aux bons antigènes alimentaires ou environnementaux, est propice à la « tolérance » mais aussi en première ligne pour les allergies respiratoires ou alimentaires.

L'allergie est une réaction inadaptée du SIA, fortement excessive et inappropriée, dirigée contre des antigènes non pathogènes (pollens, phanères d'animaux, aliments). Elle peut être due à un défaut de tolérance spécifique, un déséquilibre de qualité de réponse (Th1/Th2), un défaut de compétition antigénique ou encore une surreprésentation de la spécificité dans le répertoire.

3. Microbiote

Le microbiote est constitué d'une énorme quantité de bactéries auxquelles le MALT est très précocement et durablement exposé. La taxonomie du microbiote montre une impressionnante diversité classifiée en phylums, classes, ordres, familles, genres et espèces (Fig. 1). Les principaux phylums du microbiote chez l'homme sont les Bacteroidetes, Actinobacteries et Firmicutes avec les Protéobactéries, Fusobactéries et autres Lentisphaerae qui sont minoritaires.

Les colonies bactériennes du microbiote maintiennent entre elles une auto-organisation qui régit leur équilibre naturel, régule l'apport régulier de colonies externes et neutralise rapidement les éventuels pathogènes. Les colonies ont un espace à remplir (là encore, règle de l'homéostasie) mais sont en compétition entre elles pour garder leur place (adhésion sur le tapis muqueux « niche compétition ») et pour les nutriments [33]. Elles participent à la digestion des aliments et des produits inhalés et produisent des substrats nutritionnels (acides aminés, vitamines). Les analyses des microbiotes sont de plus en plus précises (mais aussi de plus en plus complexes) avec l'accès aux nouvelles méthodes génomiques. Néanmoins, les classifications varient selon la base de données de

référence du séquençage, ce qui rend parfois difficile les comparaisons d'études [34].

Les compositions des microbiotes varient selon leur site anatomique, en contact permanent avec les antigènes environnementaux (peau, intestin, pharynx, organes génitaux...). Le microbiote digestif au niveau du grêle est riche en Streptococcus, Veillonella et Lactobacilli alors que le colon contient préférentiellement des Bacteroides, Clostridia, Fusobacteria, Bifidobacteria, Escherichia, Entérobactéries, Entérocoques, Klebsielles, Lactobacillus, et Proteus [35,36]. Notons que les études cliniques en allergologie portent essentiellement sur le microbiote colique et pas sur le grêle, du fait de la facilité de collection des selles. Les Actinobacteries sont majoritaires sur la peau et dans l'estomac. Les Firmicutes sont majoritaires dans le vagin [34].

De façon surprenante, le microbiote intestinal commence à s'installer in utero en fin de grossesse. Il se forme surtout chez le nourrisson, par étape selon le régime et la diversification alimentaire jusqu'à une constitution symbiotique appelée « Enterotype », stable à partir de 3 ans [37]. La lactation favorise les bifidobactéries. La diversification favorise les Bacteroidetes et Firmicutes.

Le microbiote le plus souvent étudié se limite aux bactéries et néglige les autres composants comme les virus, archéobactéries (archaea), levures, protistes et les parasites. Les infestations parasitaires stimulent préférentiellement les cytokines de type Th2 et la production d'IgE mais sont, paradoxalement, plus fréquentes dans les pays à faible hygiène environnementale et faible incidence d'allergie [38].

4. Le microbiote (bactérien) est directement influencé par l'environnement

De nombreuses études ont mis en évidence des déséquilibres de microbiotes (dysbioses) chez les sujets vivant dans les conditions environnementales à haut niveau d'hygiène. La charge microbienne est rarement mesurée, en raison de difficulté technique, mais un appauvrissement de la biodiversité des microbiotes est souvent rapportée [39–42]. La représentation des Bacteroides et Proteobacteries décroît au profit d'autres phylums. Une proximité à la terre, à la végétation et aux animaux favorise la biodiversité du microbiote [37]. Par exemple, la représentation des Bifidobacteriaceae (Actinobacteria) est plus faible chez les sujets qui ont un animal de compagnie au profit des Peptostreptococcaceae (Firmicutes, [15]).

