



HAL
open science

Effet de l'exercice physique sur les allergies alimentaires à travers les modifications du microbiote intestinal et du système immunitaire

Gabrielle Choquet

► To cite this version:

Gabrielle Choquet. Effet de l'exercice physique sur les allergies alimentaires à travers les modifications du microbiote intestinal et du système immunitaire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03406032

HAL Id: dumas-03406032

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03406032>

Submitted on 27 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Par

CHOQUET Gabrielle

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2021

**Effet de l'exercice physique sur les allergies alimentaires à travers les
modifications du microbiote intestinal et du système immunitaire**

Directeur de thèse et Président du jury :

Monsieur EVRARD Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand - Service d'Immunologie CHU Clermont-Ferrand

Membres du jury :

- Monsieur COSTES Frédéric, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand - Service de médecine du sport et des explorations fonctionnelles CHU Clermont-Ferrand

- Madame MICHAUD Élodie, Docteur, Praticien Hospitalier, Pédiatrie CHU Clermont-Ferrand

- Madame COSME Justine, Docteur, Assistant Hospitalier Universitaire - Service d'Immunologie CHU Clermont-Ferrand

REMERCIEMENTS

Remerciements aux membres du jury :

Je remercie le Pr Bertrand EVRARD d'avoir accepté de m'encadrer sur ce travail de thèse. Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre implication, vos nombreux conseils, votre patience, votre disponibilité, votre sens de la précision et de la rigueur, ainsi que pour votre soutien. Je me souviendrai toujours de vos heures d'enseignement d'immunologie lors de mes premières années de médecine, qui ont ce petit quelque chose qui fait apprécier cette discipline, bien que l'Immunologie ne soit pas de toute simplicité.

Je remercie le Dr MICHAUD d'avoir accepté de juger ce travail de thèse, qui pourra peut-être être poursuivi en pédiatrie.

Je remercie le Pr COSTES de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail portant sur un sujet nouveau, alliant exercice physique et allergies alimentaires.

Je remercie le Dr COSME d'avoir également accepté de juger ce travail de thèse.

Remerciements personnels :

Tout d'abord, je remercie mes parents de m'avoir soutenue tout au long de ce parcours, qui s'apparentait parfois au parcours du combattant ! Merci beaucoup pour votre écoute, votre compréhension, votre patience, votre éducation, votre amour, qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici et qui font ce que je suis.

Merci à mon frère et ma sœur (Jojo et Crapouillette), toujours là pour me faire rire, mais aussi pour se moquer et me répéter : « alors, elle avance cette thèse ?! ».

Merci à mes grands-parents qui, même un peu loin, m'envoient (et m'envoient toujours) des petits mots qui réchauffent le cœur. Merci d'avoir toujours cru à cette aventure.

À Justine, grâce à qui j'ai trouvé un sujet de thèse et un directeur, lors de nos discussions au studio de danse. Je te remercie beaucoup pour ton soutien, tes conseils avisés, tes explications sur la complexité du système immunitaire et pour ta présence à ma soutenance... en tant que membre du jury, incroyable mais vrai ! La vie réserve parfois des surprises... comme celle de t'avoir rencontrée.

Merci à mon Iso (qui se reconnaîtra), avec qui j'ai passé un certain temps de ces études... en voiture avec la musique, sur les bancs de la fac, en stage à l'hôpital, en pyjama à la maison pour les révisions, en promenade pour aller voir Réflexe, au téléphone. On y sera arrivé mon Isotête, au bout de ce tunnel !

Merci à ma Chonchounette, pour tes encouragements, pour tous ces bons moments passés ensemble depuis très longtemps, ceux qui font oublier le quotidien !

À Joséphine et Marie-Charlotte, un grand merci pour tous les moments partagés, que ce soit à la danse, autour d'un goûter gourmand ou d'un petit resto. Merci pour vos encouragements, vous qui savez ce que sont les gardes, les stages, les concours...

Merci à ma Craquinette, mon fantôme de Lisbonne, et pour toutes ces pauses gourmandes clermontoises jusqu'à l'ECN. À quand le prochain voyage sans souci de papiers d'identité ?

À Chouchou, ma référente dermato. Que de chemin parcouru depuis Tahiti. Merci pour ton soutien et tes avis précieux lors de mes doutes concernant des « lésions érythémateuses suspectes ».

À Lolotte, Sylvain, Mathilde, merci beaucoup pour tous ces moments, pendant ou après les claquettes, quand on se racontait un bout de notre semaine jusqu'à pas d'heure ou que vous me remontiez le moral quand ça n'allait pas.

Merci à Hélène, à nos randos, à nos pique-niques, à nos tea-time, que l'on a réussi à caler malgré nos emplois du temps de ministre !

Merci à mes co-internes, Sophie, Julie, Margaux, pour ces précieux moments partagés en stage.

Enfin, merci à Clément. Cela fait bientôt trois ans que tu partages ma vie, même si parfois on est loin l'un de l'autre. Je te remercie pour ta patience, ton soutien indéfectible, même dans les moments difficiles. Tu m'as poussée à avancer, à arriver jusque-là, une page va se tourner et une nouvelle histoire va commencer.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIÈRES	6
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
1. LE SYSTEME IMMUNITAIRE	16
2. L'ALLERGIE : DEFINITION ET MECANISMES IMMUNOLOGIQUES	17
2.1. <i>Classification et définition</i>	17
2.2. <i>Mécanismes immunologiques</i>	19
2.2.1 Phase de sensibilisation	19
2.2.2 Phase de déclenchement	23
3. EPIDEMIOLOGIE, CLINIQUE, ETIOLOGIES	26
3.1. <i>Epidémiologie</i>	26
3.2. <i>Manifestations cliniques</i>	27
3.3. <i>Hypothèses étiologiques</i>	30
4. TOLERANCE ORALE ET RUPTURE DE TOLERANCE	35
4.1. <i>Tolérance orale</i>	36
4.1.1 Capture de l'antigène alimentaire	36
4.1.2 Formation des lymphocytes T régulateurs	41
4.1.3 Actions des lymphocytes T régulateurs.....	47
4.2. <i>Rupture de tolérance</i>	51
5. MICROBIOTE INTESTINAL.....	54
5.1. <i>Définition et développement du microbiote intestinal</i>	54
5.2. <i>Actions du microbiote sur le système immunitaire</i>	61
5.2.1 Bactéries.....	62
5.2.2 Acides gras à chaînes courtes	64
5.2.3 Mise en jeu des TLR	68
5.2.4 Intervention de la voie de signalisation MyD88.....	69
5.2.5 Action sur les cellules lymphoïdes de l'immunité innée.....	71
6. IMPACT DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE	74
6.1. <i>Exercice physique et système immunitaire</i>	76
6.1.1 Exercice physique « chronique » : courte durée, intensité modérée, pratique régulière.....	80
6.1.2 Exercice physique « aigu » : durée prolongée, intensité intense à très intense, pratique irrégulière	83
6.1.3 Résumé des effets selon le type de pratique physique	84
6.2. <i>Exercice physique et microbiote intestinal</i>	87
6.3. <i>Exercice physique et allergies IgE-dépendantes</i>	90
7. EXERCICE PHYSIQUE ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	93
DISCUSSION	102
CONCLUSION.....	111
BIBLIOGRAPHIE	115
SERMENT D'HIPPOCRATE	127

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau résumant les différents signes cliniques potentiels en cas d'allergie (37) (38)	28
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes familles de bactéries retrouvées dans le microbiote intestinal chez l'homme, et leur classification	56
Tableau 3 : Pathologies associées à des altérations du microbiote intestinal (78)	59
Tableau 4 : Degrés d'intensité de l'exercice physique (17)	75

FIGURES

Figure 1 : Polarisation lymphocytaire	17
Figure 2 : Classification des hypersensibilités selon l'EAACI (Collège des Enseignants de Pneumologie)	18
Figure 3 : Phase de sensibilisation (1)	22
Figure 4 : Phase de déclenchement avec la phase immédiate et la phase tardive (1)	25
Figure 5 : Mécanisme proposé dans l'allergie alimentaire pouvant expliquer l'atteinte des différents systèmes (39)	29
Figure 6 : Les différents éléments liés au mode de vie occidental intervenant dans la modification du microbiote intestinal, contribuant au développement des allergies alimentaires (5)	33
Figure 7 : Principe de l'exposition duale : sensibilisation et allergie alimentaire favorisées par le contact entre un allergène alimentaire et la barrière cutanée altérée par différents facteurs (47)	34
Figure 8 : Schéma représentant les différents types de cellules composant la barrière intestinale ainsi que les plaques de Peyer (7)	37
Figure 9 : Les différents types de transfert de l'antigène alimentaire au travers de l'épithélium intestinal (50)	38
Figure 10 : Les sous-populations de cellules dendritiques selon leur potentiel tolérogène (55)	40
Figure 11 : Les sous-populations de cellules dendritiques migratrices au niveau de l'intestin et des ganglions lymphatiques mésentériques : cDC1 et cDC2 (54)	40
Figure 12 : Mécanismes conduisant à la production de Treg et à l'induction d'une tolérance orale (58)	43
Figure 13 : Les sous-types de lymphocytes T régulateurs FoxP3+, leur répartition au sein de l'intestin et leurs grandes fonctions (56)	46
Figure 14 : Les quatre principaux mécanismes d'action de suppression des lymphocytes T régulateurs (61)	48
Figure 15 : Régulation de la réponse de l'immunité innée par les lymphocytes T régulateurs (57)	50
Figure 16 : Schéma global représentant les différents mécanismes qui conduisent à la production de lymphocytes Th2 et ainsi à la sensibilisation allergique dans un contexte inflammatoire et de rupture de la barrière épithéliale intestinale (58)	52
Figure 17 : Reprogrammation des lymphocytes T régulateurs en « Treg Th2-like » pathogènes chez les patients allergiques (57)	53
Figure 18 : Composition de la flore bactérienne dans les différentes parties du tractus gastrointestinal (71)	54
Figure 19 : Schéma représentant les différentes classes de micro-organismes composant le microbiote intestinal humain et leur pourcentage (73)	55
Figure 20 : Représentation schématique des facteurs prénataux, néonataux et postnataux qui contribuent à la formation et à la modulation du microbiote intestinal de l'enfant : fenêtre d'opportunité (13)	57
Figure 21 : Prévention de l'inflammation intestinale par production d'IL-10 dans les lymphocytes T régulateurs induite par le PSA de <i>Bacteroides fragilis</i> , directement ou indirectement via la cellule dendritique (91)	64
Figure 22 : Les différentes actions des acides gras à chaîne courte sur la barrière épithéliale et le système immunitaire muqueux (73)	67

Figure 23 : Action du microbiote sur l'induction de lymphocytes T régulateurs faisant intervenir la voie de signalisation MyD88 (99)	71
Figure 24 : Actions du microbiote intestinal sur les cellules lymphoïdes innées de type 3 (103)	72
Figure 25 : Schéma global représentant les différents mécanismes d'action du microbiote intestinal dans l'induction d'une immunotolérance (56)	73
Figure 26 : Schéma représentant les interrelations entre le système immunitaire, le système nerveux central (SNC), l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le tube digestif (107)	77
Figure 27 : Schéma de certaines voies d'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso surrénalien par les cytokines libérées par les cellules du système immunitaire (107)	78
Figure 28 : L'exercice physique stimule l'échange de cellules et de composants du système immunitaire entre les tissus et le compartiment sanguin, à l'origine d'une diminution de l'inflammation systémique (106)	81
Figure 29 : Modèle de courbe en J représentant la relation entre le niveau d'entraînement en abscisse et le risque de développer une infection des voies aériennes supérieures en ordonnée (106)	83
Figure 30 : Les effets de l'inactivité physique et des différentes intensités d'exercice physique sur la réponse inflammatoire (IL-6) et sur l'état de santé (17)	85
Figure 31 : Schéma modélisant la relation entre l'immunosurveillance et le risque de maladie en fonction du degré d'exercice physique (nul, modéré, intense, de surcharge) (116)	86
Figure 32 : Courbe représentant les effets sur la santé (abscisse) en fonction du degré d'activité physique (ordonnée) (17)	86
Figure 33 : Schéma représentant les cytokines clés nécessaires à la polarisation lymphocytaire Th1, Th2 et Th17 ainsi que les cytokines sécrétées selon le type de lymphocytes T effecteurs (147)	96
Figure 34 : Mécanismes impliqués dans la genèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (93)	97
Figure 35 : Mécanismes impliqués dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (145)	98
Figure 36 : Schéma regroupant les différents facteurs pouvant intervenir dans la lutte contre les allergies alimentaires	110

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

Ag : antigène

AGCC : acide gras à chaîne courte

APLV : allergie aux protéines de lait de vache

AR : acide rétinoïque

BCR : B cell receptor, récepteur de la cellule B

CFU : Unité Formant Colonie

CMH-II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique

DC : dendritic cell, cellule dendritique

EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

Fab : fragment de liaison à l'antigène

Fc : fragment cristallisable (souvent appelé cependant fragment constant)

FcεRI : récepteur au fragment constant des immunoglobulines E de type 1, haute affinité

FcεRII : récepteur au fragment constant des IgE de type 2, de faible affinité

FFAR2 : Free Fatty Acid Receptor 2

FoxP3 : forkhead box P3

GALT : gut-associated lymphoid tissue, tissu lymphoïde associé à l'intestin

GATA3 : GATA-binding protein 3, protéine de liaison GATA3

GITR : Glucocorticoid-Induced TNFR-Related protein

GLM : ganglion lymphatique mésentérique

Globet cell : cellule caliciforme

GPRn : G-protein-coupled receptor n

HDAC : histone désacétylase

ICOS : Inducible T-cell COStimulator

IDO : indoleamine 2,3-dioxygénase

IgA : immunoglobuline A

IgE : immunoglobuline E

ILCn : innate lymphoid cell n, cellule lymphoïde innée n

IL-n : interleukine-n

IVRS : infection des voies respiratoires supérieures

LAG-3 : lymphocyte-activation gene 3

Lc : lymphocyte

LPS : lipopolysaccharide

M cell : microfold cell, cellule M

MAMPs : microbial-associated molecular patterns, motifs moléculaires associés aux microbes

MET : Metabolic Equivalent Task

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MyD88 : myeloid differentiation primary response protein 88, protéine de réponse primaire de différenciation myéloïde 88

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns, motifs moléculaires associés aux pathogènes

PN : polynucléaire

PP : plaque de Peyer

PRR : Pattern Recognition Receptor

PSA : polysaccharide A

RALDH : retinaldehyde dehydrogenase

ROR γ t : récepteur orphelin γ t lié à RAR

SAO : syndrome d'allergie orale

SNA : système nerveux autonome

TCR : T cell receptor, récepteur de la cellule T

TGF- β : transforming growth factor beta

Th : T helper

TLR : Toll-Like Receptor

Treg : T régulateur

INTRODUCTION

L'allergie alimentaire est définie comme une réaction indésirable à un antigène (Ag) alimentaire spécifique, normalement non pathogène chez un sujet sain, qui est médiée par des mécanismes immunologiques et qui survient chez un individu sensibilisé à cet allergène, présentant généralement un terrain atopique (1). L'allergie alimentaire est classée selon l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) dans les hypersensibilités IgE-dépendantes car la conséquence de cette réaction immunologique est la production de lymphocytes T CD4 de type Th2 (T helper 2) et d'immunoglobulines E (IgE) dirigées spécifiquement contre un antigène (2).

Les allergies alimentaires sont responsables de multiples symptômes pouvant toucher la peau, les systèmes digestif, respiratoire et cardiovasculaire. Les tableaux cliniques sont variables, avec des formes localisées ou bien généralisées jusqu'au tableau le plus sévère qu'est le choc anaphylactique (3).

Les aliments prédominants dans les allergies alimentaires sont le lait de vache, les œufs, l'arachide, la noisette, les autres fruits à coque, le soja, le blé, le poisson et les crustacés (4) (5). Mais de plus en plus d'allergènes alimentaires sont responsables de réactions d'hypersensibilité allergique.

Il a été constaté que la prévalence des allergies alimentaires était en constante augmentation, avec une forte accélération ces trente dernières années, en particulier dans les pays industrialisés, faisant émerger la notion de « seconde vague d'épidémie allergique » aux implications vastes et importantes (6). En effet, les allergies alimentaires toucheraient jusqu'à 10% de la population mondiale et sont plus fréquentes chez les enfants (4). Dans certains pays, elles affecteraient jusqu'à 10% de la population infantile (en Australie) (7) et jusqu'à 10% des adultes (Etats-Unis) (8). Néanmoins, dans d'autres sources, la prévalence des allergies alimentaires serait plutôt évaluée à 6% en Europe et 2% dans le monde. Bien que ces chiffres soient débattus, il est reconnu par tous que la prévalence des allergies alimentaires croît sans discontinuation, ce qui a conduit l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'EAACI à considérer l'allergie alimentaire comme un problème majeur de santé publique (9).

Physiologiquement, la prévention du développement de pathologies telles que les allergies alimentaires repose sur l'induction d'une tolérance immunologique au niveau du

tube digestif, on parle alors de tolérance orale. Elle a été caractérisée en 1946 par Chase MW. comme désignant « un état d'inhibition active des réponses immunitaires à un antigène grâce à une exposition préalable à cet antigène par voie orale » (10). Il est maintenant considéré qu'elle repose en grande partie sur l'induction de lymphocytes T régulateurs (Treg) aux fonctions anti-inflammatoires et donc tolérogènes.

