

Rôle du microbiote dans l'acquisition d'une tolérance aux protéines du lait de vache

European Academy of Allergy and Clinical Immunology

Symposium Mead Johnson

C'est dans le cadre du congrès de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology qui s'est tenu à Genève en juin dernier que les laboratoires Mead Johnson ont organisé un symposium consacré au rôle du microbiote dans l'acquisition d'une tolérance aux protéines du lait de vache. Nous en rapportons dans les lignes qui suivent les principaux points forts.

Compte rendu rédigé par le Dr P. Challier

Acquisition accélérée de la tolérance aux protéines du lait de vache

D'après la communication du Pr R. Berni Canani (Naples)

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est la plus fréquente des allergies alimentaires du jeune enfant. Sa prévalence est en augmentation régulière, de même que sa sévérité, entraînant un nombre élevé d'hospitalisations, le développement de maladies atopiques à un âge plus tardif et peut-être l'apparition de troubles digestifs fonctionnels. Dans près de 30 % des cas, l'APLV va persister au-delà de l'âge de 3 ans et cette évolution défavorable sera fonction de la gravité de l'allergie et de la réponse individuelle du système immunitaire.

Concernant la composition du microbiote intestinal, on sait que chez l'enfant atopique, il existe une diminution des bifidobactéries et des lactobacilles intestinaux ainsi qu'une augmentation des bactéroïdes, des coliformes et des clostrides. Chez l'enfant non atopique et allaité, le profil est inversé avec une augmentation des bifidobactéries et des lactobacilles. Enfin, chez l'enfant non atopique, nourri avec une formule lactée simple, les bifidobactéries sont diminuées comme dans l'APLV mais les bactéroïdes et les coliformes sont en proportion normale.

Plusieurs études ont montré que la diététique exerçait une influence certaine sur la composition du microbiote intestinal. Ainsi, après 6 mois d'exclusion des PLV chez un enfant allergique nourri exclusivement avec un hydrolysate extensif, les lactobacilles intestinaux passent de 4 à 35 % et les coliformes diminuent de 20 à 3 %. Une étude publiée par Cox *et al.* en 2010 [1] a montré que *Lactobacillus GG* (LGG) restaurait une microflore normale chez les enfants ayant une APLV. Plus récemment [2], l'équipe de Berni Canani a rapporté un effet régulateur du LGG sur les mécanismes de l'APLV, que celle-ci soit médiée par les IgE ou non. Le LGG agirait sur le tube digestif à plusieurs niveaux : à l'intérieur de la lumière intestinale en modulant la flore par hydrolyse de peptides antigéniques ; au niveau de la muqueuse intestinale en modulant sa perméabilité et en stimulant la croissance et la différenciation cellulaire ; et enfin sous la muqueuse en modulant le système immunitaire inné et adaptatif et en induisant une tolérance.

C'est dans ce contexte que cette même équipe italienne a publié en février 2012, dans le *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [3], une étude dont l'ob-

jectif était de déterminer si l'ajout de probiotique LGG dans l'hydrolysate poussé de caséine Nutramigen® avait un effet sur la vitesse à laquelle les enfants atteints d'une APLV pouvaient développer une tolérance. La tolérance est dite acquise lorsque les enfants allergiques aux PLV peuvent de nouveau consommer des produits laitiers sans réaction allergique. Quatre-vingts nourrissons (âgés de 1 à 12 mois) fortement suspects d'APLV mais recevant toujours des PLV, ont été répartis en deux groupes : l'un recevant Nutramigen® LGG et l'autre du Nutramigen®. Après un test de provocation orale en double aveugle contre placebo (TPODACP), la présence d'une APLV a été confirmée chez 55 enfants qui ont ainsi poursuivi l'étude. Après 6 et 12 mois de traitement, l'existence d'une éventuelle tolérance au lait de vache a été évaluée à la fois cliniquement (avec réalisation d'un prick-test et d'un patch-test) et par un nouveau TPODACP. L'analyse des résultats de l'étude montre que 59 et 81 % ($p = 0,027$) des enfants nourris avec Nutramigen® LGG ont acquis une tolérance aux PLV dans les 6 et 12 premiers mois d'alimentation. Sans LGG les chiffres sont respectivement de 21 et 54 %.

Induction clinique d'une tolérance dans l'allergie alimentaire

D'après la communication du Pr C. Dupont (Paris)

L'a marche atopique est aujourd'hui bien connue :
 – au cours de la 1^{re} année, forte prévalence de l'allergie alimentaire, notamment aux PLV, qui passe par un pic au 6^e mois de vie ;
 – puis augmentation de la prévalence de l'eczéma avec un pic à 1 an ;

– puis diminution concomitante des allergies alimentaires et de l'eczéma suivie d'une augmentation de la prévalence de la rhinite allergique et de l'asthme.

Des facteurs génétiques environnementaux interviennent. Le développement de la maturation de la compétence

immunologique du nouveau-né est sous la dépendance de facteurs très précoces, prénataux comme l'alimentation de la mère ou postnataux.

Une modification de la charge allergénique peut être obtenue par l'allaitement, l'utilisation de formules partielles-

ment hydrolysées et l'âge d'introduction des autres aliments que le lait.