5. Le microbiote (bactérien) est influencé par le régime alimentaire

De l'alimentation, le microbiote profite des apports en bactéries de l'environnement, en énergétique, oligo-éléments et en fibres. Les régimes peuvent favoriser certaines phyla [43,44]. Par exemple, les régimes omnivores ou riches en protéines favorisent les Bacteroides et Bifidobacterium (B type, prédominant dans les régions industrialisées) alors que le régime végétarien ou riches en carbohydrates favorise les Prevotella (P-Type) [45]. Le lait, riche en galacto-oligosaccharides, favorise les bifidobactéries qui métabolisent les oligosaccharides de lait humain (HMO) en acides gras à chaîne courte. Le lait en poudre, au contraire, favorise les anaérobies comme les Bactéroïdes et les Clostridia qui sont plus efficaces pour la dégradation xénobiotique qu'ils utilisent pour synthétiser des vitamines. Les régimes riches en acides gras et en sucres favorisent les Ruminococcaceae, Desulfovibrionaceae, Rikenellaceae aux dépens des Prevotelles. Ils favorisent également la production d'IL-4 et IgE [46]. Autre exemple, des enfants du Burkina Faso qui ont une alimentation essentiellement végétarienne, ont un microbiote contenant moins de Firmicutes que les enfants européens, mais plus de Bacteroides surtout des Prevotelles et Xylanibacteries qui ont une forte capacité d'hydrolyse de la cellulose [47].

