

■ Revues générales

Allergie alimentaire et microbiote intestinal : quelles perspectives ?

RÉSUMÉ : Le microbiote intestinal varie d'un individu à l'autre et s'installe de façon progressive au cours des premières années de la vie en fonction de facteurs environnementaux (mode de naissance, allaitement, antibiotiques, alimentation...). Le microbiote intestinal des patients allergiques est différent de celui des individus non allergiques et cela avant même l'apparition de l'allergie.

Il existerait une fenêtre d'intervention entre l'âge de 3 et 6 mois qui permettrait de modifier cette dysbiose et le devenir de la santé du patient, à l'aide de pré-/pro-/symbiotiques en prévention primaire de l'allergie ou dans un objectif d'accélération de la guérison.



A. LEMOINE^{1, 2}, M. THOMAS²

¹ Service de Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS,

² Institut Micalis, Équipe ProBiHôte, Laboratoire INRAE, JOUY-EN-JOSAS.

■ Composition et installation du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des microorganismes du tractus digestif. Ce microbiote est composé de plus de 10^{13} microorganismes au total qui se répartissent en différentes populations, atteignant jusqu'à 10^{12} UFC (unités formant colonies)/g de selles dans le côlon distal. En globalité, la population des microorganismes du microbiote intestinal serait au moins équivalente au nombre de cellules eucaryotes dans notre organisme ($3,0 \times 10^{13}$ cellules chez un adulte de 70 kg de 20-30 ans) [1]. Le microbiote intestinal est particulièrement dense si on le compare à d'autres écosystèmes du corps humain (comme celui de la peau ou du poumon). Étant donné la dominance des bactéries dans le microbiote intestinal, la revue va se concentrer sur ces dernières, d'autant plus que les données sur les autres microorganismes comme les virus, les levures et les phages sont moins fournies dans le domaine de l'allergie alimentaire.

Ces bactéries sont réparties en 5 phyla majoritaires chez l'adulte sain :

- phylum *Firmicutes* : représentant 60 à 80 % des bactéries et incluant les

genres *Eubacterium*, *Ruminococcus* et *Clostridium*, dont l'espèce très étudiée *Faecalibacterium prausnitzii*;

- phylum *Bacteroidetes* : 20 à 40 % des bactéries et incluant les genres *Prevotella* et *Bacteroides*, dont les espèces très étudiées *Bacteroides thetaiotaomicron* et *Bacteroides fragilis*;

- phylum *Proteobacteria* : < 2 % des bactéries et incluant les entérobactéries, dont l'espèce très étudiée *Escherichia coli*;

- phylum *Verrucomicrobia* : < 10 % des bactéries et incluant l'espèce très étudiée *Akkermansia muciniphila*;

- phylum *Actinobacteria* : < 10 % des bactéries et incluant les *Bifidobacterium*, dont l'espèce très étudiée *Bifidobacterium infantis*.

L'importance fonctionnelle des différentes familles/espèces/souches reste encore difficile à comprendre. Cela est d'autant plus vrai que différentes souches d'une même espèce (comme *Bacteroides fragilis*) peuvent être neutres ou pro-inflammatoires.

Le microbiote digestif s'installe de façon progressive et séquentielle au cours des 3 premières années de la vie [2]. Sa composition et son activité se diversifient,