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'induction de lymphocytes T régulateurs depuis l'ingestion de l'antigène alimentaire, faisant intervenir un grand nombre de cellules du système immunitaire inné, en particulier des cellules présentatrices de l'antigène comme les cellules dendritiques tolérogènes, et acquis. En cas de défaillance des mécanismes de la tolérance orale ou d'échec d'induction de la tolérance orale, il est observé une hypersensibilité allergique. Cette rupture de tolérance aboutit à la production de lymphocytes T effecteurs, de type 2 dans l'allergie alimentaire. Ainsi, l'augmentation croissante des allergies alimentaires a fait l'objet ces deux dernières décennies de nombreuses études pour identifier les étiologies à l'origine de la rupture de tolérance, et fait encore l'objet à ce jour de nombreuses recherches car les raisons et mécanismes impliqués ne sont pas tous décelés et totalement compris.

Cette augmentation croissante et rapide du nombre d'allergies alimentaires, sur l'espace d'une génération, ne peut s'expliquer uniquement par des modifications génétiques et a poussé à s'interroger sur les raisons sous-jacentes à son origine. L'allergie étant une maladie multifactorielle, avec une composante génétique intriquée avec des facteurs environnementaux, plusieurs hypothèses ont été émises en lien avec le mode de vie occidental. Progressivement, le lien a été fait entre les modifications de ce dernier au cours des dernières décennies et différents facteurs intervenant dans des altérations du microbiote intestinal.

Ce concept, baptisé théorie « hygiéniste », suppose que la diminution de l'exposition aux microorganismes bénéfiques, notamment au cours de la petite enfance, serait en partie responsable de l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires (7). Ce manque d'exposition aux microorganismes de l'environnement serait lié à la délocalisation en zones urbaines, à une fratrie réduite, au recours aux antibiotiques et aux vaccins réduisant l'exposition aux agents infectieux. S'y associent également le régime alimentaire occidental, riche en graisses et pauvre en fibres, les déficits vitaminiques (vitamine D, vitamine A), le type d'accouchement, le type d'allaitement. Tous ces éléments sont susceptibles d'induire des modifications du microbiote intestinal. Ce dernier étant un facteur clé dans le développement

et le maintien de l'homéostasie du système immunitaire, toute anomalie ou dérégulation du microbiote intestinal, appelée dysbiose, peut être à l'origine de nombreuses pathologies dysimmunitaires, et en particulier des allergies alimentaires.

Le microbiote intestinal, qui suscite de l'intérêt depuis quelques années auprès de nombreux chercheurs, biologistes, médecins, a fait et fera encore l'objet de nombreuses études chez l'animal et chez l'Homme pour comprendre les mécanismes immunologiques impliqués. En effet, il a été décrit que le microbiote intestinal intervenait dans la régulation de l'homéostasie du système immunitaire par l'action de microorganismes variés, en particulier les bactéries et leurs produits dérivés (11) (12). L'action du microbiote intestinal passe par l'émission de MAMPs (microbial-associated molecular patterns), par la modulation des fonctions des cellules dendritiques ou épithéliales équipées de PRR, par la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC), favorisant la production de marqueurs cytokiniques anti-inflammatoires. Le microbiote intestinal intervient, par ces différentes actions, dans l'induction de la production de lymphocytes T régulateurs qui régulent la balance des lymphocytes effecteurs Th1/Th2 afin d'éviter un déséquilibre dans le sens d'un excès de Th2 et le développement des sensibilisations allergéniques. La période critique de formation du microbiote intestinal correspond à la période des mille premiers jours. On parle de « fenêtre d'opportunité » (13). Le microbiote intestinal est relativement stable par la suite. Mais de nombreux facteurs influencent son développement et peuvent modifier sa composition et ses fonctions particulièrement durant l'enfance, mais également, dans une moindre mesure, tout au long de la vie. Parmi ces facteurs, on peut en citer un en particulier, qui est la pratique du sport.

Parmi les principaux facteurs environnementaux d'intérêt, l'exercice physique semble avoir été assez peu étudié à ce jour dans le contexte de l'allergie IgE-dépendante, et encore moins dans les allergies alimentaires.

L'exercice physique est pourtant réputé pour ses bienfaits sur la santé en général, notamment sur le système cardiovasculaire, le poids, le sommeil, la densité osseuse... mais aussi sur le microbiote intestinal et le système immunitaire. Plusieurs études ont constaté que la pratique d'un exercice physique avait un effet positif sur la composition qualitative et quantitative du microbiote intestinal (14) (15) (16) et stimulait le système immunitaire dans le sens d'une action anti-inflammatoire (17) (18) (19). La sédentarité est une composante du mode de vie occidental à laquelle on peut opposer l'exercice physique. Il semble que la

population soit de plus en plus sédentaire dans son mode de vie, notamment les enfants. Ainsi, la sédentarité associée aux autres facteurs cités plus haut pourrait moduler les réponses du système immunitaire et le microbiote intestinal, favorisant le développement de pathologies.

L'exercice physique, connu pour induire une tolérance dans d'autres contextes, a été étudié ou est en cours d'étude dans des pathologies dysimmunitaires, mais a été très peu étudié dans les allergies IgE-dépendantes, et encore moins spécifiquement dans les allergies alimentaires (17) (20). En particulier, des travaux s'intéressent depuis peu à l'impact de la pratique d'un exercice physique sur des pathologies dysimmunitaires inflammatoires, notamment sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces pathologies sont intéressantes à discuter dans ce travail, car elles ciblent le même organe que les allergies alimentaires et partagent avec elles une partie de leurs déterminants environnementaux et immunologiques. En effet, comme les allergies alimentaires, les MICI sont au moins en partie dues à un défaut de production de lymphocytes T régulateurs et une production importante de lymphocytes T effecteurs responsables d'une inflammation chronique (ici plutôt de type Th1 et/ou Th17). Le microbiote intestinal joue également un rôle dans ces deux pathologies dans le déséquilibre de cette balance entre populations immunitaires régulatrices et inflammatoires (21). De plus, le microbiote est là-encore influencé par de nombreux facteurs liés au mode de vie occidental cités plus haut, dont la pratique d'un exercice physique.

Par ailleurs, jusqu'à présent, le sport a surtout été considéré comme un cofacteur de l'allergie alimentaire, donc plutôt sur ses versants délétères. Par exemple, on peut citer l'allergie alimentaire induite à l'effort. La plus connue est l'allergie au blé induite par l'exercice physique. L'ajout du cofacteur « sport » à l'ingestion de l'allergène en faible quantité induit une baisse du seuil symptomatique chez le patient, à l'origine de la réaction allergique (22). Mais l'ensemble des connaissances actuelles, mécanistiques et cliniques, sur les interactions positives entre le système immunitaire, le microbiote intestinal et la pratique régulière de l'exercice physique amènerait plutôt à penser le contraire et à reconsidérer l'exercice physique comme un facteur potentiellement bénéfique dans les allergies alimentaires.

Nous émettons donc ici l'hypothèse originale que l'exercice physique, et ainsi la lutte contre la sédentarité, aurait un effet bénéfique dans les allergies alimentaires, à travers leur impact sur le microbiote intestinal et par l'induction d'un microenvironnement tolérogène, afin de diminuer leur risque de survenue.

Ainsi, nous avons cherché à vérifier cette hypothèse à travers une vaste analyse de la littérature regroupant les preuves pré-cliniques (*in vitro* et chez l'animal) et cliniques des différents concepts énoncés, à savoir les interactions réciproques complexes entre le microbiote intestinal, l'exercice physique et le système immunitaire, en s'appuyant sur les différentes formes d'allergies IgE-dépendantes, avant de focaliser sur les allergies alimentaires, et sur un modèle proche de ces pathologies qu'est celui des MICI.

D'un point de vue méthodologique, nous avons effectué une analyse bibliographique poussée en associant différents mots-clés afin de recueillir les articles les plus pertinents. Nous avons utilisé les termes « allergie alimentaire », « microbiote intestinal », « exercice physique », « système immunitaire », « maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » et « allergie ». Les bases de données dont nous nous sommes essentiellement servis sont « PubMed » et « ScienceDirect ».

Le peu d'études regroupant les différents mots-clés que nous avons retrouvé démontre l'originalité de cette démarche. À l'avenir, le recueil de ces données précliniques et cliniques aurait pour but, après avoir posé les bases physiopathologiques démontrant l'intérêt de la pratique de l'exercice physique chez les patients allergiques, de designer des études cliniques de la façon la plus adaptée et ensuite, à moyen terme, de réaliser une étude comparant l'évolution des allergies alimentaires chez des enfants sédentaires ou pratiquant une activité physique.

1. Le système immunitaire

Le système immunitaire peut être divisé en deux parties : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Ce dernier est également sous-divisé en immunité humorale et immunité cellulaire (23).

Contrairement au système inné, le système adaptatif se développe progressivement, mais fait preuve de mémoire grâce à la production de « cellules mémoire » et réagit plus rapidement lors d'expositions ultérieures, ce qui se traduit par des mécanismes de défense adaptatifs plus complets et plus efficaces à chaque exposition répétée à un pathogène spécifique (24).

Les cellules appartenant au système immunitaire inné dérivent de la lignée myéloïde. Les macrophages, les mastocytes, les cellules dendritiques (DC), les polynucléaires (PN) neutrophiles, basophiles et éosinophiles, les monocytes et les cellules lymphoïdes innées (ILC) en font partie.

Les cellules appartenant au système immunitaire adaptatif dérivent de la lignée lymphoïde. Parmi ces cellules, on retrouve les lymphocytes (Lc) B avec sécrétion d'immunoglobulines (immunité humorale) et les lymphocytes T réagissant avec le complexe majeur d'histocompatibilité (immunité cellulaire) (25). Parmi les Lc T, on distingue les Lc T CD4+ et les Lc T CD8+. Dans la suite de ce travail, nous nous intéresserons essentiellement aux Lc T CD4+.

Après présentation de l'antigène, selon la nature du danger initial (bactéries commensales, pathogènes, allergènes alimentaires...) et des cytokines sécrétées par la cellule présentatrice d'antigène (CPA), les Lc T CD4+ initialement naïfs se différencieront en un sous-type lymphocytaire particulier : lymphocyte Treg, ou lymphocyte T helper de type 1 (Th1), 2 (Th2) ou 17 (Th17). On parle de la polarisation de la réponse T (Figure 1).

Les éléments reconnus par les cellules du système immunitaire inné (comme les macrophages, mastocytes ou cellules dendritiques) peuvent être des motifs moléculaires associés aux pathogènes PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) ou des motifs moléculaires associés aux microbes MAMPs. Les PAMPs sont reconnus par des récepteurs de type PRR (Pattern Recognition Receptor), qui peuvent être membranaires, dont notamment les TLR (Toll-Like Receptor), ou cytosoliques, comme par exemple les NLR (NOD-like receptor).

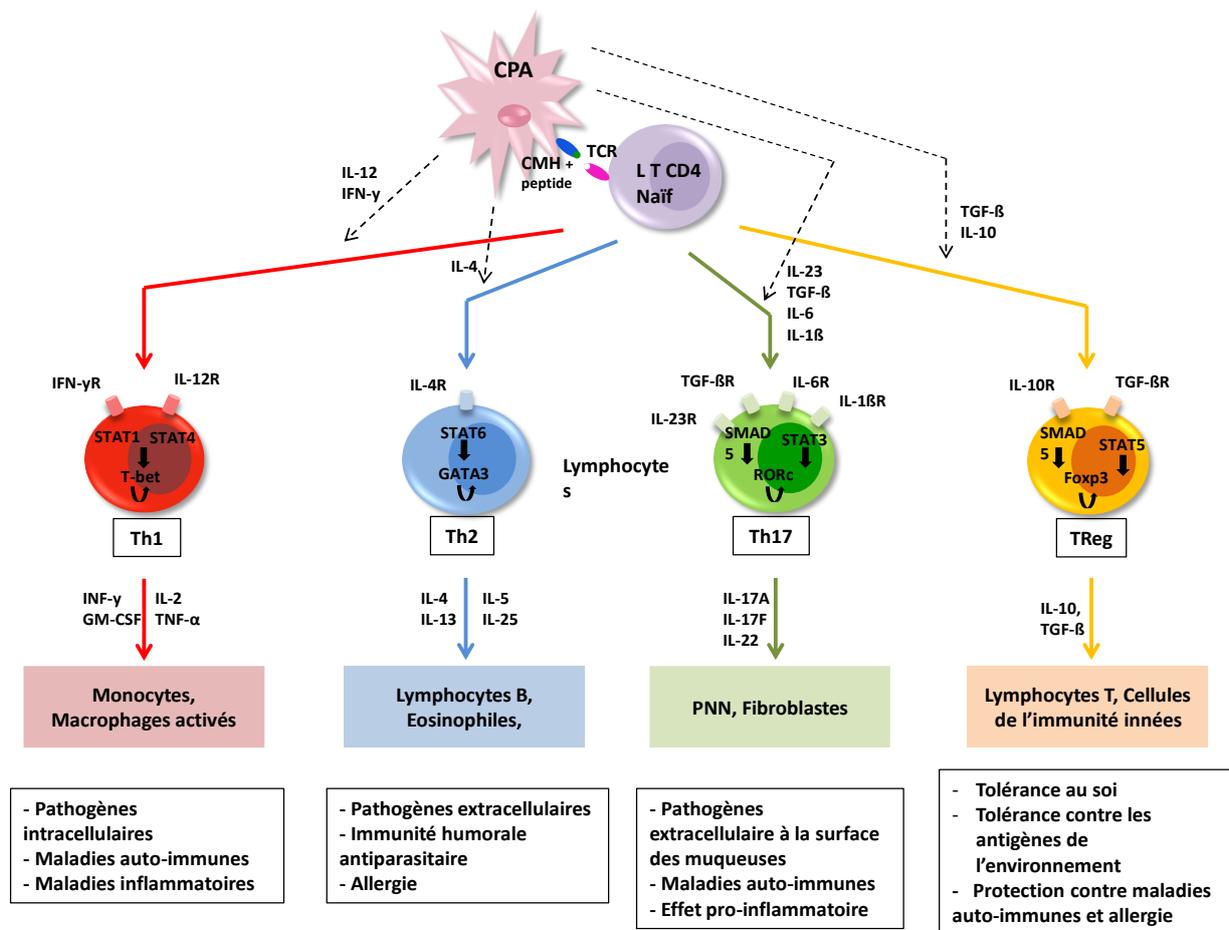


Figure 1 : Polarisation lymphocytaire

Différenciation d'un lymphocyte T CD4 naïf en lymphocyte Treg, Th1, Th2 ou Th17 selon la nature du danger initial et des cytokines sécrétées par la cellule présentatrice d'antigène.

IL-n : interleukine-n ; Th : T helper

2. L'allergie : définition et mécanismes immunologiques

2.1. Classification et définition

L'EAACI a défini l'hypersensibilité comme l'apparition de symptômes ou signes reproductibles, potentiellement dangereux, initiés par l'exposition à un stimulus défini, même à dose faible, qui n'entraîne aucune manifestation chez des sujets sains.

Les hypersensibilités peuvent être divisées en deux catégories en fonction du mécanisme impliqué. D'une part, nous avons les hypersensibilités non allergiques avec un mécanisme non immunologique et d'autre part, les hypersensibilités allergiques ou allergies avec un mécanisme immunologique. Parmi les hypersensibilités allergiques, on distingue les allergies médiées par les immunoglobulines E (IgE-dépendantes), encore appelées hypersensibilités immédiates ou de type I, et les allergies non médiées par les IgE (non IgE-dépendantes). Par la suite, nous nous intéresserons plus particulièrement aux allergies médiées par les IgE (Figure 2).

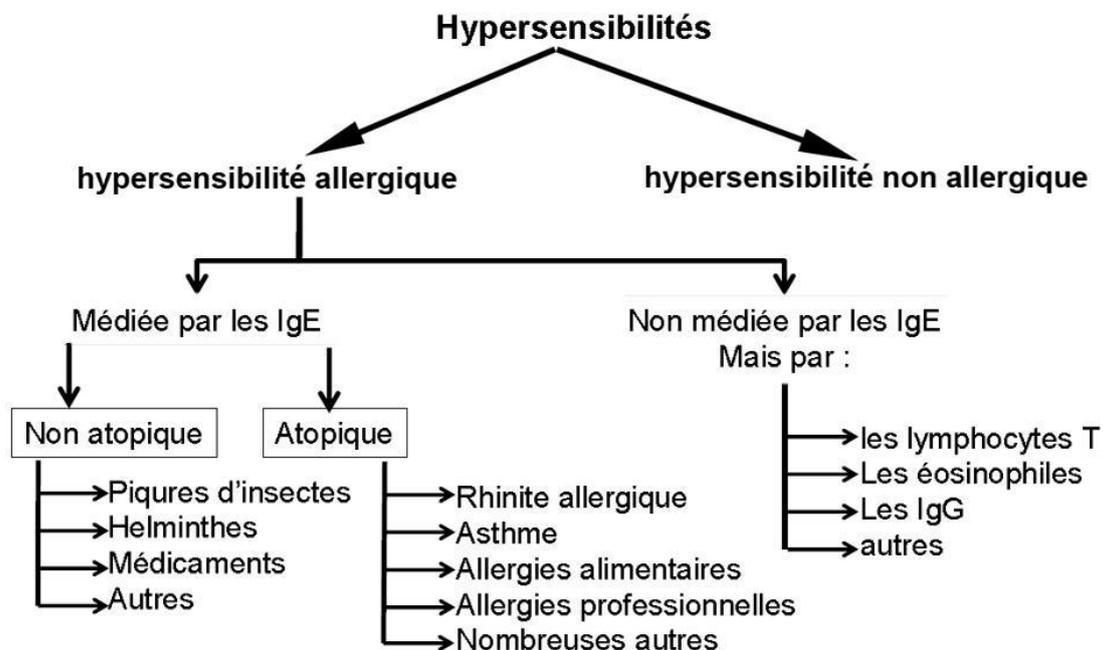


Figure 2 : Classification des hypersensibilités selon l'EAACI (Collège des Enseignants de Pneumologie)

Les hypersensibilités sont divisées en deux catégories, les hypersensibilités allergiques et les hypersensibilités non allergiques. Parmi les hypersensibilités allergiques, on distingue celles médiées par les IgE (IgE-dépendantes) de celles non médiées par les IgE (IgE-indépendantes).

