

Probiotiques et allergie

Probiotics and allergy

B. Evrard^{a,b,*}, B. Bonnet^{a,b}, G. Jubelin^c, A. Bernalier-Donadille^c

^a UMR 1019 UNH, ECREIN, laboratoire d'immunologie, UFR médecine, université Clermont-Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

^b Service d'immunologie, 3^e étage centre de biologie, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

^c UMR 454 MEDIS, université Clermont-Auvergne, INRA, 63000 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 16 février 2018 ; accepté le 16 février 2018

Disponible sur Internet le 21 mars 2018

Mots clés : Probiotique ; Allergie ; Microbiote intestinal ; Tolérance ; Immunothérapie orale

Keywords: Probiotic; Allergy; Gut microbiota; Tolerance; Oral immunotherapy

Au cours des deux dernières décennies, un rôle essentiel du microbiote intestinal a progressivement émergé dans la pathogénèse de l'allergie IgE-dépendante. De nombreuses études ont ainsi mis en évidence l'implication d'altérations de ce microbiote, ou dysbioses, dans le développement de l'allergie. À la naissance, le tube digestif du nouveau-né est stérile, puis rapidement les microbes de la mère et de l'environnement immédiat commencent à le coloniser. Le microbiote initial prédominant, maintenu durant toute la lactation, est composé de bifidobactéries. Par la suite, le sevrage et l'introduction d'une alimentation solide modifient profondément la flore du nouveau-né, chez qui s'installe alors progressivement un microbiote de type adulte, c'est-à-dire dominé par la présence de Firmicutes et de Bacteroidetes. Cette phase de transition, lors des trois premières années de vie, vers une communauté bactérienne variée de type adulte est une étape critique dans l'apparition de l'allergie, car le microbiote des enfants allergiques présente des anomalies de répartition entre les différentes espèces et une complexité bactérienne globalement plus faible que les enfants sains [1].

Par ailleurs, pour expliquer l'augmentation de la prévalence des allergies dans les pays occidentaux, Strachan proposait dès les années 80 la théorie de l'hygiène. Dans sa dernière version, elle peut être résumée ainsi : dans nos pays, des facteurs environnementaux, particulièrement l'excès d'hygiène corporelle et des surfaces (plus le large usage des antibiotiques, la décon-

tamination de l'eau de boisson...), induisent durant la petite enfance une moindre exposition aux micro-organismes telluriques non pathogènes ainsi qu'une modification du microbiote intestinal. Or ce dernier est indispensable à la bonne éducation du système immunitaire et, via la reconnaissance des bactéries commensales de la lumière digestive par les cellules dendritiques de la muqueuse intestinale, à l'équilibre des sous-populations lymphocytaires T CD4+. L'altération de la flore liée aux modifications de l'environnement induirait en premier lieu un défaut de maturation des mécanismes d'immunorégulation, notamment de la génération des lymphocytes T régulateurs (Tregs), déséquilibrant dans un deuxième temps la balance Th1/Th2. Dans l'allergie, la dysbiose induit donc avant tout une rupture de tolérance, et secondairement un excès de Th2 (voire de Th1 dans les phases d'exacerbation).

Toutes ces constatations impliquent que les probiotiques, en tant que traitement curatif des altérations du microbiote commensal digestif, pourraient trouver dans les allergies IgE-dépendantes une de leur meilleure indication. Pour être actif, le traitement probiotique devrait alors être capable de modifier le microbiote intestinal, modulant ainsi la polarisation de la réponse lymphocytaire T et générant idéalement des Tregs ou à défaut des Th1 (puisque'ils sont naturellement inhibiteurs des réponses Th2).

Jusqu'il y a peu, les essais utilisant les probiotiques dans l'allergie ont été limités à leur utilisation en monothérapie, sans les associer à d'autres thérapeutiques. Depuis 2001 et l'étude de Kalliomäki et al., les probiotiques ont surtout été testés dans la prévention primaire de la dermatite atopique [2]. En effet,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bevrrard@chu-clermontferrand.fr (B. Evrard).

ce groupe avait rapporté que la supplémentation des femmes enceintes, puis des nouveaux-nés, en *Lactobacillus rhamnosus* GG réduisait de 50 % le risque de dermatite atopique à l'âge de deux ans. La cohorte avait de plus été suivie et l'effet protecteur perdurait aux âges de 4 et 7 ans [3]. Mais ces données sont controversées, car d'autres équipes testant *L. rhamnosus* GG ou d'autres souches de lactobacilles n'ont pas obtenu des résultats aussi spectaculaires, voire parfois mis en évidence des effets délétères [4]. Dans l'allergie alimentaire, les études sont encore moins nombreuses. Une méta-analyse récente n'a sélectionné que dix essais dans ce champ, publiés entre 2007 et 2012, incluant au total 2701 cas [5]. Sur la base de ces données, elle a montré que l'effet préventif sur les allergies alimentaires des soins prénataux et/ou postnataux par une supplémentation en probiotiques n'était pas significatif (avec un risque relatif = 0,88, IC 95 % : 0,76 à 1,03). Cette méta-analyse concluait que les preuves actuelles ne pouvaient pas montrer en termes non équivoques que la supplémentation prénatale ou postnatale en probiotiques permettait de prévenir les maladies allergiques alimentaires.