Revue générale

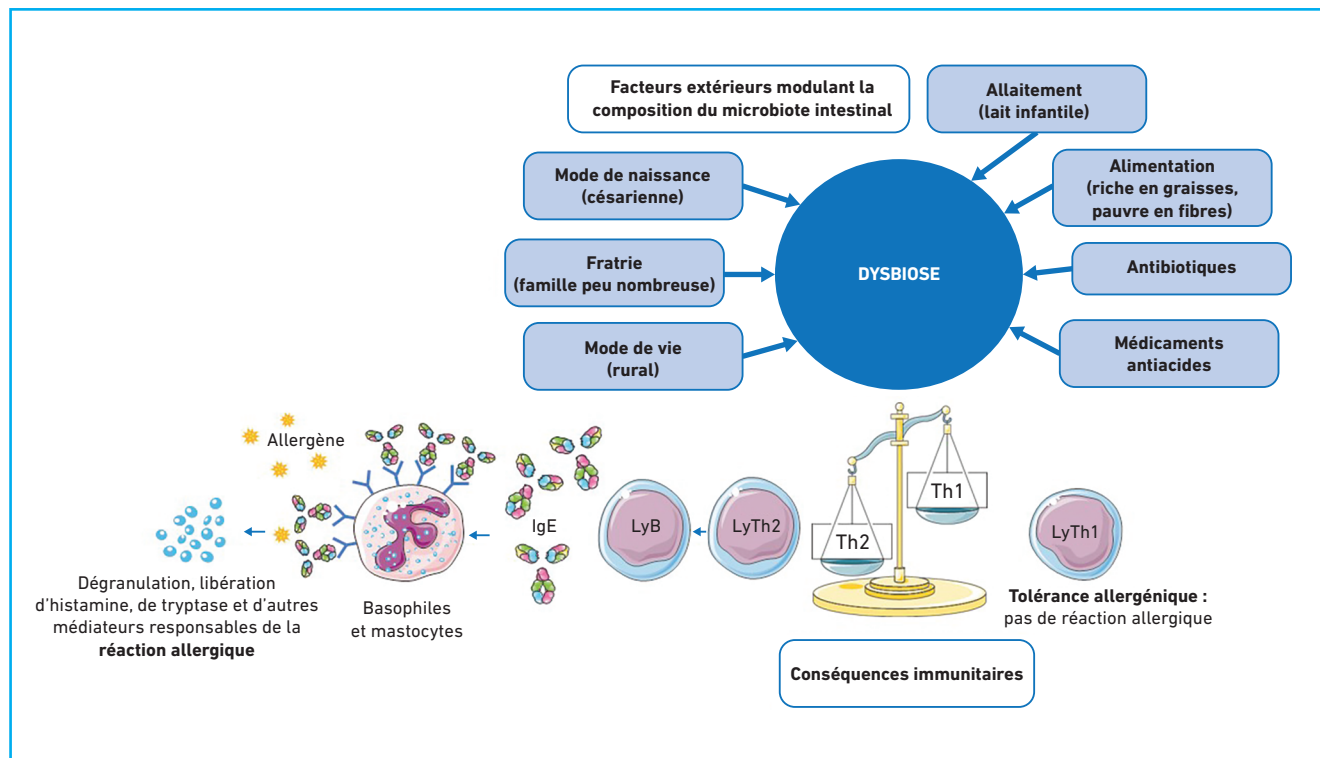


Fig. 1 : Facteurs de risque extérieurs à l'individu favorisant la dysbiose intestinale, et conséquences sur les voies immunitaires Th2 pro-allergique et Th1 en faveur de la tolérance. La dysbiose intestinale favorise la voie des lymphocytes Th2 (LyTh2), pro-allergique. Les LyTh2 activent les lymphocytes B (LyB), qui vont synthétiser des anticorps anti-aliments de type IgE. Les IgE se lient à des récepteurs spécifiques à la surface des mastocytes et basophiles. Quand l'allergène se fixe sur les IgE spécifiques, les basophiles et mastocytes dégranulent et libèrent des médiateurs responsables de la réaction allergique clinique (urticaire, angioedème, bronchospasme, rhinoconjonctivite, anaphylaxie).

avec l'acquisition des capacités de production d'antibiotiques ou de vitamines B [3]. De nombreux facteurs influencent la composition de cet écosystème, tels que le mode de naissance (césarienne *versus* voie basse), l'alimentation (allaitement maternel *versus* lait infantile, alimentation riche en fibres alimentaires *versus* riche en graisses et en protéines), la prise d'antibiotiques et de médicaments antiacides (inhibiteurs de la pompe à protons), le mode de vie (rural *versus* urbain, animaux domestiques) [2, 4, 5] (**fig. 1**). Le sevrage est une étape majeure qui marque la transition entre un microbiote en cours de diversification, caractéristique de celui de l'enfant en bas âge, et un microbiote de composition plus stable, caractéristique de celui de l'adulte.

Le développement de la symbiose microbiote-hôte dans la petite enfance

est primordial pour le devenir de la santé de l'enfant [2]. La dysbiose peut être définie comme une anomalie (transitoire ou installée) de la composition du microbiote commensal pouvant occasionner des effets néfastes sur l'hôte. Des dysbioses au niveau intestinal mais également respiratoire et cutané sont décrites dans des pathologies digestives ou extra-digestives comme les maladies inflammatoires de l'intestin, l'asthme ou les allergies [3, 6].

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui confèrent un bénéfice pour la santé de l'homme quand ils sont administrés en quantités adéquates. Les prébiotiques sont des polymères glucidiques complexes (par exemple oligofructose, inuline, lactulose) indigestibles qui ne sont pas hydrolysés par les enzymes endogènes de l'intestin et qui améliorent la santé de l'hôte en

stimulant la croissance et/ou l'activité de certaines bactéries intestinales. Les symbiotiques contiennent à la fois des bactéries vivantes et leur substrat énergétique. Ce sont donc des produits combinant prébiotiques et probiotiques, dans le but d'obtenir un "bénéfice santé".

