



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 (2016) xxx–xxx

Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies

The role of gut microbiota in the development of allergies

S. Nicolas^{a,b,*}

^a Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), 31400 Toulouse, France

^b Unité mixte de recherche (UMR) 1048, institut de maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC), équipe 2 : facteurs de risques intestinaux, dyslipidémie, diabète, université Paul-Sabatier (UPS), 1, avenue Jean-Poulhès, BP 84225, 31432 Toulouse cedex 4, France

Reçu le 19 janvier 2016 ; accepté le 20 janvier 2016

Mots clés : Microbiote intestinal ; Allergie ; Système immunitaire

Keywords: Gut microbiota; Allergy; Immune system

L'organisme humain est habité par de nombreuses bactéries principalement situées dans l'intestin et connues sous le nom de microbiote intestinal. Pour donner quelques chiffres, 1 gramme de selles humaines contient environ 100 milliards de bactéries et il est admis que l'intestin d'un individu contient 1 à 2 kilogrammes de bactéries. Être habité par un si grand nombre de micro-organismes n'a rien d'anodin et l'influence du microbiote sur la physiologie de l'hôte n'est plus à démontrer. En effet, celui-ci est impliqué dans la digestion mais également dans la maturation et le développement du système immunitaire. Ainsi, plusieurs souches de bactéries commensales sont capables de moduler la réponse immunitaire adaptative. Par exemple, les bactéries segmentées filamenteuses (SFB) induisent une réponse inflammatoire intestinale de type Th17 [1]. À l'inverse, plusieurs souches de *Clostridium* sont capable d'induire des réponses immunitaires anti-inflammatoires en stimulant la prolifération de lymphocytes T régulateurs [1]. Compte tenu des effets immuno-régulateurs des bactéries intestinales, on est en droit de penser que des altérations du microbiote pourraient conduire à un dysfonctionnement du système immunitaire induisant l'apparition d'inflammations chroniques et d'allergies.

Les premiers liens entre phénomènes allergiques et microbiote sont issus d'un constat épidémiologique simple : les patients allergiques ont un microbiote différent des individus sains. En effet, plusieurs études ont montré que le microbiote

d'enfants atteints d'allergies était moins diversifié que celui d'enfants non allergiques. Par ailleurs, au-delà d'une diminution générale de la diversité du microbiote, la colonisation de l'intestin par certaines souches bactérienne comme *Clostridium difficile* semble prédisposer les patients au développement de symptômes allergiques cutanés comme l'eczéma. À l'inverse, la diminution de certaines souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacteria* est associée à une augmentation de l'apparition de syndromes atopiques [2].

Dans ces conditions, il devient légitime et se demander quels sont les facteurs capables de conditionner la composition et la diversité du microbiote intestinal ? Malgré la cohabitation avec ces milliards de bactéries à l'âge adulte, le nouveau-né est stérile à la naissance et le premier contact avec des bactéries s'effectue lors de l'accouchement. Plusieurs facteurs peuvent moduler cette colonisation comme la nutrition néonatale et les conditions d'hygiène. Ainsi, il a été démontré que l'exposition du nouveau-né à un environnement riche en micro-organismes entraînait une augmentation de la diversité de son microbiote, associée à un moindre risque de développer des allergies. Par exemple, le microbiote d'enfants vivant à la ferme est bien plus diversifié que celui d'enfants vivant dans un environnement plus aseptisé. De plus, ces enfants vivant à la ferme sont moins sujet aux allergies [3].

Un autre facteur induisant une diminution de la diversité microbienne est l'appauvrissement du contenu en fibres alimentaires des régimes occidentaux. En effet, le microbiote intestinal se nourrit principalement de fibres alimentaires et la fermentation de ces fibres aboutit à la production d'acides gras à

* Correspondance.

Adresse e-mail : simon.nicolas@inserm.fr

chaînes courtes (AGCC) (acétate, propionate et butyrate). Dès lors, la faible teneur en fibres des régimes occidentaux n'est pas propice à la diversification du microbiote et à la production d'AGCC. À titre d'exemple, la production d'AGCC par le microbiote d'enfant burkinabes est trois fois supérieure à celle du microbiote d'enfants italiens [4]. Ces acides gras peuvent agir directement sur les cellules immunitaires et exercer des effets anti-inflammatoires. Une étude a mis en évidence que des souris dont le microbiote intestinal produisait beaucoup de propionate étaient moins sensibles aux allergies pulmonaires causées par les acariens. À l'inverse, des souris nourries avec un régime pauvre en fibres, et par conséquent présentant des taux sanguins de propionate plus faibles, étaient quant à elles très sensibles aux allergies pulmonaires [5]. Ces données laissent penser que l'augmentation croissante des syndromes allergiques pourrait être en partie liée à la diminution des fibres alimentaires dans la nourriture des pays développés.