L'allergie alimentaire est une réaction indésirable à un antigène alimentaire spécifique (trophallergène), normalement non pathogène chez un sujet sain, qui est médiée par des mécanismes immunologiques avec pour conséquence la production d'IgE dirigées

spécifiquement contre cet antigène, et qui survient chez un individu sensibilisé à cet allergène, individu présentant le plus souvent un terrain atopique.

L'atopie est définie comme une prédisposition génétique personnelle et/ou familiale à répondre immunologiquement à l'exposition d'antigènes/allergènes, entraînant la différenciation en lymphocytes CD4+ Th2 et la surproduction d'IgE. La conséquence clinique de cela est le risque de développer des symptômes d'asthme bronchique allergique, de rhinite allergique, de dermatite atopique et/ou d'allergie alimentaire. Deux ou plusieurs pathologies peuvent coexister chez un même individu, en même temps ou à des moments différents (26).

2.2. Mécanismes immunologiques

Pour que l'allergie se déclenche, il est nécessaire que l'individu soit exposé à la substance allergène. Cet individu présente le plus souvent un terrain atopique, favorisant sa sensibilisation.

Le développement d'une allergie se fait en deux étapes : une phase de sensibilisation (premier contact avec l'allergène) et une phase de déclenchement de la réaction allergique (à partir du second contact avec l'allergène et des contacts ultérieurs).

2.2.1 Phase de sensibilisation

L'allergène, issu de l'environnement, pénètre dans l'organisme par différentes voies (respiratoire, digestive...) et arrive dans la muqueuse : il s'agit du premier contact (Figure 3). Une fois dans la muqueuse, l'allergène est pris en charge par une cellule dendritique immature et active cette dernière par l'intermédiaire de ses récepteurs de l'immunité innée que sont les PRR. La cellule dendritique a la capacité d'internaliser l'allergène, elle subit alors un processus de maturation afin d'acquies toutes les caractéristiques nécessaires à la présentation de l'antigène. En particulier, elle a la capacité de découper l'allergène en petits peptides allergéniques et d'associer ces derniers au complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II). Il s'agit du phénomène d'apprêtement. Une fois le complexe CMH-peptide

allergénique formé, il sera exprimé à la surface de la cellule dendritique, afin d'être présenté au Lc T.

En parallèle, la cellule dendritique migre dans les ganglions au niveau du paracortex (zone T ou centrale) et présente le peptide allergénique aux lymphocytes T CD4+ naïfs. Cette interaction se fait via le récepteur de la cellule T (TCR) et est spécifique, c'est-à-dire que ne s'activeront que les lymphocytes T possédant un TCR capable de reconnaître précisément les peptides de l'allergène initial. Afin d'activer complètement le lymphocyte T CD4 naïf, un contact entre les molécules de costimulation est nécessaire (CD80/86 sur la cellule dendritique et CD28 sur le lymphocyte T). À ce moment-là, la cellule dendritique va libérer une cytokine de nature variable, en fonction du contexte plus ou moins inflammatoire de sa rencontre avec l'antigène dans les tissus périphériques, ainsi qu'en fonction du fond génétique de l'individu, orientant *in fine* la différenciation du Lc T naïf en différentes sous-populations de Lc T effecteurs ou helper (Th1, Th2 ou Th17) ou régulateurs, adaptés théoriquement à la nature du danger. C'est la notion de polarisation de la réponse lymphocytaire. Dans le cadre de l'allergie médiée par les IgE, chez le sujet atopique, cette polarisation se fera très majoritairement dans le sens d'une production de Lc Th2 due à la sécrétion d'une interleukine (IL), l'IL-4 par la cellule dendritique.

L'antigène allergénique peut également rejoindre les ganglions de manière directe via le système lymphatique, sans prise en charge par une cellule dendritique. Dans les ganglions, les macrophages du sinus sous-capsulaire capturent l'antigène et le présentent au lymphocyte B naïf qui le reconnaît là-encore de manière spécifique grâce à son récepteur BCR (récepteur de la cellule B).

Ensuite, le Lc B et le Lc Th2 spécifiques du même antigène interagissent entre eux, par exemple au niveau membranaire via le CMH du Lc B/TCR du Lc T et par le couple CD40 Ligand du Lc T/CD40 du Lc B. En parallèle, au niveau soluble, le Lc Th2 sécrète de l'IL-4, à laquelle est sensible le Lc B, ce qui participe au signal de switch et permet la commutation de classe du Lc B qui devient un plasmocyte sécréteur d'IgE spécifiques de l'allergène.

Les IgE spécifiques ainsi formées vont se fixer via leur fragment Fc (fragment cristallisable ou constant) sur leurs récepteurs de haute affinité FcεRI (récepteur au fragment constant des IgE de haute affinité) présents à la surface des polynucléaires basophiles

circulants et des mastocytes tissulaires. Ces cellules sont alors sensibilisées, c'est-à-dire recouvertes d'une couronne dense d'IgE spécifiques de l'allergène. Ce récepteur étant de forte affinité, une fois les IgE fixées dessus, leurs domaines Fab (fragment de liaison à l'antigène) pointant vers l'extérieur, ce sera pour une longue durée, de plusieurs mois à plusieurs années, expliquant que les sujets, une fois sensibilisés, le sont sur le long terme.

Cependant, on peut souligner que les conditions aboutissant à la sensibilisation d'un individu ne sont pas aussi simples que présentées ici. En effet, la sensibilisation des individus qui deviennent allergiques à l'âge adulte à un allergène avec lequel ils étaient en contact depuis leur enfance ne peut s'expliquer uniquement de la façon présentée ci-dessus. Une des explications résiderait dans le contexte de la rencontre entre l'allergène et l'individu (par exemple des conditions plus ou moins inflammatoires), qui pourrait être modifié par des altérations de l'environnement (plus de pollution, moins de poussière...) altérant notamment les différents microbiotes commensaux, tout cela conduisant à modifier la nature des signaux de dangers reçus par les cellules immunitaires via leurs PRR au moment où elles détectent et capturent l'allergène, modulant *in fine* la nature de la réponse immunitaire induite.

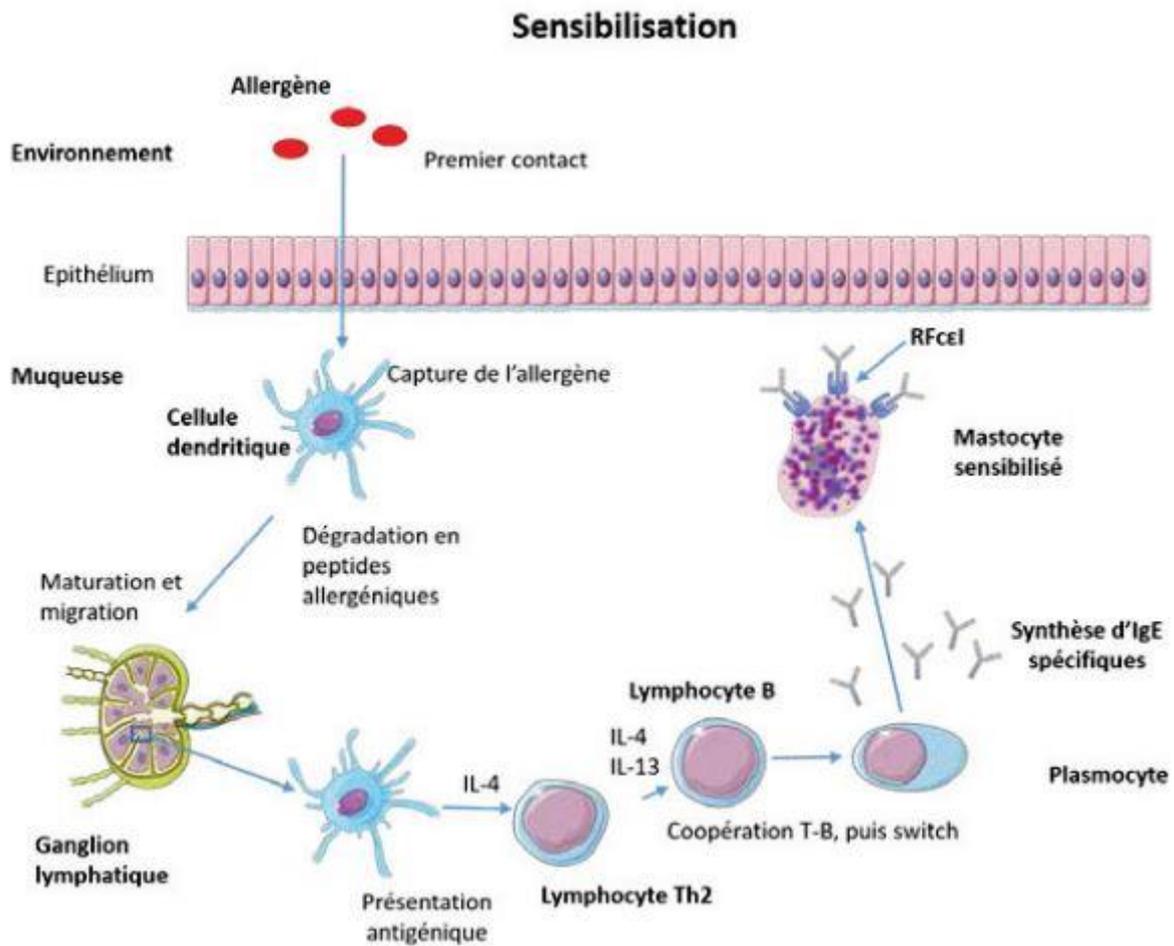


Figure 3 : Phase de sensibilisation (1)

Passage de l'allergène au travers de l'épithélium puis capture par la cellule dendritique au sein de la muqueuse : premier contact. Dégradation de l'allergène en peptides allergéniques qui seront associés au CMH-II. Migration de la cellule dendritique dans les ganglions lymphatiques. Présentation du peptide allergénique au lymphocyte T naïf avec interaction entre molécules de costimulation CD80/86 et CD28. Différenciation du lymphocyte T naïf en lymphocyte Th2 sous l'effet de la sécrétion d'IL-4 par la cellule dendritique. Interaction entre le lymphocyte Th2 et le lymphocyte B via CD40L-CD40 et sécrétion cytokinique d'IL-4 par le lymphocyte Th2. Commutation de classe du lymphocyte B en plasmocyte sécréteur d'IgE spécifiques de l'allergène. Fixation des IgE formées sur leur récepteur FcεRI à la surface des polynucléaires basophiles et mastocytes.

IL-n : interleukine-n ; IgE : immunoglobuline E ; Th2 : T helper de type 2.

2.2.2 Phase de déclenchement

Cette phase de déclenchement se subdivise en deux parties : la phase immédiate et la phase tardive (Figure 4).

Par ailleurs, lors de cette phase de réexposition, toute la phase de sensibilisation sera de nouveau répétée : le retour de l'allergène restimulera les cellules dendritiques de la muqueuse, ce qui engendrera la production de nouveaux lymphocytes de type Th2 (cercle d'amplification) entraînant ainsi la pérennisation de la sensibilisation des patients.

Phase immédiate :

La phase immédiate correspond à l'apparition rapide en quelques minutes (10-30 minutes) des symptômes après un nouveau contact avec l'allergène.

En effet, lors d'un deuxième contact et des contacts ultérieurs, l'allergène pénètre dans l'organisme au niveau de la peau ou des muqueuses et rencontre des mastocytes et PN basophiles sensibilisés (porteurs d'IgE spécifiques de l'allergène). L'allergène se fixe alors sur le domaine Fab d'une IgE. Cependant, pour induire l'activation d'un mastocyte ou d'un PN basophile, il est nécessaire que l'allergène soit reconnu par au moins deux IgE spécifiques. Cela se fait grâce au phénomène de pontage (rapprochement de plusieurs IgE fixées sur leurs récepteurs). Ainsi, au moins deux récepteurs FcεRI sont mis en jeu, ce qui déclenche une cascade de signalisation entraînant l'activation de la cellule (mastocyte ou PN basophile) et donc sa dégranulation. Des médiateurs préformés (l'histamine, la tryptase et la chymase), puis des médiateurs néosynthétisés, en particulier les dérivés de l'acide arachidonique issus de phospholipides membranaires (leucotriènes, prostaglandines et facteur d'activation plaquettaire) sont ainsi libérés dans le milieu extérieur. Tous ces médiateurs seront responsables des symptômes chez le sujet allergique : hypersécrétion de mucus, bronchoconstriction, vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire et œdème de la muqueuse. Les symptômes observés seront différents selon la porte d'entrée de l'allergène.

Phase tardive :

La phase tardive se produit environ six à douze heures après le contact avec l'allergène.

En effet, un certain nombre de médiateurs sécrétés lors de la phase immédiate ont des propriétés chimiotactiques permettant l'attraction de cellules inflammatoires (les PN éosinophiles essentiellement mais aussi les monocytes/macrophages et les PN neutrophiles) qui vont infiltrer secondairement le tissu périphérique, porte d'entrée initiale de l'allergène. Les PN éosinophiles sont principalement attirés par l'interleukine 5 sécrétée par les Lc Th2. Les PN éosinophiles possèdent à leur surface des récepteurs FcεRII (récepteur au fragment constant des IgE de type 2, encore appelé CD23) de faible affinité, sur lesquels vont se fixer des complexes immuns circulants IgE spécifique/allergène. Cette fixation entraîne l'activation et la dégranulation à leur tour des PN éosinophiles. Toutes les IgE produites lors de la phase de sensibilisation ou lors de la phase de déclenchement ne se fixent pas sur les FcεRI. Certaines restent libres, leur permettant de se fixer à l'allergène pour former des complexes immuns et interagir avec le récepteur FcεRII des PN éosinophiles. De nombreux médiateurs pro-inflammatoires contenus dans les PN éosinophiles sont donc libérés et responsables de lésions tissulaires, car toxiques. Parmi eux, on peut citer la protéine basique majeure (MBP), la protéine cationique des éosinophiles (ECP), la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN), et la peroxydase des éosinophiles (EPO) responsable de la production de radicaux libres oxygénés.

Il faut préciser que dès la phase de sensibilisation, des lymphocytes Th2 de type mémoire sont générés, en même temps que sont produits les lymphocytes Th2 de type effecteur. Ces lymphocytes Th2 mémoire, à longue durée de vie, n'exercent pas leurs fonctions tout de suite mais restent prêts au retour de l'allergène pour s'activer plus rapidement et plus intensément lors de contacts ultérieurs, favorisant d'autant plus la génération de nouveaux plasmocytes à IgE. Cela permettra donc une production accrue d'IgE spécifiques.