Microbiote digestif et allergies alimentaires

Il existe des différences de composition entre les microbiotes des enfants allergiques et non allergiques. Les nourrissons allergiques au lait ont une proportion plus importante en *Lactobacilli* et plus faible en *Enterobacteria* et *Bifidobacteria* [7]. Les *Ruminococcus* (famille *Lachnospiraceae*) et les *Lactococcus* (famille *Streptococcaceae*) sont plus abondants chez les enfants avec une allergie à l'œuf tandis que les *Leuconostoc*

Revue générale

(famille *Leuconostocaceae*) sont plus représentés chez les sujets témoins [8]. Ces observations mettent clairement en évidence des dysbioses chez des enfants allergiques, sans que les conséquences fonctionnelles soient comprises. Il est proposé que les dysbioses observées soient spécifiques à chaque phénotype allergique, ce qui explique la grande variabilité des analyses de microbiote dans la littérature [7] et parfois la difficulté d'interprétation de ces données.

En ce qui concerne les allergies alimentaires, la dysbiose précède l'apparition de l'allergie alimentaire chez l'Homme, laissant supposer un rôle du microbiote dans la pathologie [6]. Ce rôle causal est aussi suggéré par des résultats expérimentaux chez des souris ayant subi un transfert fécal. Il est en effet possible de provoquer des allergies alimentaires chez des souris axéniques (ou *germ-free*, c'est-à-dire sans microbiote endogène) en faisant une inoculation du microbiote intestinal de souris à risque d'allergie (modèle IL4ra^{F709}). À l'opposé, il est également possible de protéger ces souris IL4ra^{F709} des allergies grâce à un transfert de selles issues d'enfants non allergiques [6]. Ainsi, les mécanismes impliqués dans l'allergie seraient inductibles au moins en partie par le microbiote intestinal.

Des travaux ont également montré l'impact des répartitions bactériennes sur le devenir futur des sensibilisations allergéniques, en particulier la famille des *Bacteroidaceae* qui était sous-représentée et celle des *Enterobacteriaceae* qui était surreprésentée à l'âge de 3 mois et 1 an dans les selles des enfants sensibilisés à un allergène alimentaire à l'âge de 1 an [9]. La composition du microbiote fécal dès l'âge de 3-6 mois – et en particulier la richesse en *Clostridia* et en *Firmicutes* – est associée à une évolution favorable de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) à l'âge de 8 ans [10].

Les mécanismes pouvant expliquer le rôle du microbiote sur la pathologie à long et court terme sont liés à ses proprié-

tés immuno-modulatrices. Le microbiote intestinal permet la maturation de l'immunité, innée et adaptative, au niveau de la muqueuse digestive. Il joue également un rôle sur la fonction de barrière intestinale et donc sur la perméabilité digestive aux allergènes d'origine alimentaire [11].

De façon intéressante pour la gestion des allergies, il semble exister une fenêtre d'opportunité d'intervention âge-dépendante entre 3 et 6 mois, pendant laquelle des modifications du microbiote intestinal auront un impact positif ou négatif sur l'apparition ou la disparition des allergies alimentaires au cours du temps [6, 7].

Perspectives d'accélération de la tolérance

Certains probiotiques modulent le système immunitaire de l'hôte, produisent des métabolites antimicrobiens, renforcent la barrière épithéliale, acidifient l'environnement digestif, freinent la croissance des bactéries pathogènes et favorisent la voie immunitaire de la tolérance allergénique (Th1) plus que celle de l'allergie (Th2) [4]. *In vitro* et *in vivo* chez des souris sensibilisées, *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus lactis* et

POINTS FORTS

- Le microbiote intestinal joue un rôle sur l'immunité innée et adaptative au niveau de la muqueuse digestive, ainsi que sur la perméabilité digestive aux allergènes d'origine alimentaire.
- La dysbiose du microbiote intestinal est présente avant même l'apparition des allergies.
- Certains prébiotiques donnés pendant la grossesse ou l'allaitement chez des mères de nourrissons à risque d'allergie peuvent prévenir le risque d'apparition de maladie atopique.
- Le probiotique *Lactobacillus rhamnosus GG* permet d'accélérer la guérison dans l'allergie aux protéines du lait de vache en modifiant le microbiote et ses fonctionnalités.