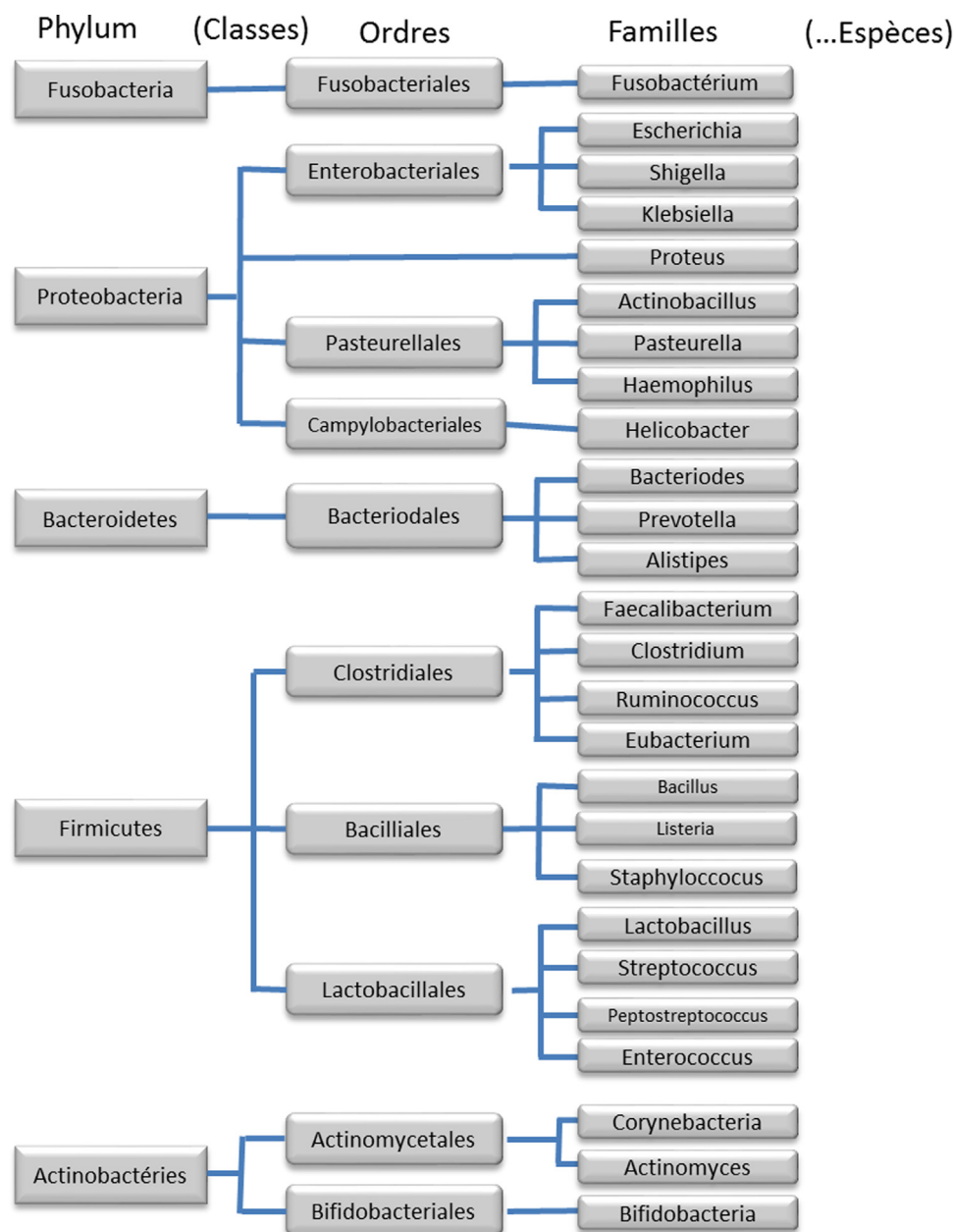


Fig. 1. Un environnement proche de la nature et des animaux promeut un répertoire immunitaire large et équilibré, avec un rôle d'intermédiaire important du microbiote, particulièrement digestif. Un appauvrissement antigénique nuit à la bonne forme du système immunitaire et l'appauvrit comme il appauvrit le microbiote. Les volumes globaux restant constant pour mécanismes d'homéostasie, aggravant les déséquilibres internes.

6. Le microbiote (bactérien) est indispensable au maintien de notre immunité

Le rôle du microbiote est essentiel au moment de la constitution de l'immunité dans la petite enfance qui représente une « fenêtre d'opportunité ». Mais il est généralement admis que son rôle se prolonge tout au long de la vie bien que ce soit difficile à démontrer [29,48].

7. Le microbiote intestinal influence tout particulièrement la réponse immunitaire

Le SIA a besoin d'apprendre et de se rappeler. À l'abri de la peau, des phanères et des sécrétions muqueuses, les occasions d'exposition ne sont pas si nombreuses en dehors des expositions accidentelles causées par les plaies. Le microbiote fournit constamment des débris cellulaires ou moléculaires qui, avec des

produits ingérés (nourriture, boissons) traversent la muqueuse intestinale fine et stimulent le SIA. Cette stimulation continue permet d'entretenir la réactivité immunitaire et la diversité de son répertoire. Mais l'exposition antigénique sur le MALT favorise particulièrement une tolérance et une production d'IgA. Les cellules dendritiques CD103⁺ mésentériques produisent de préférence du TGFβ et induisent les lymphocytes T régulateurs tolérogènes [33,49,50]. Les bactéries filamenteuses segmentées, non cultivables, du microbiote favorisent aussi cette activité tolérogène [43,51]. Et il a été montré que les enfants nés en milieu rural (plus exposés qu'en ville, et moins à risque d'allergies) étaient de meilleurs producteurs d'IL-10 [52,53]. Inversement, certaines bactéries du microbiote comme les *Acinetobacter lwoffii* and *Lactococcus lactis* sont de puissants inducteurs de réponse Th17, Th22 qui vient contrebalancer la propension tolérogène du MALT en stimulant la production d'IL-12 par les cellules présentatrices d'antigène [54].