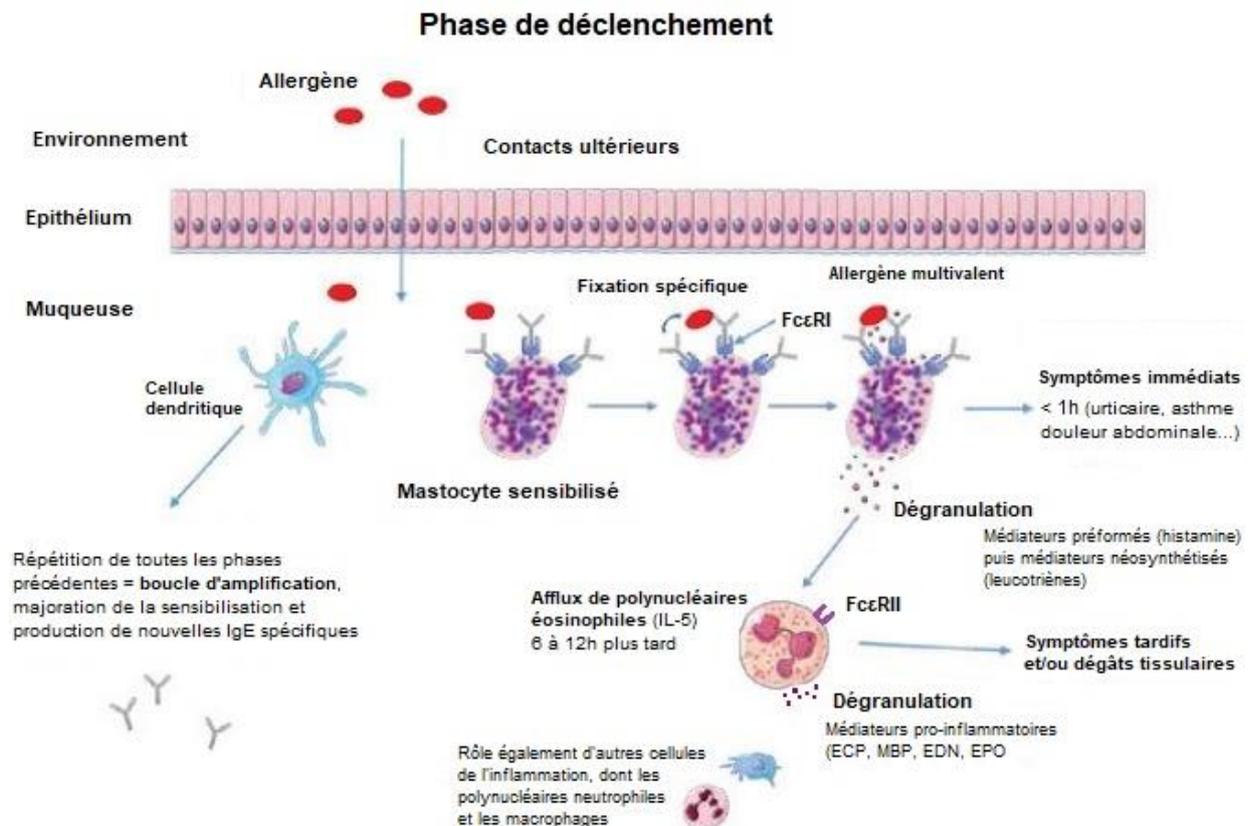


Figure 4 : Phase de déclenchement avec la phase immédiate et la phase tardive (1)

Lors d'un deuxième contact et des contacts ultérieurs : pénétration de l'allergène dans la muqueuse. Fixation de l'allergène sur un mastocyte ou polynucléaire basophile sensibilisé possédant des IgE à sa surface. Phénomène de pontage de deux IgE permettant l'activation et la dégranulation du mastocyte ou polynucléaire basophile. Libération de médiateurs préformés responsables des symptômes immédiats et de médiateurs néosynthétisés aux propriétés chimiotactiques permettant l'attraction de polynucléaires éosinophiles dans le tissu périphérique. Dégranulation des polynucléaires éosinophiles par fixation de complexes immuns IgE-allergène à leur surface responsable de lésions tissulaires. IL-5 : interleukine-5 ; MBP : protéine basique majeure ; ECP : protéine cationique des éosinophiles ; EDN : neurotoxine dérivée des éosinophiles ; EPO : peroxydase des éosinophiles.

3. Epidémiologie, clinique, étiologies

3.1. Epidémiologie

La prévalence des allergies alimentaires a augmenté de façon importante ces dernières années, particulièrement dans les pays industrialisés. Actuellement, les allergies alimentaires représentent un problème de santé publique majeur.

L'allergie alimentaire était jusqu'à présent une pathologie touchant essentiellement les enfants et ayant tendance à disparaître avec la croissance. Cependant, du fait des modifications environnementales et du mode de vie, l'épidémiologie de l'allergie alimentaire a évolué et de plus en plus de personnes de tous âges, y compris les personnes âgées, sont touchées. On estime que plus de 220 millions de personnes dans le monde souffrent d'allergies alimentaires (27). Au niveau mondial, l'Australie a la plus forte prévalence d'allergies alimentaires, avec 10% de la population infantile présentant des allergies confirmées par un test de provocation à un ou plusieurs aliments. En Europe, la prévalence est estimée à environ 6% (9). Aux Etats-Unis, elle est estimée à 8% chez les enfants et 10% chez les adultes (28). Pour d'autres sources, dans les pays développés, la prévalence atteint jusqu'à 6% chez les enfants et 3% dans la population adulte (29). Près de la moitié des sujets atteints d'allergie alimentaire sont sensibilisés à plusieurs aliments, ce qui reflète une dégradation généralisée et fondamentale de la tolérance orale aux aliments que nous allons développer plus loin.

Un individu peut être allergique à n'importe quel aliment mais huit aliments sont prépondérants dans les réactions allergiques alimentaires, particulièrement chez les enfants : le lait de vache (APLV : allergie aux protéines de lait de vache), les œufs, l'arachide, la noisette, les autres fruits à coque (noix, noix de pécan, amande, noix de cajou, pistache...), le soja, le blé, le poisson et les crustacés (4) (5) (30) (31) (32).

L'augmentation des réactions allergiques aux fruits à coque pourrait s'expliquer par le changement des habitudes alimentaires actuelles. En effet, on trouve désormais très facilement dans le commerce ces fruits à coque « exotiques » comme la noix de pécan ou la noix de cajou, ainsi que de nombreux produits pouvant en contenir, qui n'étaient pas ou peu consommés dans les années antérieures. De plus, il a été démontré les bienfaits de ces

aliments du fait de leur forte qualité nutritionnelle, et en particulier sur le plan cardiovasculaire (diminution du cholestérol, de la glycémie à jeun, des triglycérides), encourageant ainsi leur consommation (33). La prévalence des allergies aux fruits à coque s'élèverait à 4,9% de la population générale dans le monde entier. L'allergie à la noisette serait la plus commune des allergies aux fruits à coque en Europe (30) (34).

Le poisson et les fruits de mer, l'arachide et les fruits à coque, ainsi que les fruits et légumes sont les allergènes causaux les plus courants chez les adultes (27) (35). Certaines allergies apparaissant durant l'enfance disparaissent à l'âge adulte (APLV, œuf, blé) (36), alors que d'autres peuvent persister tout au long de la vie comme par exemple, l'allergie à l'arachide (31), aux fruits à coque ou aux fruits de mer (36). Les principaux allergènes alimentaires sont des glycoprotéines, qui sont généralement solubles dans l'eau et stables aux effets de la chaleur, des protéases et des acides (35).

3.2. Manifestations cliniques

Une allergie alimentaire se traduit par des symptômes pouvant toucher la peau à type de prurit, d'urticaire ou d'angioœdème, les systèmes respiratoire (toux, respiration sifflante, stridor) et gastrointestinal (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées), et parfois le système cardiovasculaire (Tableau 1) (27) (31). Les manifestations cliniques sont variables, pouvant donner un tableau clinique léger et localisé ou au contraire sévère et diffus.

Dans sa forme la plus sévère, appelée anaphylaxie, une hypersensibilité immédiate aux aliments peut toucher plusieurs organes et entraîner un choc hypovolémique et une atteinte respiratoire pouvant être mortelle (Figure 5). En effet, le choc anaphylactique se caractérise par l'association d'une impression de mort imminente, d'une cyanose, d'une hypotension, d'un collapsus, d'une perte de conscience, des symptômes respiratoires (dyspnée, dysphonie, oppression thoracique), et digestifs (douleur abdominale, dysphagie, nausée, vomissement et diarrhée). La pâleur habituelle des chocs hypovolémiques ou septiques, et des malaises vagues, peut être remplacée par une coloration rose voire rouge de la peau (le choc « homard » des anesthésistes...). Il peut être précédé d'un prurit essentiellement palmoplantaire, d'une réaction urticarienne, d'un flush cervico-facial, voire d'un œdème facial localisé ou des paresthésies à type de fourmillement, péri-labiaux ou des extrémités.

Types de réactions	Symptomatologie
Cutanées	Urticaire Prurit Erythème, rash Angioœdème (œdème de Quincke)
Oro-pharyngées	Syndrome oral de Lessof (prurit et œdème labial, gingival, buccal, voire œdème laryngé) Rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements Conjonctivite
Respiratoires	Toux Respiration sifflante, stridor Dyspnée
Gastro-intestinales	Epigastralgies Nausées, vomissements Douleurs abdominales Episodes diarrhéiques
Cardiovasculaires	Hypotension Troubles du rythme Choc anaphylactique (choc hypovolémique avec collapsus cardiovasculaire)

**Tableau 1 : Tableau résumant les différents signes cliniques potentiels en cas d'allergie (37)
(38)**

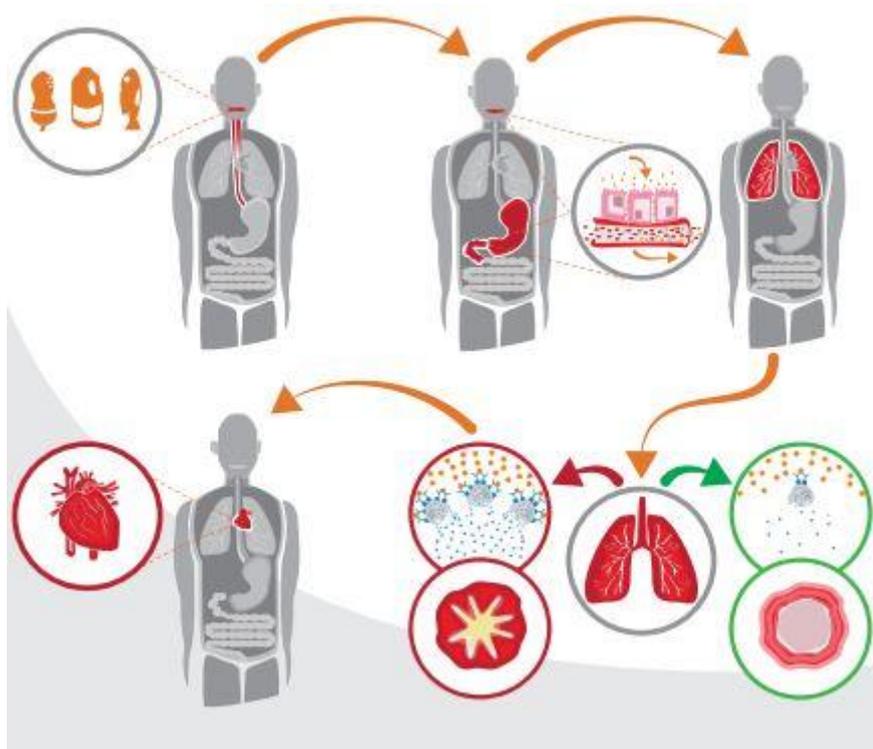


Figure 5 : Mécanisme proposé dans l'allergie alimentaire pouvant expliquer l'atteinte des différents systèmes (39)

Les allergènes alimentaires ingérés et absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal vont engendrer la libération de médiateurs inflammatoires et l'activation de cellules inflammatoires qui passeraient dans la circulation sanguine pour atteindre d'autres organes comme les poumons ou le cœur. Ainsi, différents systèmes seraient touchés, à l'origine des formes les plus sévères jusqu'au choc anaphylactique.

Il existe différents phénotypes d'allergies alimentaires médiées par les IgE selon que l'allergie est due à une sensibilisation primaire ou secondaire aux allergènes alimentaires (37) (40).

Le syndrome d'allergie orale (SAO) est une allergie à médiation IgE qui se développe à la suite d'une sensibilisation secondaire. Il est dû à une réactivité croisée entre les pollens (sensibilisateurs primaires d'origine respiratoire) et les protéines alimentaires homologues (déclencheurs des symptômes), en raison d'une forte identité de séquence d'acides aminés et à une homologie structurelle entre les allergènes alimentaires et polliniques. Les épitopes conformationnels des allergènes alimentaires de ce type sont généralement thermolabiles et

très sensibles à la digestion gastrique, ce qui entraîne principalement des symptômes limités aux zones oropharyngées chez des sujets allergiques aux pollens qui ingèrent des fruits ou des légumes crus. Les profilines et les protéines liées à la pathogénèse (PR) sont des familles de protéines végétales impliquées dans ce syndrome. Les anticorps IgE dirigés contre le pollen de bouleau présentent une réaction croisée avec des allergènes alimentaires végétaux homologues (notamment de la famille des drupacées comme la pomme, la poire, la cerise et l'abricot) appartenant à la famille des PR-10 et sont donc responsables des très fréquents syndromes bouleau-fruit.

Les allergies alimentaires, dues à une sensibilisation primaire d'origine alimentaire (par consommation orale de divers aliments contenant des molécules allergisantes), font intervenir d'autres familles moléculaires, notamment diverses protéines de stockage (comme les albumines-2S de l'arachide ou les globulines 7S ou 11S de la noisette) ou des protéines de transfert de lipides (LTP), appartenant à la famille PR-14, comme pour la pêche ou la pomme par exemple. Ces protéines sont plus résistantes à la chaleur et à la digestion gastrique, et sont plus à même d'engendrer des réactions systémiques chez les personnes allergiques aux aliments d'origine végétale, y compris aux aliments cuits, et non allergiques au pollen.

L'arachide, les fruits à coque, le poisson et les crustacés sont les aliments qui entraînent le plus fréquemment des symptômes sévères et des chocs anaphylactiques (33) (41).

3.3. Hypothèses étiologiques

De nombreuses études se sont intéressées aux allergies alimentaires et à l'augmentation récente de leur prévalence afin d'en déterminer la cause, ou plutôt les causes. Cette augmentation, importante et sur une courte durée d'environ trois décennies (4), ne peut être expliquée par des modifications génétiques.

Plusieurs hypothèses liées au mode de vie, en particulier occidental (« western lifestyle »), ont été évoquées.

La principale hypothèse est la théorie « hygiéniste » (Figure 6) qui postule que des facteurs environnementaux multiples liés à notre mode de vie dont l'excès d'hygiène corporelle et des surfaces, la large utilisation des antibiotiques, les modifications de l'alimentation, la décontamination de l'eau de boisson, l'augmentation des naissances par césarienne, le type d'allaitement, l'urbanisation... – induisent durant la petite enfance une moindre exposition aux micro-organismes telluriques non pathogènes ainsi qu'une modification de nos microbiotes, particulièrement du microbiote intestinal. Or ce dernier, via la reconnaissance des bactéries commensales de la lumière digestive par les cellules dendritiques CD103+ de la muqueuse intestinale et par la sécrétion de métabolites (comme les acides gras à courte chaîne), est indispensable à l'éducation du système immunitaire et à l'équilibre des sous-populations lymphocytaires T CD4+. L'altération du microbiote intestinal, c'est-à-dire, la dysbiose, consécutive aux modifications de notre environnement induirait ainsi un défaut de maturation des mécanismes d'immunorégulation, spécialement de la génération des lymphocytes T régulateurs FoxP3+, médié au moins en partie par des phénomènes épigénétiques. Dans l'allergie, la dysbiose induit donc avant tout une rupture de tolérance et seulement secondairement un excès de Th2 (et de Th1 dans les phases d'exacerbation).

Tous ces éléments environnementaux sont donc liés et augmentent le risque de développer des allergies et des maladies auto-immunes, notamment par modification de la composition du microbiote intestinal. Nous verrons par la suite plus en détail que les interactions microbiote-hôte jouent un rôle clé dans la régulation du système immunitaire, et donc dans le développement des allergies alimentaires.

Une moindre exposition aux micro-organismes de l'environnement ayant été mise en avant dans l'induction du développement des allergies, le contact le plus précoce possible avec des animaux de compagnie, avec les micro-organismes de l'environnement fermier, l'absence d'asepsie stricte confèrent une protection contre le développement des allergies alimentaires (7). L'appartenance à une famille nombreuse et la vie en collectivité (crèche par exemple) sont des facteurs protecteurs contre les maladies allergiques.

Sur le même modèle que l'allergie respiratoire avec éviction des aéroallergènes, il a été conseillé à tort l'éviction et/ou l'introduction retardée de certains aliments dans l'alimentation des nourrissons puisqu'il a été constaté, avec le retard de la diversification alimentaire, non pas une diminution mais une augmentation des sensibilisations et allergies alimentaires. Une vaste étude menée sur l'allergie à l'arachide sur des populations du

Royaume-Uni et d'Israël a confirmé cela (42). Cette étude évaluait l'incidence de l'allergie à l'arachide chez des populations génétiquement proches mais aux modes de vie différents. L'allergie à l'arachide est rare dans la population en Israël où la consommation d'arachide est fréquente et introduite tôt dans l'alimentation de l'enfant alors qu'elle est élevée dans la population du Royaume-Uni où la consommation d'arachide est plus rare et introduite plus tardivement dans l'alimentation. D'autres études (PASTURE) ont apporté des preuves quant au lien entre une alimentation limitée et peu diversifiée et l'apparition d'allergies alimentaires, mais aussi l'apparition d'asthme ou d'eczéma (43).

Il a été constaté que l'administration d'antibiotiques, en particulier durant l'enfance, est associée à un risque plus élevé de développer une allergie alimentaire (ou une allergie autre). Cela suggère que la prise d'antibiotiques modifie la composition du microbiote intestinal, favorisant le développement de pathologies allergiques (44). De plus, des différences ont été observées suivant les classes d'antibiotiques utilisées mais des études plus approfondies seraient nécessaires.

Le régime alimentaire occidental, riche en graisses et pauvre en fibres, modifie la composition du microbiote intestinal et le taux d'acides gras à chaîne courte, intervenant dans la régulation du système immunitaire, modifiant ainsi la susceptibilité aux allergies alimentaires (45). À l'opposé, le régime méditerranéen, riche en fibres (fruits, légumes, légumineuses, produits céréaliers à base de blé complet), en vitamines, en anti-oxydants, a un effet immunomodulateur se traduisant par l'atténuation des réponses Th2. Le développement de nouvelles technologies de production et de transformation des aliments pourrait aussi avoir un impact sur le développement d'allergies alimentaires par la création de nouveaux épitopes d'allergénicité accrue.