Lactobacillus plantarum contribuent à supprimer la réponse inflammatoire Th2 pro-allergique, en faveur de la voie de la tolérance Th1 [4].

LGG est une souche bactérienne très intéressante chez l'Homme dans la prise en charge de l'APLV. D'une part, cette souche accélère l'acquisition de la tolérance dans les APLV IgE et non IgE-médiées chez les enfants lorsqu'elle est associée à un hydrolysat poussé de caséine. D'autre part, elle diminue le risque d'apparition de maladies atopiques (asthme, eczéma, urticaire et rhinoconjonctivite) dans les 3 premières années de vie [12]. La supplémentation en LGG (associée ou non à un hydrolysat de protéines de lait) est responsable de modifications du microbiote digestif des enfants traités, avec l'augmentation de l'abondance relative de certaines espèces bactériennes des familles des *Lactobacillaceae* et des *Bifidobacteriaceae* connues pour avoir des effets bénéfiques pour la santé [13]. LGG contribue également à l'augmentation de la production d'acide butyrique [14] qui a un double effet bénéfique en étant à la fois un substrat énergétique pour les bactéries et pour les cellules épithéliales du côlon.

Le symbiotique composé de deux prébiotiques scGOS (galacto-oligosaccharide

à chaîne courte) et lcFOS (fructo-oligosaccharide à longue chaîne) et d'un probiotique *Bifidobacterium breve* M-16V peut être ajouté dans une formule à base d'acides aminés adaptée aux nourrissons. Chez les bébés avec une suspicion d'APLV non IgE-médiée, ce symbiotique a permis une modification du microbiote fécal en 8 semaines, se rapprochant ainsi du microbiote de nourrissons allaités du même âge, avec une augmentation des *Bifidobacteria* et une diminution des *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* [15]. L'étude prospective en cours PRESTO a pour objectif d'évaluer en double aveugle l'âge d'acquisition de la tolérance dans l'APLV IgE-médiée chez des nourrissons recevant cette formule infantile [15].

La transplantation fécale a le statut de médicament en France pour le traitement des infections récurrentes à *Clostridium difficile*. Mais dans le cadre de l'allergie, une étude de phase I est en cours pour évaluer son intérêt thérapeutique dans le traitement de l'allergie à l'arachide chez des adultes (NCT02960074).

Perspectives de prévention des allergies

Puisque le microbiote digestif est perturbé avant même l'apparition des allergies alimentaires et puisqu'il existerait une fenêtre privilégiée d'intervention entre l'âge de 3 et 6 mois, un objectif de prise en charge serait alors la prévention des allergies alimentaires dès les premiers mois de la vie, afin de lutter contre l'apparition de cette dysbiose. Chez la souris, l'allergie au blé a pu être atténuée chez les souriceaux dont les mères avaient reçu des prébiotiques (galacto-oligosaccharides et inuline) au cours de la gestation et de l'allaitement. Ces souriceaux présentaient également une perméabilité intestinale plus forte et une moindre réponse inflammatoire de type Th2 [16].

D'après l'Organisation mondiale des allergies (WAO: *World Allergy Orga-*

nization), il existe un avantage à l'utilisation des probiotiques pendant la grossesse, pendant l'allaitement et pendant l'enfance pour les enfants à haut risque d'allergies en prévention primaire de la dermatite atopique, avec cependant des preuves d'efficacité faibles [17]. La dermatite atopique apparaît le plus souvent avant les allergies alimentaires chez les nourrissons [18]. Néanmoins, il n'est pas recommandé par les sociétés savantes d'utiliser des probiotiques chez les nourrissons pour la prévention des allergies alimentaires car les preuves ne sont pas suffisantes à ce jour [19].

Le symbiotique scGOS/lcFOS/*Bifidobacterium breve* M-16V a un effet protecteur contre l'APLV chez des souris sensibilisées au lait [20]. Chez des nourrissons nés par césarienne, ce symbiotique permet une augmentation du nombre des espèces *Bifidobacterium* dans les selles pour se rapprocher du microbiote de nourrissons nés par voie basse et allaités [20]. Des études sont en cours (TEMPO et MAESTRO, NCT03067714 et NCT03062995) concernant l'intérêt d'ajouter ce symbiotique à une formule infantile à base de protéines de lait partiellement hydrolysées en prévention des maladies atopiques chez les nourrissons à risque d'allergie.