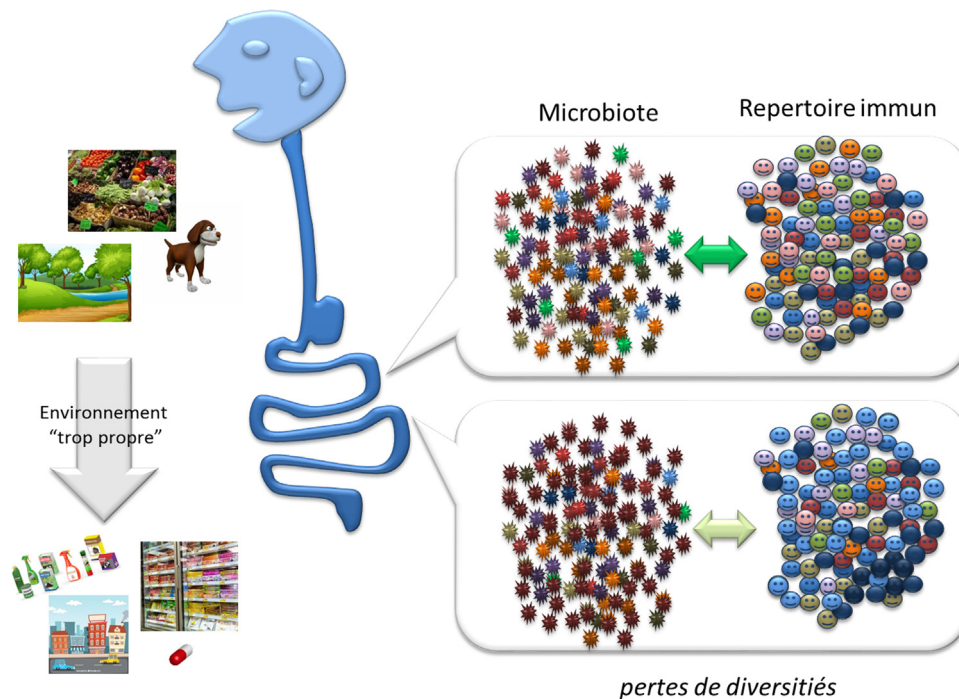


Fig. 2. Représentation simplifiée de la taxonomie du microbiote intestinal avec les principaux Phylums, Ordres et familles qui sont le plus souvent cités dans la bibliographie liée à l'allergie.

Le microbiote exerce une stimulation permanente sur le SIA. En retour, le système immunitaire exerce une pression sur le microbiote par la production d'IgA, et autres molécules microbicides qui participent à la régulation de l'équilibre entre les souches bactériennes et limite les émergences de pathogènes, causes possibles réactions inflammatoires dans l'intestin. Le SIA et le microbiote forment donc une symbiose pour s'adapter à l'environnement avec interaction mutuelle bénéfique qui a su traverser toutes les épreuves de l'évolution et se consolider [55].

8. Environnement, dysbiose et risque allergique

Le microbiote est influencé par l'environnement et des dysbioses ont été montrées dans les situations environnementales qui sont associées à un haut risque d'allergie, comme vivre dans un environnement peu contaminé (loin de la terre, de végétation, d'animaux), naître par césarienne, être alimenté par du lait artificiel ou encore être traité précocement par des antibiotiques Fig. 2 [48,56–59].

Des dysbioses ont été également rapportées dans des populations de patients allergiques. Par exemple, les Firmicutes étaient surreprésentées et les Actinobacteries sous-représentées chez les patients avec des rhinites allergiques [60] ou des allergies alimentaires [44,61]. Les Bacteroidacés et Firmicutes (Clostridiacés et Enterobacteriacés) étaient surreprésentés aux dépens des Actinobacteries (Bifidobacteriacés) et Lactobacillacés (autres Firmicutes) chez des patients avec asthme ou eczémas [48,61]. Une surreprésentation de Protéobactéries (population très minoritaire dans le microbiote) avec celle de Bacteroides a été trouvée dans une autre étude chez des enfants qui présentaient de l'eczéma [61–63] ou encore le Clostridium difficile chez les enfants qui avaient une dermatite atopique ou une bronchoconstriction [64] ou encore dans l'allergie alimentaire [65]. Au total, un très grand nombre d'études ont été publiées. Elles ne vont pas toujours dans le même sens selon le niveau de précision d'analyse du microbiote (phylum, ordres ou genres). Par exemple, dans l'allergie alimentaire, les bactéries du phylum Firmicutes sont globalement surreprésentées