S'y ajoutent les produits dérivés de la vitamine A (acide rétinoïque) et de la vitamine D issues de l'alimentation ou de l'exposition au soleil, qui jouent également un rôle dans la régulation du système immunitaire. La vitamine A favorise le développement de cellules Treg et diminue l'induction de cellules Th2. Des études ont mis en évidence un lien entre un déficit en vitamine D chez le nourrisson/enfant et le risque de développer une allergie alimentaire.

De plus, selon le type de délivrance et d'allaitement, le microbiote intestinal des nourrissons diffère, le type et la quantité des bactéries sont différents. Il a été mis en évidence un risque plus important de développer des allergies chez les enfants nés par césarienne ou nourris avec du lait artificiel (46). L'exposition à la flore vaginale maternelle lors de

l'accouchement, à la flore cutanée maternelle lors de l'allaitement, le transfert d'anticorps et de bactéries présents dans le lait maternel sont des facteurs importants pour la composition du microbiote intestinal et pour le bon développement du système immunitaire.

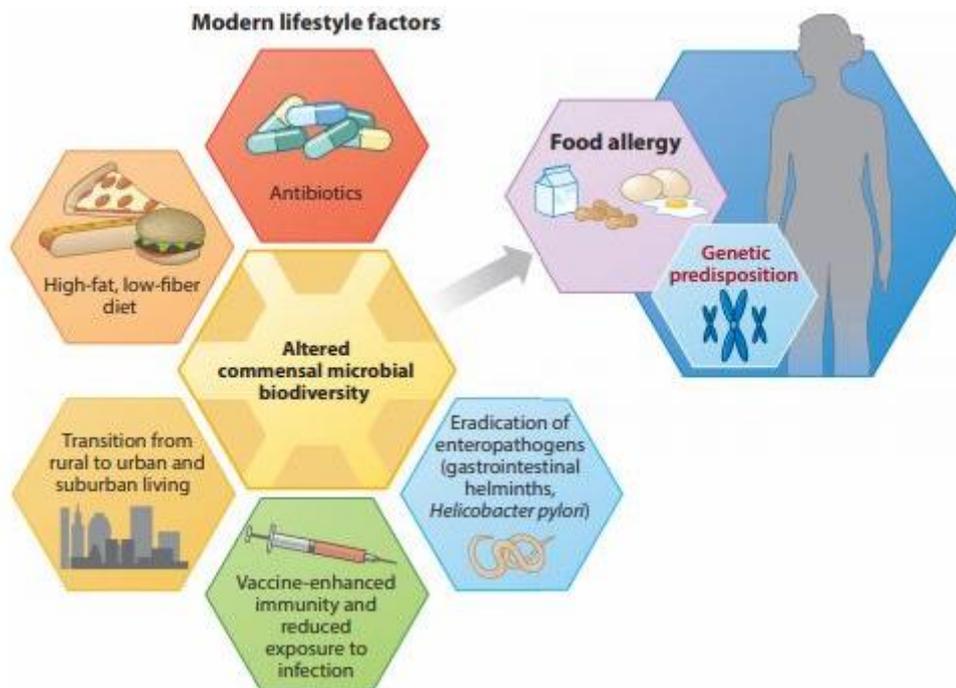


Figure 6 : Les différents éléments liés au mode de vie occidental intervenant dans la modification du microbiote intestinal, contribuant au développement des allergies alimentaires (5)

Parmi ces éléments, on retrouve les antibiotiques, un régime alimentaire riche en graisses et pauvre en fibres, la délocalisation en zone urbaine, les vaccins, l'éradication de pathogènes.

Après la théorie de l'Hygiène, on peut évoquer aussi l'hypothèse physiopathologique de l'exposition duale aux allergènes. Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des allergies alimentaires par exposition précoce aux allergènes au niveau cutané. Alors qu'une exposition orale précoce entraînerait plutôt l'instauration d'une tolérance. Une altération de la barrière cutanée engendrée par les polluants environnementaux, les produits cosmétiques, les détergents, les infections, favorise une inflammation de la peau, voire une dermatite atopique. Ainsi un contact entre un allergène alimentaire et la barrière cutanée altérée peut favoriser l'apparition d'une sensibilisation et d'une allergie alimentaire (Figure 7) (47).

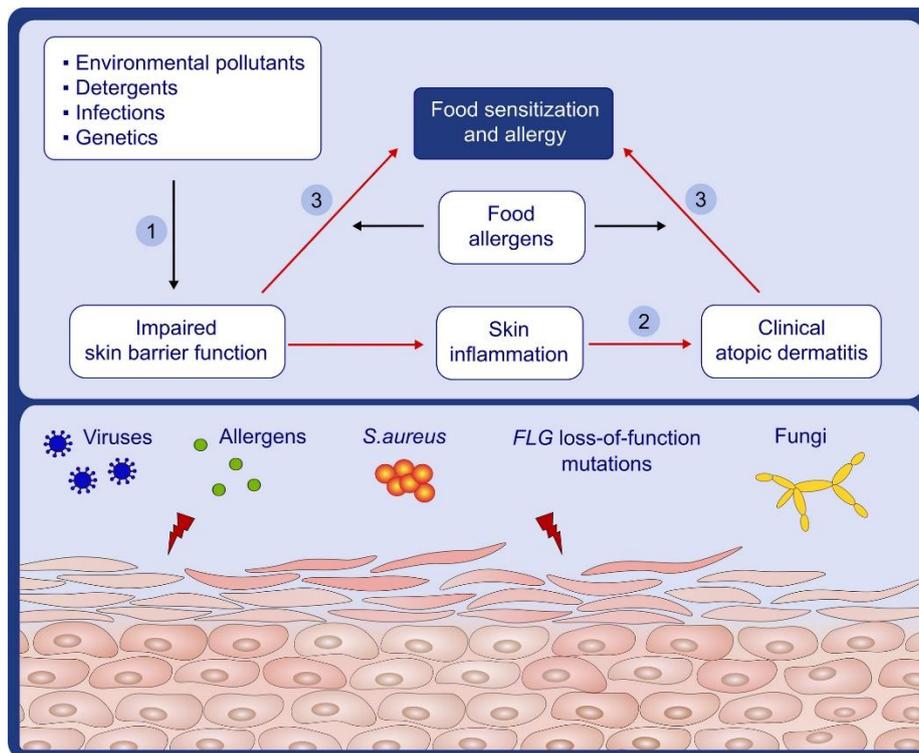


Figure 7 : Principe de l'exposition duale : sensibilisation et allergie alimentaire favorisées par le contact entre un allergène alimentaire et la barrière cutanée altérée par différents facteurs (47)

Un autre élément important pouvant influencer sur le développement des allergies alimentaires est l'épigénétique. Il s'agit de l'étude de l'expression des gènes, sous l'influence de facteurs environnementaux. Les mécanismes épigénétiques modifient l'expression des gènes, de manière réversible, essentiellement par méthylation de l'ADN, acétylation/désacétylation des histones ou par l'intermédiaire de microARN (48). En fonction des modifications observées, le gène pourra soit être exprimé soit rester silencieux. Ce phénomène pourrait expliquer l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires et notamment l'apparition de novo d'une allergie alimentaire à l'âge adulte, alors que l'exposition à l'allergène existe depuis l'enfance.

De nombreuses études ont porté sur ces différents facteurs environnementaux dans le cadre des allergies. Cependant, très peu d'études ont été menées sur un facteur en particulier, correspondant pourtant à une composante importante de notre mode de vie, qu'est l'exercice

physique, auquel on peut opposer la sédentarité, dans le cadre de l'allergie alimentaire. Effectivement, la population est de plus en plus sédentaire dans son mode de vie, parallèlement à l'augmentation croissante des allergies alimentaires. L'effet de l'exercice physique sur le microbiote et le système immunitaire est de plus en plus étudié et pourrait jouer un rôle au sein des allergies alimentaires, en complément d'autres facteurs. Ceci sera décrit ultérieurement dans une partie dédiée.

4. Tolérance orale et rupture de tolérance

La tolérance orale est un mécanisme par lequel les substances potentiellement antigéniques qui sont administrées par voie orale ne provoquent pas de réponses immunitaires cellulaires ou humorales (10).

L'allergie est un dérèglement du système immunitaire qui correspond à une perte de tolérance vis-à-vis de substances de l'environnement, a priori inoffensives, que sont les allergènes.

Le développement de la tolérance clinique et immunologique représente un mécanisme clé dans la prévention des allergies alimentaires et des autres pathologies inflammatoires chroniques. Le contact initial entre les cellules immunitaires et les antigènes de la lumière intestinale est une étape clé dans l'induction des réponses immunitaires intestinales.

Dans l'hypersensibilité IgE-médiée, la prédisposition à produire des IgE en excès provient initialement d'un déséquilibre de la balance Th1/Th2 dans le sens d'un excès de Th2. Cependant, il a été mis en évidence que ce profil de réponse provient vraisemblablement en amont d'une anomalie du compartiment des lymphocytes T régulateurs. Ces lymphocytes Treg, moins efficaces, seraient encore capables d'inhiber les réponses Th1, mais pas les Th2, induisant secondairement un déséquilibre Th1/Th2. L'allergie est donc une maladie à profil Th2, comme cela est classiquement décrit, mais le problème initial est en réalité un problème de rupture de tolérance par défaut de fonctionnement des lymphocytes T régulateurs.

4.1. Tolérance orale

Le développement de la tolérance orale chez le sujet sain se fait en plusieurs étapes que nous allons détailler.

4.1.1 Capture de l'antigène alimentaire

L'induction de la tolérance aux allergènes alimentaires a lieu essentiellement dans l'intestin (intestin grêle et côlon), et plus particulièrement dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) (49).

Les ganglions lymphatiques mésentériques (GLM), les plaques de Peyer (PP) et la *lamina propria* de l'intestin sont les principales structures organisées du GALT, et représentent les sites inducteurs des réponses immunitaires. Le GALT est également composé de tissu lymphoïde non organisé dispersé dans tout l'épithélium et largement représenté dans la *lamina propria* (ou chorion). Ce tissu lymphoïde dispersé forme plutôt les sites effecteurs de la réponse immunitaire digestive. Les plaques de Peyer sont des zones d'accumulation de follicules lymphoïdes, composées principalement de lymphocytes B et de lymphocytes T, situées dans la sous-muqueuse, au niveau de l'intestin grêle essentiellement. Les plaques de Peyer, formant un dôme, sont séparées de la lumière intestinale par les cellules M (M cell ou microfold cell). Les cellules M ont un glycocalyx réduit, une bordure irrégulière en brosse et des microvillosités réduites. Parmi les cellules formant l'épithélium intestinal, on retrouve des entérocytes en majeure partie, des cellules M et des cellules caliciformes (globet cell) (Figure 8). Dans la *lamina propria* située sous l'épithélium intestinal se trouvent différents types de cellules immunitaires : les cellules effectrices et régulatrices T CD4+ et T CD8+, les cellules B, les cellules T $\gamma\delta$, les phagocytes et les cellules présentatrices d'antigènes.

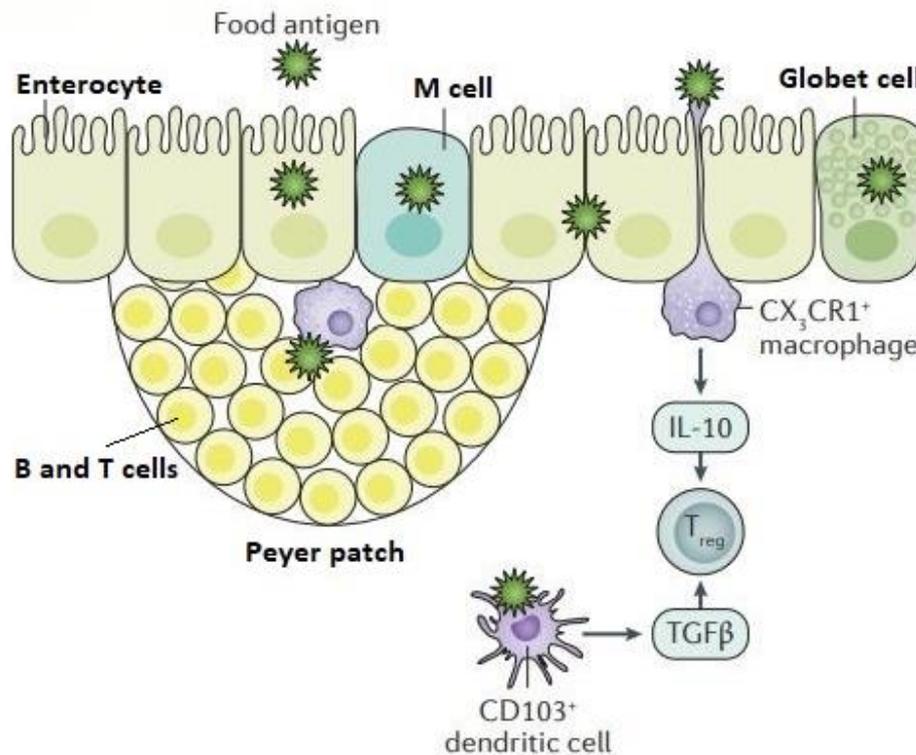


Figure 8 : Schéma représentant les différents types de cellules composant la barrière intestinale ainsi que les plaques de Peyer (7)

Globet cell : cellule caliciforme ; M cell : cellule M ; Peyer patch : plaque de Peyer

Les protéines alimentaires ingérées, potentiellement immunogènes, sont soumises à une dénaturation et une dégradation en peptides et acides aminés dans la lumière digestive, processus commençant dans l'estomac, sous l'effet des sucs gastriques, et se poursuivant dans le duodénum et le jéjunum. Celles, immunologiquement actives, suffisamment résistantes pour ne pas être totalement dégradées lors de ce processus de digestion, peuvent traverser la barrière épithéliale intestinale par différents mécanismes et pénétrer dans la muqueuse intestinale ou dans les plaques de Peyer où elles seront reconnues par les cellules du système immunitaire.

On peut citer par exemple le cas de l'allergie à l'arachide qui se développe suite au passage de protéines de faible poids moléculaire, de différentes familles moléculaires de protéine de stockage comme les albumines-2S, les globulines 7 ou 11S, au travers de la barrière épithéliale du fait de leurs propriétés de résistance à la chaleur, aux protéases et aux dénaturants (31).

Le transfert peut se faire par diffusion paracellulaire si l'Ag est soluble et de faible poids moléculaire, par capture par les cellules dendritiques via leurs dendrites directement dans la lumière intestinale, par endocytose ou transcytose dans les cellules épithéliales intestinales ou dans les cellules M ou les cellules caliciformes (Figure 9).

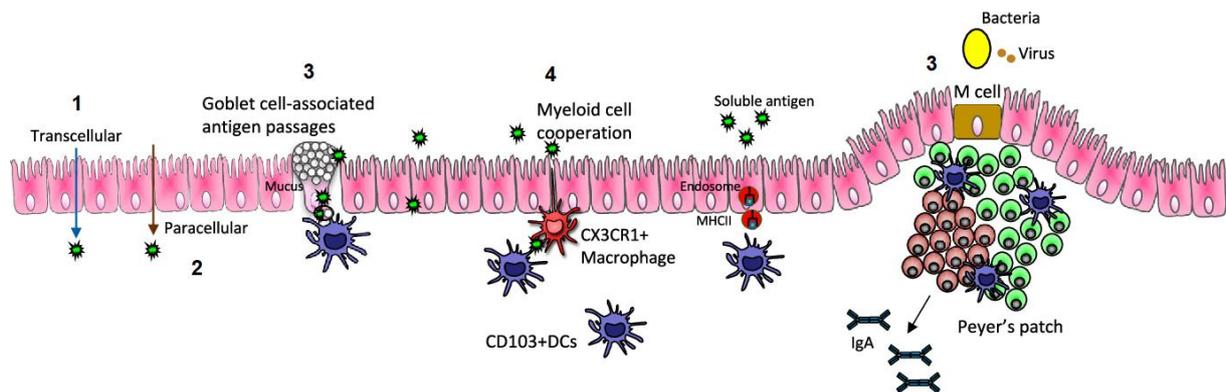


Figure 9 : Les différents types de transfert de l'antigène alimentaire au travers de l'épithélium intestinal (50)

Transfert : (1) transcellulaire transépithéliale, (2) paracellulaire, (3) par endocytose par les cellules M ou les cellules caliciformes ou (4) par capture par les dendrites des cellules dendritiques/macrophages.

Il semblerait que selon la voie de contact entre l'Ag et les cellules actrices de l'immunité, la polarisation lymphocytaire en serait influencée. La voie de contact directe entre l'Ag et les cellules dendritiques (transfert par capture avec les dendrites), serait plus pro-inflammatoire que la voie de contact indirecte (transfert transcellulaire dans les cellules épithéliales, transfert paracellulaire, endocytose) qui, elle, serait en faveur d'une réponse plus tolérogène (51).

Les macrophages de la *lamina propria* exprimant CD11c et le récepteur chimiokine CX3CR1 (CD11c+ CX3CR1+), ainsi que peut-être des cellules dendritiques de même phénotype (ce point reste débattu), peuvent étendre leurs dendrites entre les cellules épithéliales pour transférer des Ag vers la muqueuse. Ces cellules n'expriment pas le récepteur des chimiokines

CCR7 de manière constitutive et ne peuvent pas migrer vers les GLM. Cependant, elles expriment la cytokine IL-10, anti-inflammatoire, ce qui contribuera à l'expansion locale au sein de la *lamina propria* des Lc Treg formés dans les GLM.