Dans les études utilisant les probiotiques dans le traitement curatif (et non plus préventif) de l'allergie, les probiotiques n'ont pas démontré non plus d'efficacité, par exemple dans le traitement de l'asthme [6]. Pour les rhinites allergiques, les données ne sont pas assez nombreuses pour conclure. Plusieurs études japonaises ont rapporté un effet dans le traitement de la pollinose du cèdre du Japon (pollinose très fréquente dans ce pays), mais il s'agit d'études avec divers problèmes méthodologiques (taille des effectifs ou choix du placebo...). Dans le traitement de la dermatite atopique, là-encore, les études sont très contradictoires. Dans le cadre du traitement de l'allergie alimentaire, les preuves d'efficacité sont encore moins importantes puisque l'on ne dispose que de données d'efficacité dans des modèles murins et qu'il n'existe pas à notre connaissance d'étude chez l'homme (du moins en monothérapie) [7].

Parallèlement à ces essais utilisant des probiotiques, une autre piste innovante a connu depuis quelques années un essor considérable : les immunothérapies orales (ITO) qui ont été testées dans diverses allergies comme l'œuf, le lait ou l'arachide. Quel que soit l'allergène, ces nouvelles thérapeutiques ont démontré une grande efficacité, fonctionnant globalement sur 60 à 80 % des patients. Néanmoins, tout récemment, il est apparu clairement dans la littérature que cette efficacité restait limitée dans le temps, disparaissant assez rapidement lorsque l'allergène n'était plus consommé régulièrement. D'un point de vue immunologique, les ITO induiraient donc seulement une désensibilisation (ou capacité transitoire à tolérer l'aliment, perdue à l'arrêt de l'ITO), et non une vraie tolérance (c'est-à-dire la capacité à tolérer l'aliment même après que l'ITO ait été stoppée). Compte tenu de ces limites de l'ITO et de celles des probiotiques en utilisation exclusive, un tout nouveau concept très séduisant vient d'émerger. L'idée serait d'utiliser les deux traitements simultanément créant ainsi une véritable immunothérapie combinée. En effet, cette immunothérapie utiliserait les probiotiques dans un rôle d'adjuvant bactérien dans le but non seulement d'induire des effets tolérogènes vis-à-vis de l'aliment allergénique lors du protocole, mais de les maintenir dans le temps après l'arrêt

de l'ITO. Une équipe a présenté récemment la première étude utilisant ce type d'ITO combinée avec succès dans l'allergie à l'arachide [8]. Ils ont obtenu des effets à long terme intéressants puisque 58 % des patients restaient tolérants 4 ans après la fin du traitement. Néanmoins cette étude, en plus d'un effectif de taille réduite, présente une limite importante, car l'immunothérapie combinée était comparée à un groupe placebo, sans comparaison avec une ITO utilisant l'allergène seul ou le probiotique seul, rendant impossible de définir les contributions respectives de chaque composant de l'ITO combinée. La « preuve de concept » confirmant l'intérêt des immunothérapies combinées n'est donc pas clairement établie et développer des études de meilleure qualité méthodologique semble impérative pour confirmer ou non l'amélioration du service médical rendu attendue.

Enfin, notons que la rupture de tolérance précédemment décrite place l'allergie au croisement d'axes physiopathologiques complexes mélangeant microbiote intestinal, immunologie et nutrition. En effet, récemment, les effets immunomodulateurs puissants et physiologiquement importants d'espèces bactériennes anaérobies strictes du microbiote intestinal ont été caractérisées : *Bacteroides fragilis*, les Bactéries Filamenteuses Segmentées (SFB) ou encore *Akkermansia muciniphila*. Ces effets sont souche-spécifiques et dépendent particulièrement de la nature des sous-populations lymphocytaires induites, par exemple généralement pro-Th17 pour les SFB ou pro-T régulateurs pour *bacteroides fragilis*. Les mécanismes sous-jacents à ces effets ne sont pas complètement élucidés. Mais certains ont été étudiés et démontrent le rôle clef de métabolites bactériens issus de la dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique, comme les acides gras à courtes chaînes impliqués dans l'induction des lymphocytes T régulateurs. Dans un futur proche, ces espèces anaérobies strictes pourront peut-être être utilisées en thérapeutique, créant ainsi des bactéries probiotiques de nouvelle génération.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] McCoy KD, Köller Y. New developments providing mechanistic insight into the impact of the microbiota on allergic disease. Clin Immunol Orlando Fla 2015;159(2):170–6.
- [2] Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl 2001;357(9262):1076–9.
- [3] Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7-years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007;119(4):1019–21.
- [4] Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. Pediatr 2008;121(4):e850–6.
- [5] Kong X, Yang Y, Guan J, Wang R. Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsüeh Ko Hsüeh Tsa Chih Chin Acad Med Sci 2014;29(3):144–7.

- [6] Prescott S, Nowak-Węgrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab* 2011;59(Suppl 1):28–42.
- [7] Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Leoni MC, et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr* 2013;39:47.
- [8] Hsiao KC, Ponsonby A-L, Axelrad C, et al. Long-term clinical and immunological effects of probiotic and peanut oral immunotherapy after treatment cessation: 4-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;1(2):97–105.