mais, en regardant plus précisément, au niveau du genre, certaines augmentent et d'autres diminuent. De même, les Bifidobacteries (Actinobacteries) étaient globalement plus représentées dans la dermatite atopique, mais au niveau de l'espèce, c'était le cas pour les *B. pseudocatenulatum* alors que les *B. breve* et *B. adolescentis* (Verrucomicrobia) étaient abaissées [66]. Il est donc difficile de tirer des conclusions univoques. Des méta-analyses tentent de clarifier en comparant les études et des discordances avec les limites qu'on a vues, de disparités des méthodes et des classifications microbiologiques [67,68].

Par contre, la perte d'équilibre global du microbiote (richesse) est toujours retrouvée et peut être mesurée en utilisant divers paramètres de calcul tels que l'indice de diversité de Chao ou la diversité phylogénétique alpha et beta et l'indice de diversité peut être inversement corrélé aux taux d'IgE, d'éosinophilie et au risque d'allergie [69,70].

Beaucoup de facteurs de confusion doivent être pris en compte comme l'âge, la région géographique, le régime alimentaire, la prépondérance des carbohydrates et d'acides gras aux dépens des fruits et végétaux [2,71], les conditions d'hygiène et de sécurité alimentaire, les méthodes en agriculture et l'emploi de pesticides et engrais, les procédés industriels de préparation alimentaire, les utilisations de conservateurs et perturbateurs endocriniens [72], l'hygiène corporelle et le cosmétique, l'activité physique, l'air intérieur. Les infestations parasitaires, notamment des helminthes ont également considérablement diminué [73,74]. Par exemple, une exposition à *Toxocara* spp généralement d'origine animale (zoonose) peut favoriser (OR = 5,65) une allergie aux phanères de chat [75]. De plus, la qualité de l'environnement n'est pas le seul facteur de différenciation, il existe notamment des différences de répartition des polymorphismes polygéniques entre les populations.

9. Constitution du risque allergique, robustesse et résilience

Les arguments qui relient l'amélioration de la qualité de l'environnement et le risque allergique avec un rôle intermédiaire

de la dysbiose sont nombreux. Cette relation s'établit en grande partie pendant la petite enfance, au moment de la formation du SIA [48]. Mais dans quelle mesure peut-il changer durant la vie adulte ? Les études de populations migrantes ont montré que le système s'adapte progressivement aux changements et que leur risque allergique croît progressivement vers celui des autochtones qui ont vécu toute leur vie dans l'environnement « propre ». De plus, on voit apparaître des allergies à tout âge. Dans quelle mesure ce risque peut-il s'être altéré ou au contraire se corriger par un changement de conditions ? Quelle est sa robustesse, son inertie, sa capacité de résilience ? Que peut-on attendre d'actions préventives sur l'environnement ou des interventions probiotiques [46] ? Toutes ces questions restent en suspens.