À l'inverse, les cellules dendritiques exprimant à leur surface CD11c+ et CD103+ (encore appelé intégrine αE) ne peuvent a priori pas étendre leurs dendrites au travers de l'épithélium. Mais elles possèdent de manière constitutive le CCR7 et peuvent migrer vers les GLM en étant chargées d'Ag spécifiques captés dans la muqueuse. Il s'agit d'une étape importante dans l'induction de la tolérance orale (49) (52).

Les Ag captés par les macrophages CD11c+ CX3CR1+ sont transférés sur les cellules dendritiques CD103+ via un système de « gap junctions » faisant intervenir la connexine 43. Les Ag ainsi présents sur les cellules dendritiques CD103+ peuvent migrer vers les GLM (53).

Les cellules épithéliales intestinales, contrairement aux cellules M, peuvent exprimer des molécules du CMH de classe II et former ainsi des complexes immuns CMH-II-peptide qui seront présentés directement aux cellules dendritiques (CD103+) comme illustré sur la Figure 9.

À noter qu'il existe des sous-populations de cellules dendritiques parmi les « migratrices » et les « non migratrices » en fonction des différents marqueurs de surface et récepteurs qu'elles expriment, et des substances qu'elles sécrètent.

Parmi les cellules dendritiques migratrices porteuses de CD103+, on en distingue deux sous-types selon l'expression de CD11b : cDC1 (CD11b-) et cDC2 (CD11b+) (Figure 10). Leur répartition le long de l'intestin est différente, les cDC2 seraient plus nombreuses au niveau de l'intestin grêle alors que les cDC1 seraient plus nombreuses au niveau du côlon (54) (Figure 11). Leurs fonctions ainsi que leurs capacités de migration sont différentes : les cDC1 auraient un potentiel migratoire plus important donc un rôle plus important dans l'induction de la tolérance (55).

Cependant, les articles sont contradictoires quant au pouvoir migrateur des cellules dendritiques selon les marqueurs exprimés à leur surface et au pouvoir d'extension de leurs dendrites. Selon certains, toutes les cellules dendritiques seraient dotées de ces deux capacités (56).

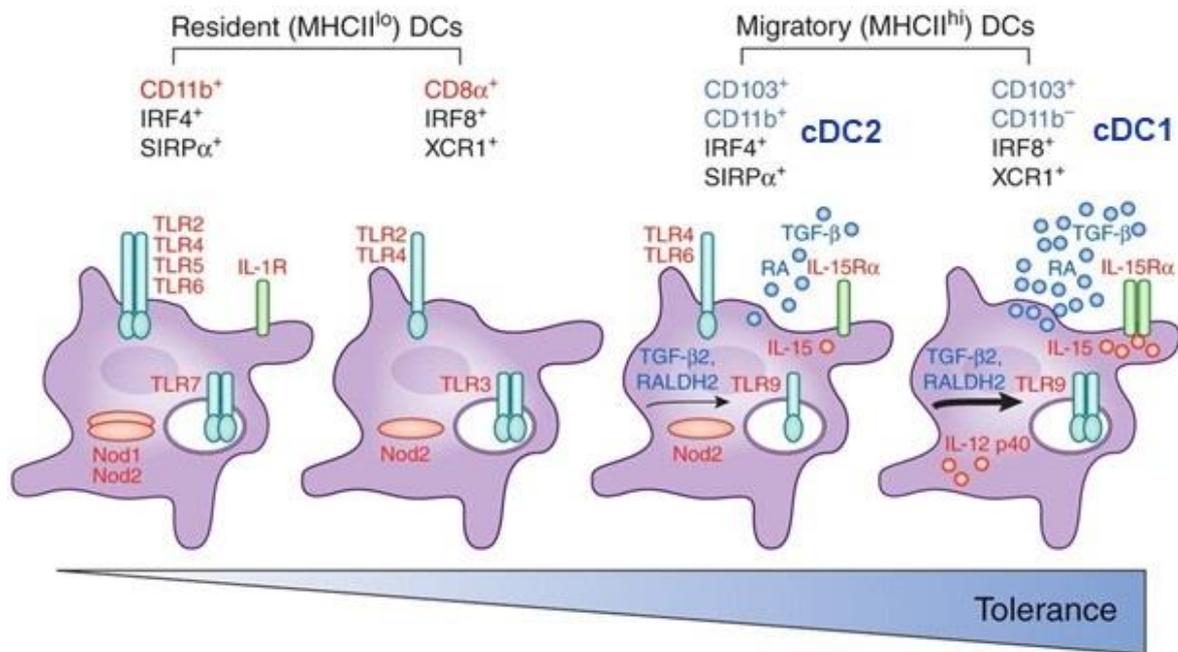


Figure 10 : Les sous-populations de cellules dendritiques selon leur potentiel tolérogène (55)
Les cellules dendritiques CD103+ CD11b- (cDC1) sont plus tolérogènes que les cellules dendritiques CD103+ CD11b+ (cDC2) (55). cDC : classical dendritic cell.

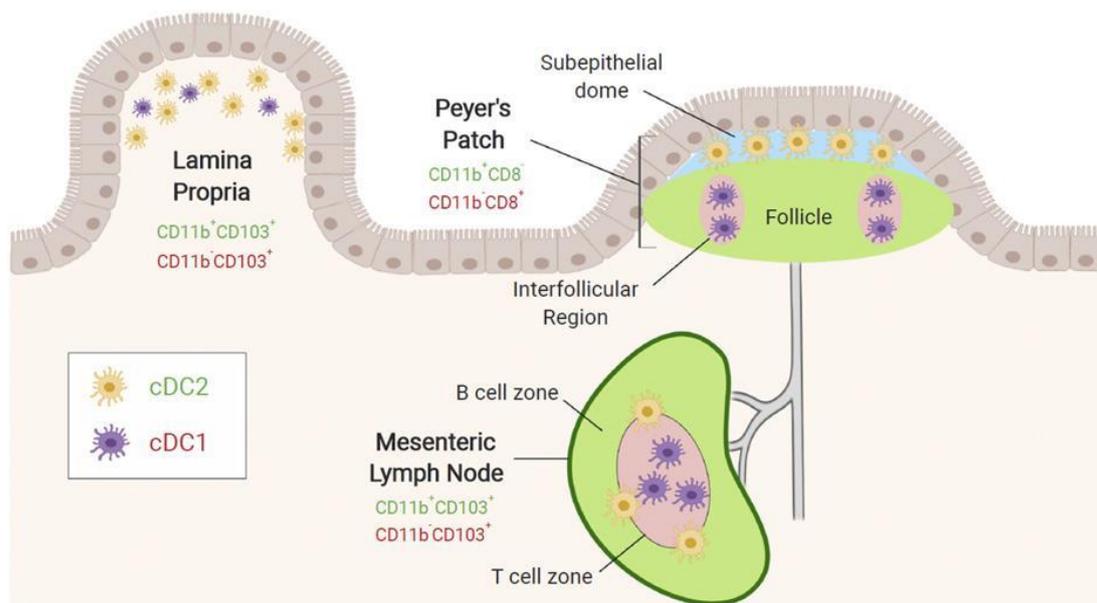


Figure 11 : Les sous-populations de cellules dendritiques migratrices au niveau de l'intestin et des ganglions lymphatiques mésentériques : cDC1 et cDC2 (54)

4.1.2 Formation des lymphocytes T régulateurs

À ce stade de l'induction de la tolérance orale, les cellules dendritiques initialement immatures vont devenir des cellules dendritiques matures ou tolérogènes et migrer dans les GLM, ce qui va permettre la différenciation des Lc T naïfs en lymphocytes T régulateurs.

Les cellules dendritiques CD103+ qui ont capturé l'Ag migrent vers les ganglions lymphatiques mésentériques, où elles présentent l'Ag aux Lc T CD4+ naïfs spécifiques de cet antigène. Cela permet d'induire la différenciation de ces Lc naïfs en Lc T régulateurs ou Treg dans un milieu riche en différentes substances. En effet, les cellules dendritiques dans les GLM sécrètent un facteur de croissance le TGF- β (Transforming Growth Factor-beta) et l'IL-10, et expriment deux enzymes, la rétinoldehydrogénase (RALDH) et l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO). Le TGF- β est initialement latent et l'expression de l'intégrine $\alpha\beta 8$ par les cellules dendritiques permet sa conversion en forme active (56). La RALDH permet la production d'acide rétinoïque à partir de la vitamine A. L'IDO est impliquée dans le catabolisme du tryptophane. Ces trois éléments (acide rétinoïque, TGF- β et IDO) sont nécessaires à l'orientation de la différenciation des Lc T naïfs en Lc T régulateurs.

Il est important de mentionner que cette différenciation est contexte-dépendante : l'action simultanée de l'acide rétinoïque et du TGF- β permet la différenciation en Treg. Alors que l'acide rétinoïque, en présence d'IL-15, activera les cellules dendritiques qui sécrèteront des cytokines pro-inflammatoires. Il en est de même pour le TGF- β qui orientera la différenciation des Lc T naïfs en des Lc T effecteurs de type Th17 en présence d'IL-6, d'IL-23, IL-18 (56).

Les Lc Treg ainsi formés sont spécifiques de l'Ag. Ils vont devoir transiter par les voies lymphatiques ou sanguines jusqu'au niveau de la muqueuse intestinale pour que la tolérance orale soit complète. Cette migration ne peut se faire que par l'acquisition de deux marqueurs à leur surface largement dépendante de l'acide rétinoïque : CCR9 et $\alpha 4\beta 7$. Ce phénomène migratoire est couramment appelé « homing » ou encore « adressage ».

Enfin, l'expansion de ces Lc Treg au sein de la *lamina propria* peut se faire grâce à l'importante production d'IL-10 par les macrophages / cellules dendritiques CX3CR1+. De plus, ils acquièrent et expriment à leur surface différents marqueurs (CTLA4, FoxP3+, GITR, ICOS, CD103+, CD25) nécessaires à la tolérance orale (57).

Une partie des Lc Treg formés contrôle l'expansion de Lc T auxiliaires folliculaires dans les ganglions lymphatiques mésentériques, et pourront ainsi limiter la production des Lc de type Th2 (Figure 12). Ces cellules sécrètent des cytokines telles que l'IL-10 ou le TGF- β induisant également un changement de classe des cellules B afin de limiter la production des plasmocytes producteurs d'IgE au profit de plasmocytes sécrétant des IgA (56) (58).

L'ensemble des mécanismes conduisant à la production lymphocytes T régulateurs sont résumés sur la Figure 12.

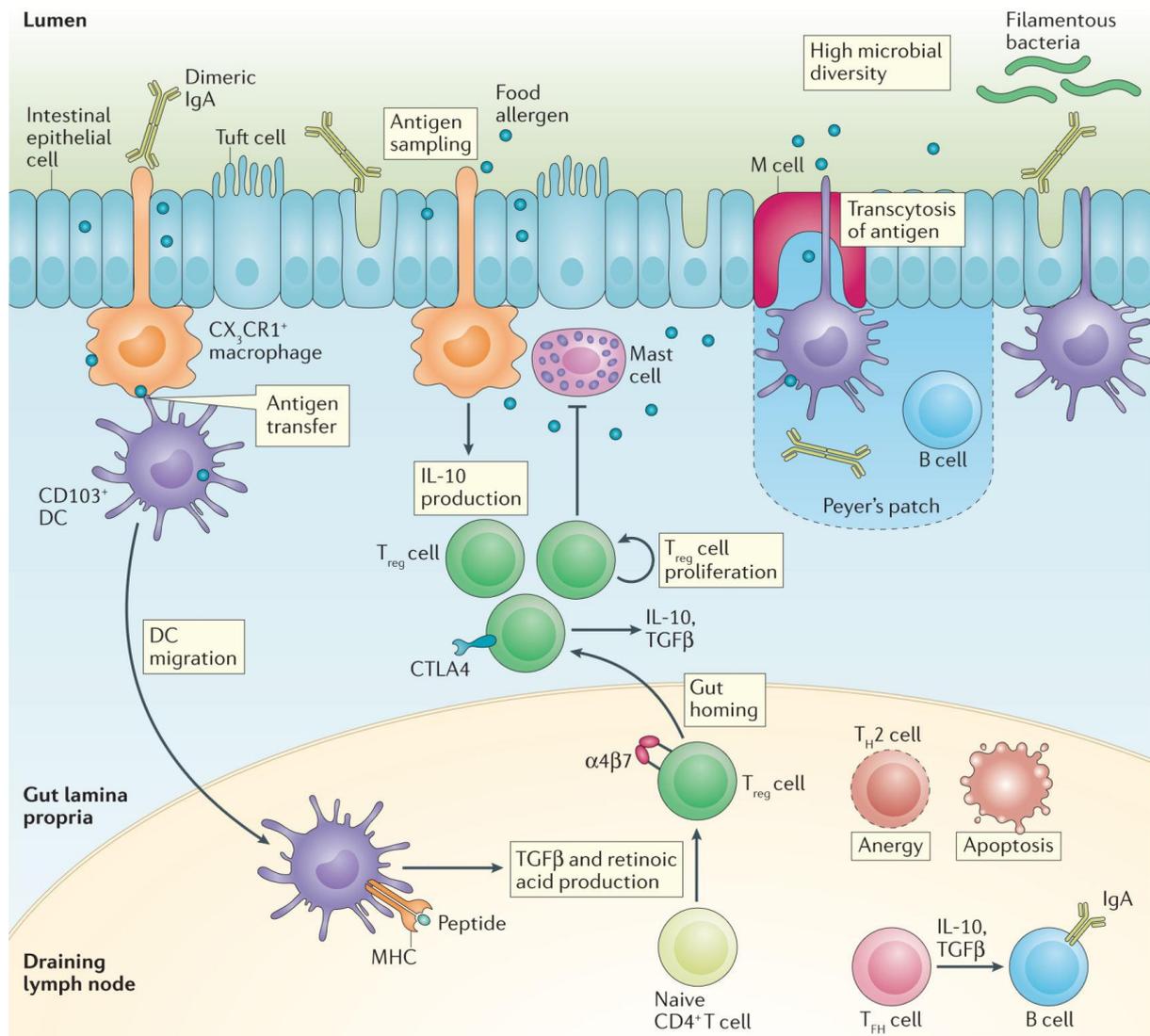


Figure 12 : Mécanismes conduisant à la production de Treg et à l'induction d'une tolérance orale (58)

Capture de l'antigène par les macrophages et les cellules dendritiques ; migration des cellules dendritiques CD103+ dans les ganglions lymphatiques mésentériques ; présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4+ naïfs dans un milieu riche en TGF- β , IDO et acide rétinoïque ; différenciation en lymphocytes T régulateurs exprimant CCR9 et α 4 β 7 permettant le « gut homing » ; acquisition de marqueurs de surface nécessaires à leurs fonctions ; expansion du pool de lymphocytes T régulateurs au sein de la lamina propria via la libération d'IL-10 par les cellules dendritiques et macrophages.

Au sein des lymphocytes T régulateurs, on distingue les lymphocytes dérivés du thymus autrement appelés lymphocytes Treg naturels ou centraux (nTreg ou tTreg), des lymphocytes produits en périphérie autrement appelés lymphocytes Treg induits ou périphériques (iTreg ou pTreg).

Parmi les Lc Treg, plusieurs sous-populations ont été mises en évidence chez la souris. Les données chez l'Homme sont encore incertaines, voire manquantes. Ainsi, selon les marqueurs exprimés à leur surface, on distingue trois sous-populations de Lc Treg :

- les Treg de type 1 (Tr1) ou iTreg FoxP3⁻ CD25⁻ plutôt sécréteurs d'IL-10
- les Th3 ou iTreg FoxP3⁻ CD25⁻ plutôt sécréteurs de TGF- β
- les n ou iTreg FoxP3⁺ CD25⁺ (CD25 = IL-2 receptor α chain)

Les Lc Treg FoxP3⁺ représenteraient 10% des Lc T CD4⁺ totaux de l'organisme. Ils seraient évalués approximativement à 30% des Lc T CD4⁺ dans la *lamina propria* colique et à environ 20 % dans la *lamina propria* de l'intestin grêle (56). Là encore, ces données sont démontrées chez la souris mais pas chez l'Homme. Nous ne savons pas exactement si le fonctionnement chez l'être humain est exactement identique à celui chez la souris.

Au sein des LcT FoxP3⁺, il existe 3 sous-classes chez l'animal, distinguées selon l'expression de deux marqueurs, le récepteur orphelin γ t lié à RAR (ROR γ t) et la protéine de liaison GATA3 (Figure 13) (56).