Les enfants dont les taux fécaux d'acides gras à chaînes courtes, comme le butyrate ou le propionate, sont les plus élevés à l'âge de 1 an ont moins de sensibilisation aux allergènes alimentaires ou environnementaux à l'âge de 3 et 6 ans [6]. La consommation de fibres alimentaires peut favoriser la production de butyrate par le microbiote [6]. Les résultats d'études chez la souris concernant la suppression des allergies alimentaires grâce à un régime riche en fibres (butyrogène) ou via la consommation de butyrate exogène sont cependant discordants et aucun essai clinique chez l'Homme n'a encore été entrepris [6].

Concernant le régime riche en graisses, il induirait chez la souris une suscep-

tibilité plus grande aux allergies alimentaires due à la dysbiose intestinale engendrée par ce régime. En effet, une induction du phénotype allergique est possible après un transfert du microbiote provenant des souris obèses sous régime gras et inoculé à des souris axéniques non obèses [6]. Aucune preuve n'est établie chez l'Homme sur l'augmentation du risque allergique entraînée par un régime riche en graisses.

Conclusion

Les seuls moyens existant actuellement pour la prévention des allergies alimentaires vis-à-vis du microbiote sont, d'une part, la limitation des facteurs de risque, à savoir éviter les naissances par césarienne "de confort", limiter les prescriptions d'antibiotiques ou d'antiacides surtout pendant la première année de vie et, d'autre part, la promotion de l'allaitement maternel et la diversification de l'alimentation du bébé avec la consommation de fibres alimentaires dès l'âge de 4 mois. En cas d'APLV, la souche *Lactobacillus rhamnosus GG* accélère la guérison en modifiant la composition et l'activité bénéfique du microbiote intestinal via l'augmentation d'acides gras à chaînes courtes. Des études sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact des pré-/pro-/symbiotiques sur la dysbiose intestinale dans la prévention primaire ou la guérison des allergies.

BIBLIOGRAPHIE

1. SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016; 14:e1002533.
2. DERRIEN M, ALVAREZ AS, DE VOS WM. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol*, 2019;27:997-1010.
3. RADJABZADEH D, BOER CG, BETH SA *et al*. Diversity, compositional and functional differences between gut microbiota of children and adults. *Sci Rep*, 2020;10:1040.

Revue générale

4. SHU SA, YUEN AWT, WOO E *et al.* Microbiota and food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019;57:83-97.
5. LEVY E, HOANG D, VANDENPLAS Y. The effects of proton pump inhibitors on the microbiome in young children. *Acta Paediatr*, 2020;1-26.
6. BUNYAVANICH S, BERIN MC. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:1468-1477.
7. HUANG YJ, MARSLAND BJ, BUNYAVANICH S *et al.* The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities - 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1099-1110.
8. FAZLOLLAHI M, CHUN Y, GRISHIN A *et al.* Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*, 2018;73:1515-1524.
9. AZAD MB, KONYA T, GUTTMAN DS *et al.* Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*, 2015;45:632-643.
10. BUNYAVANICH S, SHEN N, GRISHIN A *et al.* Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1122-1130.
11. HO H, BUNYAVANICH S. Role of the microbiome in food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018;18:27.
12. BERNI CANANI R, Di COSTANZO M, BEDOGNI G *et al.* Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1906-1913.
13. COX MJ, HUANG YJ, FUJIMURA KE *et al.* *Lactobacillus casei* abundance is associated with profound shifts in the infant gut microbiome. *PLoS One*, 2010; 5:e8745.
14. BERNI CANANI R, SANGWAN N, STEFKA AT *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*, 2015;10:1-9.
15. FOX A, BIRD JA, FIOCCHI A *et al.* The potential for pre-, pro- and synbiotics in the management of infants at risk of cow's milk allergy or with cow's milk allergy: An exploration of the rationale, available evidence and remaining questions. *World Allergy Organ J*, 2019; 12:100034.
16. BOUCHAUD G, CASTAN L, CHESN J *et al.* Maternal exposure to GOS/inulin mixture prevents food allergies and promotes tolerance in offspring in mice. *Allergy*, 2016;71:68-76.
17. FIOCCHI A, PAWANKAR R, CUELLO-GARCIA C *et al.* World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*, 2015; 8:1-13.
18. FLEISCHER DM, ALLAN BOCK S, SPEARS GC *et al.* Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr*, 2011;158:578-583.
19. OSBORN D, SINN J. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;CD006474.
20. CUKROWSKA B, BIERLA JB, ZAKRZEWSKA M *et al.* The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of *Bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients*, 2020;12:1-16.

A. Lemoine a déclaré des liens d'intérêts avec Lactalis, Mead Johnson, Novalac, Nestlé Health Science, Nutricia et Sodilac; M. Thomas avec Lallemand Health Solutions et LNC therapeutics.