10. Comment explorer la relation environnement-risque allergique ?

Il est très difficile de répondre à ces questions et quasiment impossible de mettre en place des études cliniques sur l'effet de modifications drastiques de l'environnement, pour une longue durée, sur des volontaires. Cependant, il serait intéressant de suivre des groupes en situation d'isolation prolongée, éventuellement de confinement, avec une nourriture commune, souvent conservée, comme des sous marins ou cosmonautes de la station spatiale internationale ou sur les stations en terre australe. Par exemple, une douzaine de volontaires restent une année pour entretenir la station Franco-Italienne Concordia, dans un lieu complètement isolé au pôle sud, à 1100 km de la cote, 3230 m d'altitude, en isolement complet pendant 10 mois de l'année, avec une température extérieure entre -50 et -80°C . Dans ces conditions extrêmes, l'environnement est très restreint, en absence complète de végétation ou de vie animale, très peu de bactéries, virus, moisissures, acariens et donc forte pauvreté en antigènes. Ces équipes intéressent beaucoup l'Agence spatiale européenne (ESA) qui pilote de nombreuses études sur le comportement humain, la résistance des sujets au confinement, notamment dans la perspective de très longs vols spatiaux. C'est cette opportunité exceptionnelle que nous proposons d'exploiter pour suivre les changements éventuels du microbiote, du répertoire immunologique et du risque allergique au retour.

En conclusion, le rôle de l'hygiène et de l'exposition microbiologique sur l'immunité et le risque allergique soulève encore beaucoup de questions qui restent à résoudre pour espérer pouvoir proposer une solution préventive. Les épisodes récents de confinement et distanciation sociale imposées par le risque pandémique pourraient aggraver cette carence antigénique et le risque allergique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Société française d'allergologie, Agence spatiale européenne, Institut polaire français Paul Emile Victor.

Références

- [1] Heinrich J, Nowak D, Wassmer G, Jorres R, Wjst M, Berger J, et al. Age-dependent differences in the prevalence of allergic rhinitis and atopic sensitization between an eastern and a western German city. *Allergy* 1998;53:89–93.
- [2] Kramer U, Schmitz R, Ring J, Behrendt H. What can reunification of East and West Germany tell us about the cause of the allergy epidemic? *Clin Exp Allergy* 2015;45:94–107.
- [3] Laatikainen T, von Hertzen L, Koskinen JP, Makela MJ, Jousilahti P, Kosunen TU, et al. Allergy gap between Finnish and Russian Karelia on increase. *Allergy* 2011;66:886–92.
- [4] Ruokolainen L, Fyhrquist N, Laatikainen T, Auvinen P, Fortino V, Scala G, et al. Immune-microbiota interaction in Finnish and Russian Karelia young people with high and low allergy prevalence. *Clin Exp Allergy* 2020;50:1148–58. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13728>.
- [5] Tham EH, Loo EXL, Zhu Y, Shek LP. Effects of migration on allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;178:128–40.
- [6] Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:3–13.
- [7] Ober C, Sperling AI, von Mutius E, Vercelli D. Immune development and environment: lessons from Amish and Hutterite children. *Curr Opin Immunol* 2017;48:51–60.
- [8] Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:70–7.
- [9] Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:860–5.
- [10] Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:419–24.
- [11] Gu L, Zhang W, Yang W, Liu H. Systematic review and meta-analysis of whether cesarean section contributes to the incidence of allergic diseases in children: a protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine* 2019;98:e18394.