Les Lc Treg ROR γ t⁺, négatifs pour Helios et la neuropiline 1 (NRP1), représentent environ 65% des Lc Treg coliques et 35% des Lc Treg de l'intestin grêle. Elles sont considérées comme des cellules Treg dérivées de la périphérie (pTreg) qui se développent à partir de cellules T naïves en réponse à des antigènes et des métabolites dérivés du microbiote, notamment les acides gras à chaîne courte. L'expression de ROR γ t est médiée par le transducteur de signal et l'activateur de transcription 3 (STAT3), qui est activé par l'IL-6 et éventuellement l'IL-23. L'IL-2 dérivée des cellules T effectrices contribue probablement à stabiliser la différenciation des cellules Treg. Les cellules Treg ROR γ t⁺ expriment le facteur 4 de régulation de l'interféron (IRF4) et des niveaux élevés d'IL-10 et de CTLA4, et contribuent à la suppression des réponses spontanées des cellules Th2 et au contrôle de l'homéostasie immunitaire avec les micro-organismes commensaux comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

Les Lc Treg ROR γ t-NRP1-GATA3⁻ constituent environ 40% des cellules Treg dans l'intestin grêle et 10% dans le côlon. Elles sont considérées comme des cellules pTreg qui sont induites par les antigènes alimentaires et qui ont un rôle crucial dans la suppression de la réponse immunitaire aux antigènes alimentaires. Il serait intéressant de savoir si une population équivalente existe bien chez l'Homme, car si tel est le cas, on pourrait suspecter son implication dans le défaut de tolérance existant chez les patients allergiques.

Les Lc Treg GATA3⁺ représentent environ 15 à 20 % des cellules Treg intestinales, tant dans l'intestin grêle que dans le côlon, et expriment Helios et NRP1. Elles sont considérées comme des cellules Treg dérivées du thymus (tTreg). Elles expriment un marqueur ST2, ce qui leur permet de répondre rapidement à l'IL-33. L'IL-33 est libérée par les cellules épithéliales intestinales à l'état stable et son expression est fortement augmentée dans des conditions inflammatoires. L'IL-33 fonctionne avec l'IL-2 pour induire l'expression de GATA3 dans les cellules Treg. GATA3 régule l'expression de FoxP3 et contribue à la prolifération et au maintien des cellules Treg. Ce sous-type lymphocytaire GATA3⁺ exprime des niveaux élevés d'OX40 et supprime l'inflammation excessive. Ces lymphocytes fonctionnent alors dans des conditions inflammatoires.

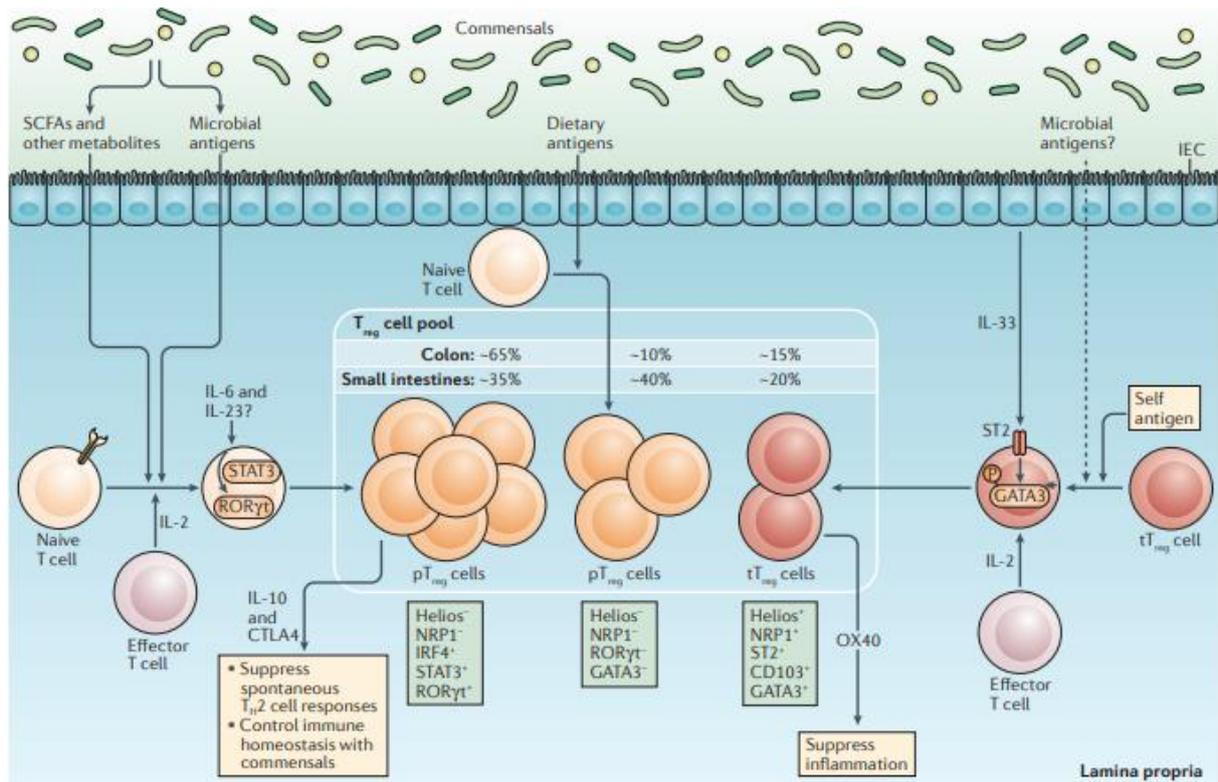


Figure 13 : Les sous-types de lymphocytes T régulateurs FoxP3+, leur répartition au sein de l'intestin et leurs grandes fonctions (56)

Lc T RORγt+ Helios- NRP1- ; Lc Treg RORγt- NRP1- GATA3- ; Lc Treg GATA3+ Helios+ et NRP1+

La contribution des Treg FoxP3+ chez l'être humain a été remise en question, suggérant l'existence d'autres cellules ou mécanismes régulateurs compensatoires comme les lymphocytes T CD4CD8 αα présents dans la muqueuse intestinale et dans le sang au pouvoir régulateur. En effet il a été démontré que ces lymphocytes T CD4CD8αα (autrement appelés DP8α), dont le défaut a notamment été décrit récemment dans le contexte des MICI, exprimaient la plupart des marqueurs et fonctions régulateurs des Treg FoxP3 et sécrétaient de l'IL-10 (60).

Enfin, toutes ces étapes décrites ci-dessus, de la capture de l'antigène alimentaire à la production de lymphocyte T régulateurs, sont nécessaires à l'induction d'une tolérance orale. Les Lc Treg ainsi formés vont pouvoir exercer leurs fonctions afin de maintenir une tolérance orale.

4.1.3 Actions des lymphocytes T régulateurs

Les cellules Treg contrôlent la réponse immunitaire en inhibant l'activation, la prolifération et les fonctions effectrices de diverses cellules cibles dont les lymphocytes effecteurs, les CPA et les cellules de l'immunité innée. Elles exercent leur activité inhibitrice à travers des mécanismes directs et indirects. Elles produisent des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF- β , expriment des molécules inhibitrices telles que CTLA4 et diminuent l'expression du CMH de classe II et des molécules de costimulation CD80 et CD86 par les CPA.

Tout d'abord, les Treg ont des fonctions suppressives importantes. Les principaux mécanismes qui sous-tendent les effets de suppression des cellules Treg comprennent (Figure 14) :

- la libération de cytokines inhibitrices telles que l'IL-10, le TGF- β et l'IL-35 qui inhibent les Lc T effecteurs
- la cytolyse des cellules effectrices via la sécrétion des granzymes A et B et de la perforine
- la perturbation métabolique des cellules effectrices : elle fait intervenir l'apoptose par déprivation cytokinique dépendante de CD25 (chaîne α du récepteur de l'IL-2), l'inhibition médiée par l'AMP cyclique et l'immunosuppression médiée par la génération de CD39 et CD73 par l'intermédiaire du récepteur à l'adénosine 2A ($A_{2A}R$)
- le ciblage direct des cellules dendritiques (modulation de leur maturation et de leur fonction) via les molécules de surface cellulaire inhibitrices : la suppression de la maturation des DC est médiée par l'interaction de LAG3 avec le CMH de classe II. La synthèse d'IDO par les DC est induite par l'interaction de CTLA4 (Lc Treg) et CD80/CD86 (DC). L'IDO produite va agir en inhibant les cellules effectrices.

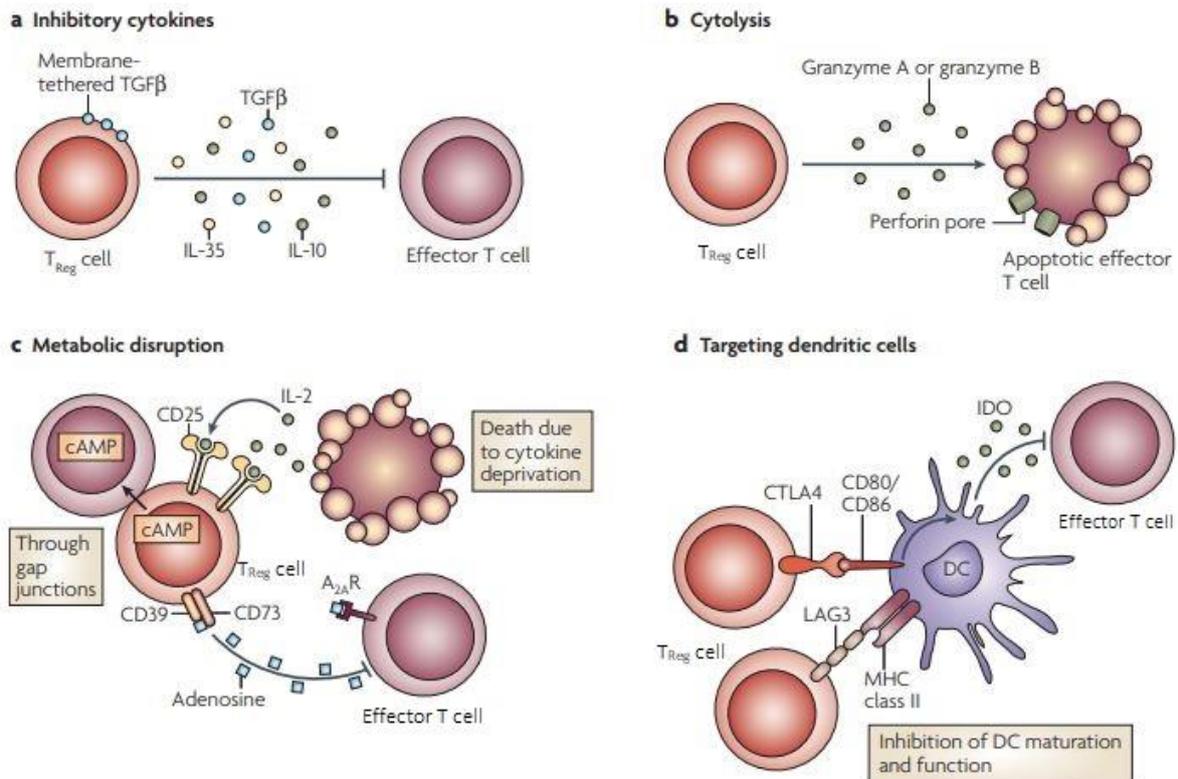


Figure 14 : Les quatre principaux mécanismes d'action de suppression des lymphocytes T régulateurs (61)

(a) libération de cytokines inhibitrices, (b) cytolysse par production de granzymes, (c) perturbations métaboliques, (d) ciblage direct des cellules dendritiques par modulation de leur maturation et de leur fonction.

Dans les GLM ou la muqueuse, les Treg peuvent agir, via la production de TGF- β et d'IL-10, sur la commutation de classe des Ig des cellules B à l'origine de production d'IgA. Ces IgA sont transportées au travers de la barrière épithéliale par le récepteur polymérique d'immunoglobuline (pIgR) dans la lumière intestinale, où elles agissent pour exclure les antigènes alimentaires luminaux (59) (62). À noter que la production d'IgA a lieu également au niveau des plaques de Peyer par les cellules B (63).

Il a été constaté, *in vitro*, que les cellules Treg périphériques spécifiques des allergènes provenant de sujets sains répriment la production d'IgE des cellules B en induisant un changement de classe d'Ig en IgG4 (64). L'IgG4 est un isotype d'immunoglobuline non

inflammatoire qui bloque la dégranulation des mastocytes et des basophiles à médiation IgE. Depuis, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle des IgG4 dans la tolérance orale et l'immunothérapie orale.

Les Treg jouent également un rôle dans la régulation de la réponse de l'immunité innée en bloquant les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) et les mastocytes qui sont pro-allergiques (Figure 15). De manière générale, les ILC sont des effecteurs tissulaires qui se distinguent des lymphocytes B et T par l'absence de récepteur B ou T et sont donc non spécifiques de l'antigène. Les ILC2 produisent de l'IL-13 et de l'IL-4, pro-allergiques (57).

Les Treg bloquent l'activation et la dégranulation des mastocytes grâce à la voie OX40-OX40-ligand. L'interaction directe entre l'OX40 exprimé sur les cellules Treg et le ligand-OX40 sur les mastocytes entraîne une augmentation des niveaux intracellulaires d'AMP cyclique et se traduit par un blocage de l'afflux extracellulaire de calcium et une inhibition de la libération des médiateurs pro-allergiques des mastocytes (65).

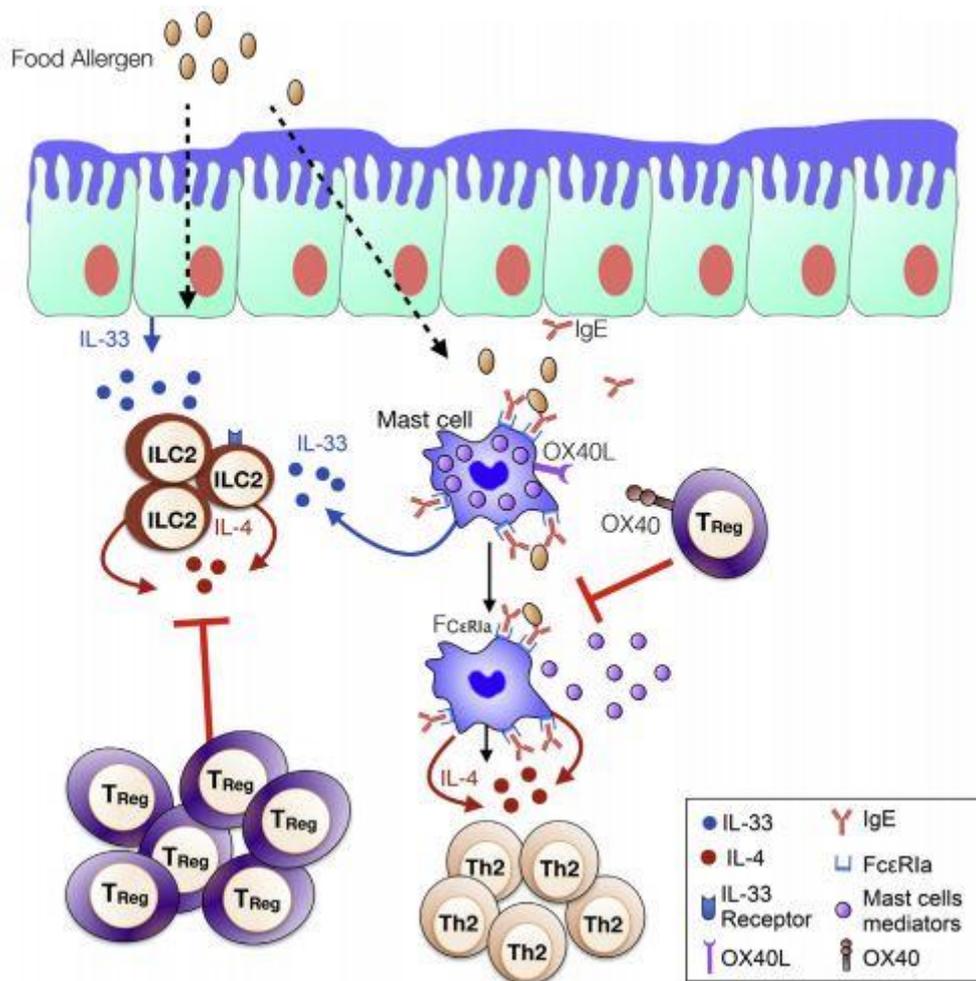


Figure 15 : Régulation de la réponse de l'immunité innée par les lymphocytes T régulateurs (57)

Inhibition de la production cytokinique par les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) et inhibition de l'activation et de la dégranulation des mastocytes.

Les Treg interviennent de plusieurs façons au niveau de la muqueuse intestinale elle-même, et au sein de l'organisme en empruntant la circulation sanguine et lymphatique. Il est en de même pour les lymphocytes B régulateurs récemment décrits.

Tous ces mécanismes suppriment l'inflammation allergique Th2-dépendante en diminuant l'activation et la dégranulation des mastocytes, la production d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13 à partir des cellules lymphoïdes innées de type 2 et des Th2, et la production d'IgE à partir des plasmocytes.

4.2. Rupture de tolérance

Les phénomènes conduisant à la rupture de tolérance, à la sensibilisation allergique et au développement de l'allergie alimentaire sont complexes et non complètement élucidés. Ils peuvent intervenir à différentes étapes du développement de la tolérance orale conduisant soit à un défaut de développement de la tolérance soit à une rupture de tolérance.

Une rupture de tolérance est à l'origine de l'allergie alimentaire par défaut de production et de fonctionnement des Treg et donc expansion du nombre de cellules Th2 et production d'IgE spécifiques. Cette rupture de tolérance chez les sujets atopiques (avec prédisposition génétique) est majorée par des anomalies du microbiote intestinal liées à notre mode de vie qui seront détaillées dans la partie « microbiote intestinal » (59).