>>> L'influence de l'alimentation maternelle a été bien documentée dans l'étude de Romieu *et al.* [4] qui a porté sur 462 femmes enceintes dont les enfants ont été suivis pendant 6 ans. Une augmentation de la consommation de poissons de 1 à 2,5 fois par semaine en moyenne chez les femmes enceintes a permis de réduire de 37 % le risque d'eczéma à 1 an des enfants et de 35 % celui de positivité de prick-tests à la poussière de maison à 6 ans.

>>> Une facilitation de la maturation postnatale de la réponse immune peut être également obtenue par l'exposition à des micro-organismes environnementaux. C'est l'hypothèse hygiéniste de von Mutius *et al.* qui ont démontré une

relation inverse entre une exposition très précoce aux bactéries (étude PARSIFAL) et aux champignons (étude GABRIELA) et le développement ultérieur d'un asthme [5].

>>> La réduction de la diversité du microbiote intestinal durant la prime enfance est également associée à un risque augmenté de développement d'une maladie allergique à l'âge scolaire. L'effet d'un probiotique (LGG) a été évalué dans une étude en double aveugle [6], contre placebo, qui a montré une réduction de la survenue d'un eczéma atopique durant les deux premières années de vie chez 43 % des enfants recevant le LGG. Morisset *et al.* ont également rapporté l'effet bénéfique de *Bifidobacterium breve* et de *Streptococcus thermophilus* sur la

réduction du taux de prick-tests positifs aux protéines du lait de vache [7].

>>> Des résultats à 6 ans portant sur la population de l'étude GINI confirment une protection allergique à long terme des hydrolysats extensifs et partiels [8]. On rappellera ici que plus on augmente l'hydrolyse (ce qui diminue le caractère allergisant d'une préparation), plus on transforme le goût de l'hydrolysat.

>>> Enfin, l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) a recommandé en 2008 d'éviter d'introduire à la fois trop précocement (avant 4 mois) et trop tardivement (après 7 mois) le gluten pendant que l'enfant était encore allaité pour réduire le risque d'allergie au blé et de maladie cœliaque.

Ainsi donc, les différentes interventions présentées au cours de ce symposium ont insisté sur le rôle de l'intervention diététique dans l'induction d'une tolérance vis-à-vis de l'allergie alimentaire. Cette intervention doit être précoce, dès la grossesse, et poursuivie pendant l'alimentation infantile. Chez les enfants non allaités, les probiotiques occupent une place de premier plan.

Bibliographie

1. COX MJ *et al.* Lactobacillus casei abundance is associated with profound shifts in the infant gut microbiome. *Plos One*, 2010; 5 : e8 745.
2. BERNI CANANI R *et al.* The Potential Therapeutic Efficacy of Lactobacillus GG in Children with Food Allergies. *Pharmaceuticals*, 2012; 5 : 655-654.
3. BERNI CANANI R *et al.* Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clinical Immunol*, 2012; 129 : 580-582.
4. ROMIEU I *et al.* Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy*, 2007; 37 : 518-525.
5. EGE MJ *et al.* Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*, 2011; 364 : 701-709.
6. KALLIOMAKI M *et al.* Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003; 361 : 1869-1871.
7. MORISSET M *et al.* A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr*, 2011; 65 : 175-183. Epub 2010 Nov 17.
8. VON BERG. A for the GINI plus study group. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121 : 1442-1447.

Et si un hydrolysât permettait une tolérance au lait de vache au cours de la première année?

Nouvelles Données : Une combinaison unique de Nutramigen et du probiotique LGG permet aux nourrissons d'acquérir, plus rapidement, une tolérance au lait de vache¹



Jusqu'à maintenant,
les enfants pouvaient acquérir
une tolérance vers l'âge de 3 ans²⁻⁴



**Nouvelles
Données**

Nutramigen® enrichi en LGG
De nouvelles données montrent que 81% des
nourrissons acquièrent une tolérance
dans les 12 mois¹

Faire confiance à Nutramigen LGG

Le seul hydrolysât qui prouve son efficacité dans l'APLV
et qui permet une acquisition *plus rapide* de la tolérance

APLV = Allergie aux Protéines de Lait de Vache ; LGG = *Lactobacillus rhamnosus* GG

References : 1. Berni Canani R et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:580-582. 2. Wood RA. *Pediatrics.* 2003;111:1631-1637. 3. Høst A et al. *Allergy.* 1990;45:587-596. 4. Bishop JM et al. *J Pediatr.* 1990;116:862-867.

Avis important : L'allaitement maternel constitue la meilleure alimentation pour les nourrissons. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement maternel. Les préparations pour nourrissons sont destinées à remplacer l'allaitement maternel quand celui-ci n'est pas adapté, est arrêté prématurément ou doit être complété. Il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter et l'allaitement mixte peut gêner l'allaitement au sein. Les implications socio-économiques devraient être prises en compte dans le choix de la méthode d'allaitement. Il est important de respecter les indications de préparation, d'utilisation des préparations pour nourrissons et de suivre les conseils du corps médical concernant l'alimentation du nourrisson. Une utilisation incorrecte de la préparation pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant.



3012276