- [12] Ruokolainen L, von Hertzen L, Fyhrquist N, Laatikainen T, Lehtomäki J, Auvinen P, et al. Green areas around homes reduce atopic sensitization in children. *Allergy* 2015;70:195–202.
- [13] Fuertes E, Markevych I, Bowatte G, Gruzdeva O, Gehring U, Becker A, et al. Residential greenness is differentially associated with childhood allergic rhinitis and aeroallergen sensitization in seven birth cohorts. *Allergy* 2016;71:1461–71.
- [14] Patel NP, Prizment AE, Thyagarajan B, Roberts E, Nelson HH, Church TR, et al. Urban vs rural residency and allergy prevalence among adult women: Iowa Women's Health Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:654e1–60e1.
- [15] Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;9:15.
- [16] Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinkel P, Wijga AH, Brunekreef B, et al., group GWPCw. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS one* 2012;7:e43214.
- [17] Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Niemela O, Haapala AM, et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:265–72.
- [18] Roussel S, Sudre B, Reboux G, Waser M, Buchele G, Vacheyrou M, et al. Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental study of the PASTURE cohort. *Environ res* 2011;111:744–50.
- [19] Nicklaus S, Divaret-Chauveau A, Chardon ML, Roduit C, Kaulek V, Ksiazek E, et al. The protective effect of cheese consumption at 18 months on allergic diseases in the first 6 years. *Allergy* 2019;74:788–98.
- [20] Schaub B, Liu J, Hoppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:774e5–82e5.
- [21] van Tilburg Bernardes E, Arrieta MC. Hygiene hypothesis in asthma development: is hygiene to blame? *Arch med res* 2017;48:717–26.
- [22] Winberg A, West CE, Strinnholm A, Nordstrom L, Hedman L, Ronmark E. Assessment of allergy to milk, egg, cod, and wheat in Swedish schoolchildren: a population based cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0131804.
- [23] Flandroy L, Poutahidis T, Berg G, Clarke G, Dao MC, Decaestecker E, et al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Sci Total Environ* 2018;627:1018–38.
- [24] Rook GA, Lowry CA, Raison CL. Microbial "Old Friends", immunoregulation and stress resilience. *Evol Med Public Health* 2013;2013:46–64.
- [25] Haahela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy* 2019;74:1445–56.
- [26] Rook GA, Lowry CA, Raison CL. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Brain Res* 2015;1617:47–62.
- [27] Scudellari M. News feature: cleaning up the hygiene hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:1433–6.
- [28] Allaerts W, Chang TW. Skewed exposure to environmental antigens complements hygiene hypothesis in explaining the rise of allergy. *Acta Biotheoretica* 2017;65:117–34.
- [29] Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology* 2018;154:28–37.
- [30] Bono MR, Elgueta R, Sauma D, Pino K, Osorio F, Michea P, et al. The essential role of chemokines in the selective regulation of lymphocyte homing. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:33–43.
- [31] Ferguson AR, Engelhard VH. CD8T cells activated in distinct lymphoid organs differentially express adhesion proteins and coexpress multiple chemokine receptors. *J Immunol* 2010;184:4079–86.
- [32] Fu H, Wang A, Mauro C, Marelli-Berg F. T lymphocyte trafficking: molecules and mechanisms. *Front Biosci* 2013;18:422–40.
- [33] Jacob S, Jacob DG, Luminos LM. Intestinal microbiota as a host defense mechanism to infectious threats. *Front Microbiol* 2018;9:3328.
- [34] Sankar SA, Lagier JC, Pontarotti P, Raoult D, Fournier PE. The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol* 2015;38:276–86.