Afin d'évaluer l'impact du microbiote intestinal sur l'apparition et la sévérité des allergies, la communauté scientifique a comparé des souris dépourvues de microbiote intestinal (on parle dans ce cas de souris axéniques) avec des souris naturellement colonisées par un microbiote. Ces souris axéniques sont caractérisées par une exacerbation de l'asthme induit par des allergènes. De plus, cette hypersensibilité aux allergènes disparaît lorsque l'on réintroduit un microbiote dans leurs intestins [6]. Par ailleurs, une autre étude a mis en évidence un début d'explication moléculaire à ces phénomènes. En effet, en activant le système immunitaire, les bactéries intestinales induisent la mise en place d'un tonus inflammatoire physiologique qui inhibe les réponses immunitaires impliquées dans l'allergie. Par conséquent, une souris axénique n'a pas ce tonus inflammatoire et développe des réponses allergiques de type 2 disproportionnées [7].

L'implication du microbiote intestinal dans le développement des allergies a propulsé cet « organe procaryote » au rang de cible thérapeutique. L'utilisation des probiotiques (micro-organismes vivants aux effets bénéfiques) dans le cadre du traitement des allergies a abouti à des résultats assez hétérogènes. Plusieurs méta-analyses ont mis en lumière un effet bénéfique des *Lactobacillus* et des *Bifidobacteria* sur le développement de l'eczéma. Néanmoins, les effets bénéfiques des probiotiques sur d'autres manifestations allergiques n'ont pas été démontrés [8]. Par ailleurs, l'utilisation des prébiotiques (fibres alimentaires non digestibles stimulant la croissance de certaines bactéries commensales) s'est avérée efficace pour diminuer l'apparition de dermatites atopiques chez le nouveau-né. Néanmoins, l'effet observé s'est révélé transitoire et l'incidence des dermatites n'a pas été modifiée durablement chez ces enfants traités.

Une autre approche originale se démocratise depuis quelques années : la transplantation fécale. Cette thérapie consiste à réintroduire dans l'intestin d'un malade un microbiote entier issu des fèces d'une personne saine. Cette thérapie est devenue une alternative crédible au traitement antibiotique lors d'infections récurrentes à *C. difficile*. Cette méthode n'a pas été utilisée dans le cadre des allergies mais semble être une piste intéressante pour restaurer l'équilibre et la diversité du microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal est maintenant considéré comme un organe à part entière interagissant finement avec l'hôte. La recherche sur ces bactéries commensales est depuis quelques années en pleine expansion mais de nombreux rôles restent encore à découvrir.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Omenetti S, Pizarro TT. The Treg/Th17 axis: a dynamic balance regulated by the gut microbiome. *Front Immunol* 2015;6:639, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00639> [PubMed PMID: 26734006; PubMed Central PMCID: PMC4681807].
- [2] Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(4):373–80, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000191> [PubMed PMID: 26002029].
- [3] Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *New Engl J Med* 2011;364(8):701–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007302> [PubMed PMID: 21345099].
- [4] 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(33):14691–6, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1005963107> [PubMed PMID: 20679230; PubMed Central PMCID: PMC2930426].
- [5] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20(2):159–66, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3444> [PubMed PMID: 24390308].
- [6] Herbst T, Sichelstiel A, Schar C, Yadava K, Burki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Resp Crit Care Med* 2011;184(2):198–205, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201010-1574OC> [PubMed PMID: 21471101].
- [7] Ohnmacht C, Park JH, Cording S, Wing JB, Atarashi K, Obata Y, et al. Mucosal immunology. The microbiota regulates type 2 immunity through RORgammat(+) T cells. *Science* 2015;349(6251):989–93, <http://dx.doi.org/10.1126/science.aac4263> [PubMed PMID: 26160380].
- [8] West CE. Probiotics for allergy prevention. *Beneficial Microbes* 2015;1–10, <http://dx.doi.org/10.3920/BM2015.0073> [PubMed PMID: 26689229].