- [35] Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:20–32.
- [36] Mailhe M, Ricaboni D, Vitton V, Gonzalez JM, Bachar D, Dubourg G, et al. Repertoire of the gut microbiota from stomach to colon using culturomics and next-generation sequencing. *BMC Microbiol* 2018;18:157.
- [37] Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* 2017;66:515–22.
- [38] Harris N, Gause WC. To B or not to B: B cells and the Th2-type immune response to helminths. *Trends Immunol* 2011;32:80–8.
- [39] Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianaro G, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:323–33.
- [40] Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004;4:478–85.
- [41] Birzele LT, Depner M, Ege MJ, Engel M, Kublik S, Bernau C, et al. Environmental and mucosal microbiota and their role in childhood asthma. *Allergy* 2017;72:109–19.
- [42] von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunology* 2010;10:861–8.
- [43] Burcelin R, Garidou L, Pomie C. Immuno-microbiota cross and talk: the new paradigm of metabolic diseases. *Semin Immunol* 2012;24:67–74.
- [44] Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1122–30.
- [45] De Filippis F, Pellegrini N, Laghi L, Gobbetti M, Ercolini D. Unusual sub-genus associations of faecal *Prevotella* and *Bacteroides* with specific dietary patterns. *Microbiome* 2016;4:57.
- [46] Hussain M, Bonilla-Rosso G, Kwong Chung CK, Bariswyl L, Rodriguez MP, Kim BS, et al. High dietary fat intake induces a microbiota signature that promotes food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:157e8–70e8.
- [47] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691–6.
- [48] Sbihi H, Boutin RC, Cutler C, Suen M, Finlay BB, Turvey SE. Thinking bigger: how early-life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic disease. *Allergy* 2019;74:2103–15.
- [49] Ko HJ, Chang SY. Regulation of intestinal immune system by dendritic cells. *Immune Netw* 2015;15:1–8.
- [50] Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2008;8:435–46.
- [51] Macpherson AJ, Koller Y, McCoy KD. The bilateral responsiveness between intestinal microbes and IgA. *Trends Immunol* 2015;36:460–70.
- [52] Cooper PJ, Amorim LD, Figueiredo CA, Esquivel R, Tupiza F, Erazo S, et al. Effects of environment on human cytokine responses during childhood in the tropics: role of urban versus rural residence. *World Allergy Organ J* 2015;8:22.
- [53] Duramad P, Harley K, Lipsett M, Bradman A, Eskenazi B, Holland NT, et al. Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ Health Perspect* 2006;114:1916–22.
- [54] Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:435–54.
- [55] Sepulveda M, Pirozzolo I, Alegre ML. Impact of the microbiota on solid organ transplant rejection. *Curr Opin Organ Transpl* 2019;24:679–86.
- [56] van den Elsen LWJ, Garssen J, Burcelin R, Verhasselt V. Shaping the gut microbiota by breastfeeding: the gateway to allergy prevention? *Front pediatr* 2019;7:47.
- [57] Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511–21.
- [58] Francino MP. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann Nutr Metab* 2018;73(Suppl 3):12–6.
- [59] Chiu CY, Chan YL, Tsai MH, Wang CJ, Chiang MH, Chiu CC. Gut microbial dysbiosis is associated with allergen-specific IgE responses in young children with airway allergies. *World Allergy Organ J* 2019;12:100021.
- [60] Hyun DW, Min HJ, Kim MS, Whon TW, Shin NR, Kim PS, et al. Dysbiosis of inferior turbinate microbiota is associated with high total IgE levels in patients with allergic rhinitis. *Infect Immun* 2018;86:e00934–1017, <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00934-1>.
- [61] Kourosh A, Luna RA, Balderas M, Nance C, Anagnostou A, Devaraj S, et al. Fecal microbiome signatures are different in food-allergic children compared to siblings and healthy children. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:545–54.
- [62] Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:434–40 [40e1–2].
- [63] Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol* 2014;80:2546–54.
- [64] Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56:661–7.
- [65] Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:254–62.
- [66] Fieten KB, Totte JEE, Levin E, Reyman M, Meijer Y, Knulst A, et al. Fecal microbiome and food allergy in pediatric atopic dermatitis: a cross-sectional pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;175:77–84.
- [67] Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, Tun HM, Brown BP, Pannaraj PS, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nature Commun* 2018;9:4169.
- [68] Zimmermann P, Messina N, Mohn WW, Finlay BB, Curtis N. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:467–85.
- [69] Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clinical Immunol* 2011;128:646e1–5–52e1–5.
- [70] Hua X, Goedert JJ, Pu A, Yu G, Shi J. Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine* 2016;3:172–9.
- [71] Ellwood P, Asher MI, Garcia-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al., Group IPIS. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax* 2013;68:351–60.
- [72] Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR, et al., team PS. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1140–7.
- [73] Cooper PJ, Vaca M, Rodriguez A, Chico ME, Santos DN, Rodrigues LC, et al. Hygiene, atopy and wheeze-eczema-rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. *Thorax* 2014;69:232–9.
- [74] Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:995–1000.
- [75] Jogi NO, Svanes C, Siik SP, Logan E, Holloway JW, Igland J, et al. Zoonotic helminth exposure and risk of allergic diseases: a study of two generations in Norway. *Clin Exp Allergy* 2018;48:66–77.