Dans un contexte inflammatoire (infection, inflammation chronique, antibiothérapie, consommation d'alcool et de toxiques...) et/ou de rupture de la barrière épithéliale, une entrée accrue d'antigènes a lieu dans la muqueuse intestinale. Parmi les cytokines produites dans ce contexte, l'IL-25 ou la lymphopoïétine thymique stromale (TSLP), sécrétées par les cellules épithéliales jouent un rôle important. Ainsi, les cellules dendritiques acquièrent un phénotype mature pro-inflammatoire et migrent vers les GLM pour présenter l'Ag aux Lc T naïfs orientant la différenciation vers le profil Th2 sous l'influence de l'IL-4 comme expliqué dans le paragraphe « allergie ». De plus, dans ce contexte pro-inflammatoire, la molécule OX40L peut être régulée à la hausse sur la membrane des DC, interagissant avec OX40 à la surface des lymphocytes, ce qui favorise leur différenciation vers le type Th2. Ces cellules effectrices de type Th2 se dirigent alors vers la porte d'entrée de l'allergène dans le tube digestif, au niveau de la *lamina propria*, et produisent de l'IL-4 qui favorise alors la commutation de classe des Ig des plasmocytes en faveur de la synthèse des IgE, l'expansion des mastocytes et, dans une boucle autocrine, l'expansion supplémentaire du pool de Th2 (Figure 16). L'afflux de PN basophiles et éosinophiles est favorisé dans ce contexte inflammatoire, avec libération de médiateurs par les mastocytes. Tous ces éléments concourent ainsi au développement d'une sensibilisation allergénique spécifique de l'allergène en cause.

Une autre cytokine intervient dans la rupture de tolérance : l'IL-33. Un modèle murin d'allergie alimentaire a révélé que la libération d'une alarmine, l'IL-33, par l'épithélium intestinal induit et majore l'expression d'OX40L sur les cellules dendritiques dans le ganglion lymphatique mésentérique, ce qui active ensuite les cellules Th2. De plus, l'IL-33, comme l'IL-25, favorise l'activation des ILC2 qui produiront des cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-13) favorisant l'expansion des Th2 (66). Mais selon le contexte, l'IL-33 peut être tolérogène avec une sécrétion basale ou pro-inflammatoire avec une sécrétion excessive.

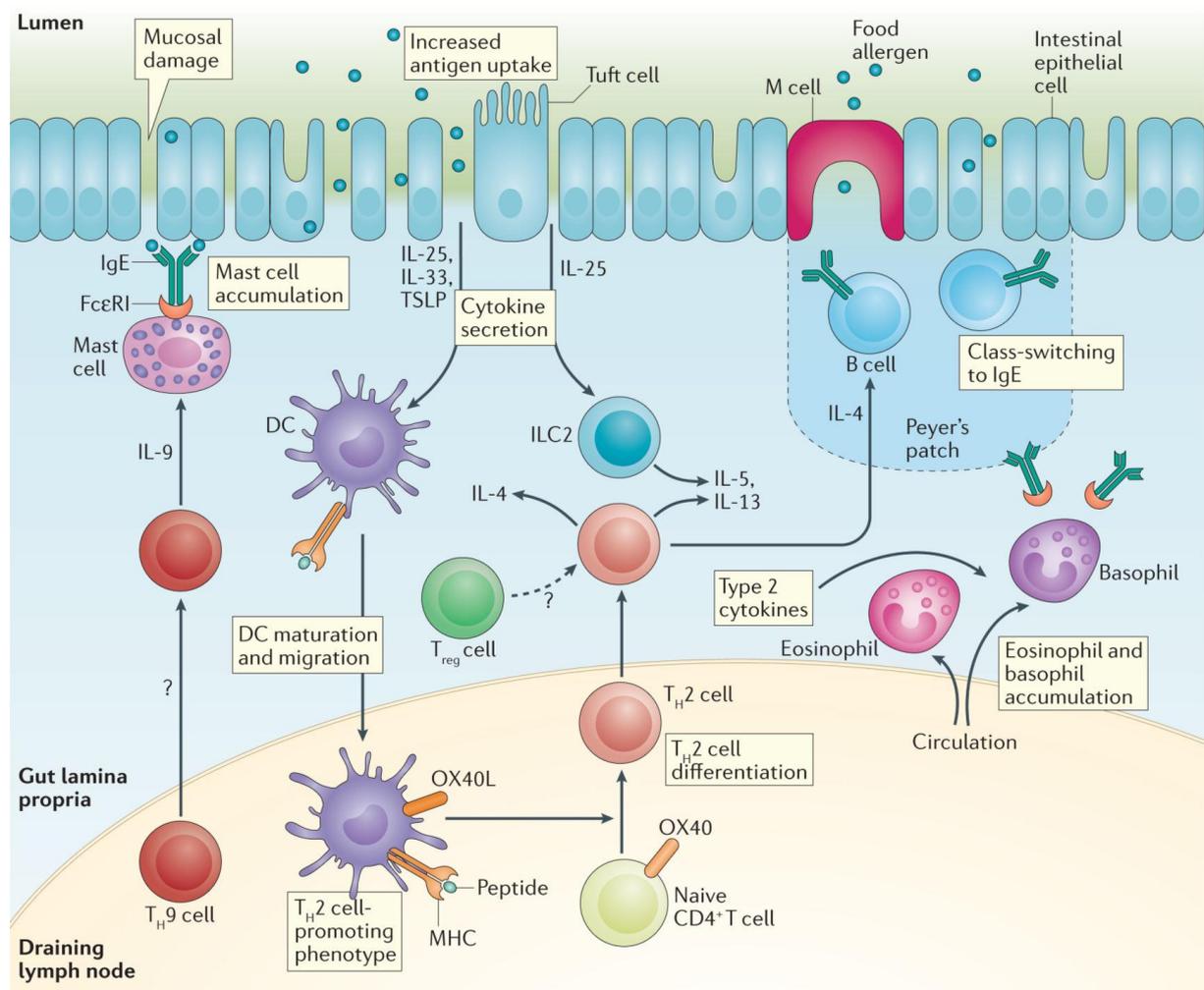


Figure 16 : Schéma global représentant les différents mécanismes qui conduisent à la production de lymphocytes Th2 et ainsi à la sensibilisation allergique dans un contexte inflammatoire et de rupture de la barrière épithéliale intestinale (58)

Dans un contexte inflammatoire, les cellules Treg tolérogènes peuvent être reprogrammées en un phénotype pathogène et dysfonctionnel de type effecteur, les Lc Treg pathogènes « Th2 like » (Figure 17). Ces cellules ont perdu leurs fonctions suppressives. Elles n'ont plus la capacité d'inhiber les Lc Th2 et les mastocytes, elles sécrètent de l'IL-4 et expriment fortement GATA-3, un facteur de transcription retrouvé au niveau des Th2 (57).

Ceci peut s'expliquer de la façon suivante : les cellules Treg produites en périphérie (iTReg) sont moins stables et plus plastiques que les cellules Treg naturelles dérivées du thymus (nTReg). Cette plasticité lymphocytaire se reflète au niveau épigénétique : alors que le locus FoxP3 est hypométhylé de manière stable dans les cellules nTreg, il l'est faiblement dans les cellules iTReg (67).

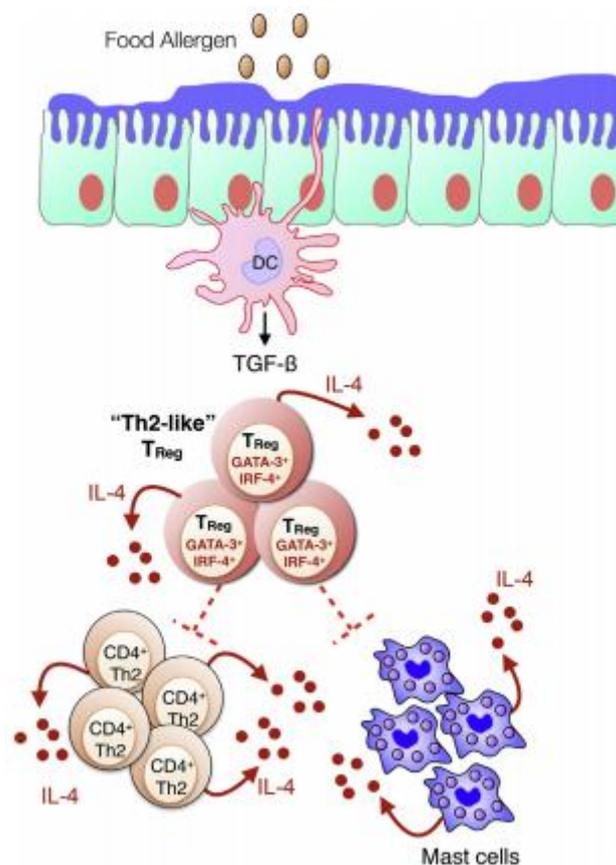


Figure 17 : Reprogrammation des lymphocytes T régulateurs en « Treg Th2-like » pathogènes chez les patients allergiques (57)

Les Treg Th2-like sécrètent de l'IL-4 et expriment fortement GATA3. Elles ont perdu leurs fonctions immunosuppressives, l'inhibition des lymphocytes Th2 et des mastocytes est abolie.

5. Microbiote intestinal

5.1. Définition et développement du microbiote intestinal

Le tractus gastro-intestinal humain est composé d'environ 100 000 milliards (10^{14}) de micro-organismes (68). Ces micro-organismes sont majoritairement représentés par des bactéries (entre 1000 et 1150 espèces différentes connues (69)) mais on trouve également des virus bactériophages, des parasites, des champignons, des archées (70). Leur nombre, leur type et leur fonction varie selon la localisation au sein du tractus gastro-intestinal (Figure 18). Au niveau bactérien, il existe un gradient de concentration croissante dans le sens oro-anal avec jusqu'à 10^{12} CFU (Unité Formant Colonie) par gramme de contenu au niveau colique.

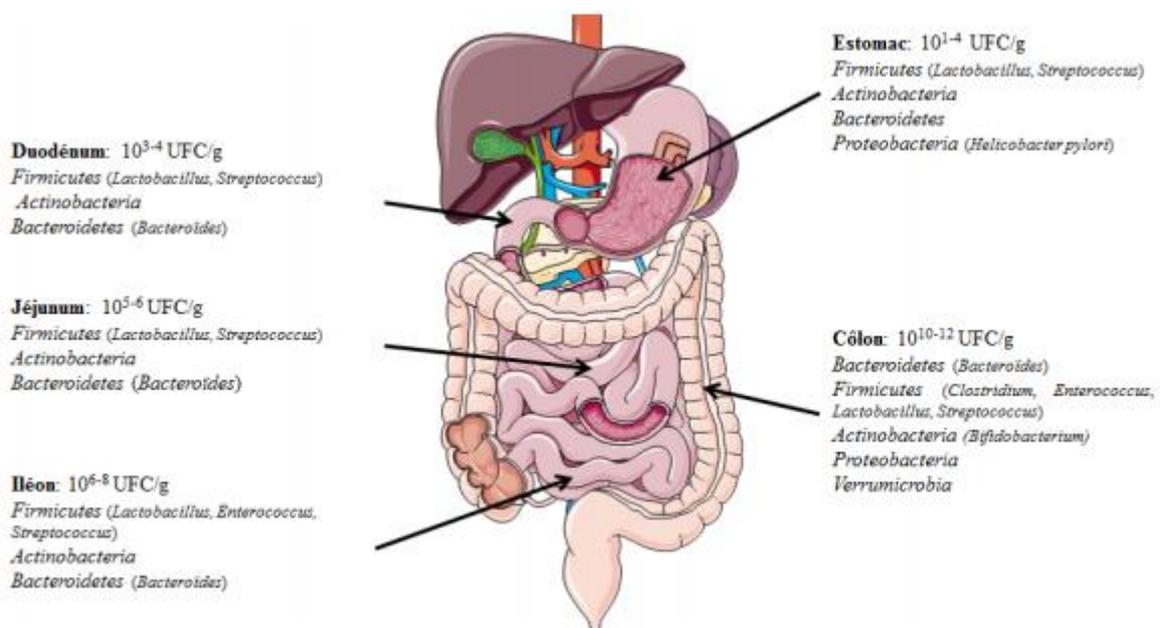


Figure 18 : Composition de la flore bactérienne dans les différentes parties du tractus gastro-intestinal (71)

Concentration croissante de bactéries présentes dans le tube digestif pour atteindre une concentration maximale au niveau colique.

Parmi les nombreuses bactéries présentes, on peut identifier quatre phyla bactériens principaux, retrouvés chez tous les individus (Figure 19). Chez les adultes, les Firmicutes ($\approx 60\%$) et les Bacteroidetes ($\approx 20\%$) sont prédominants, les Actinobactéries et les Protéobactéries sont présentes en quantité moindre (72). Les Firmicutes regroupent surtout les espèces anaérobies à Gram positif (notamment les *Clostridium* et les lactobacilles), très sensibles à l'oxygène et les Bacteroidetes correspondent aux bactéries anaérobies strictes à Gram négatif (Tableau 2).

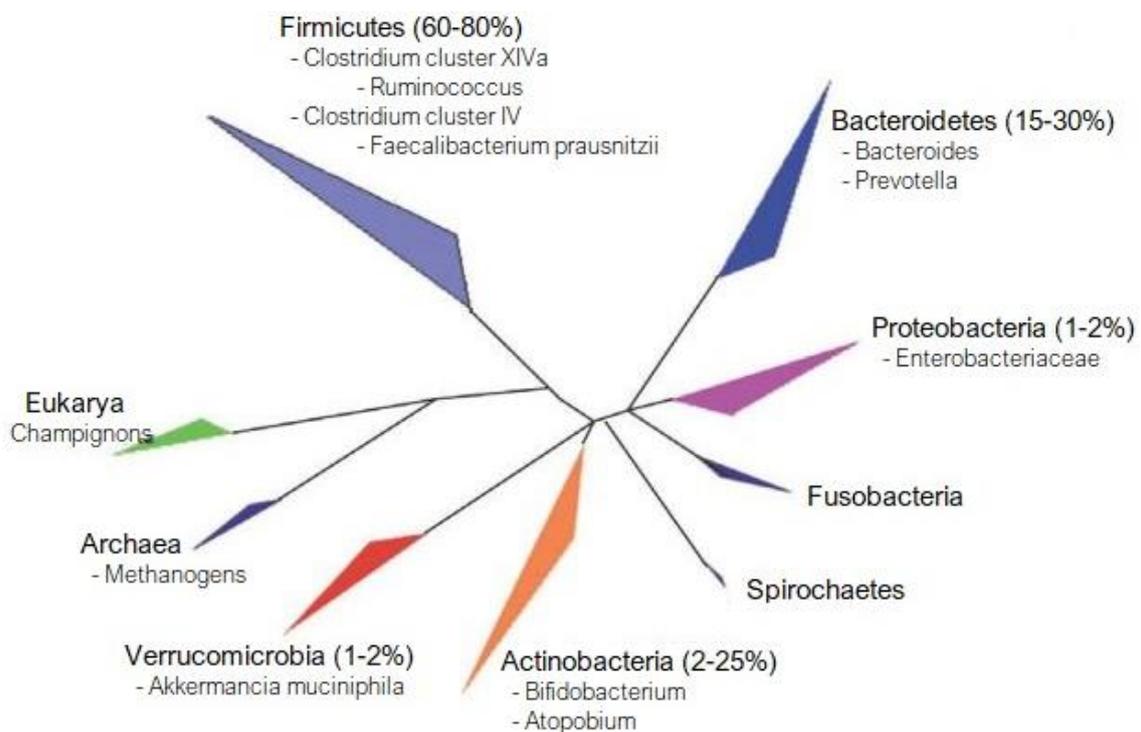


Figure 19 : Schéma représentant les différentes classes de micro-organismes composant le microbiote intestinal humain et leur pourcentage (73)

Les quatre phyla bactériens principaux sont les Firmicutes, les Bacteroidetes, les Actinobactéries et les Proteobactéries.

Embranchement ou Phylum	Classe	Famille	Genre	Gram	Caractéristiques	
Firmicutes	Bacilli	Streptococcaceae	Streptococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	10 % de la flore intestinale aérobie
	Bacilli	Streptococcaceae	Enterococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	
	Bacilli	Staphylococcaceae	Staphylococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	Peu dans intestin, plutôt peau, cuir chevelu, nez, gorge
	Bacilli	Lactobacillaceae	Lactobacillus	BG+	Anaérobie, supporte mal l'O ₂	
Firmicutes	Clostridia	Clostridiaceae	Clostridium	BG+	Anaérobie strict	
	Clostridia	Clostridiaceae	Segmented Filamentous Bacteria	BG+	Anaérobie strict	Partie terminale de l'iléon au moment du sevrage
	Clostridia	Clostridiaceae	Faecalibacterium	BG+	Anaérobie strict	Seule espèce : <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	BG+	Anaérobie strict	
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidaceae	Bacteroides	BG-	Anaérobie strict	
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriaceae	Escherichia	BG-	Aérobie	<i>E. coli</i> 80 % de la flore intestinale aérobie

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes familles de bactéries retrouvées dans le microbiote intestinal chez l'homme, et leur classification

BG+ : bacille Gram positif ; *BG-* : bacille Gram négatif ; *O₂* : dioxygène (74)

Le microbiome, c'est-à-dire le génome des micro-organismes du tractus gastro-intestinal, est composé d'un ensemble de gènes environ 400 fois plus important que le génome humain, soit 9 millions de gènes pour le microbiome humain contre 22 000 gènes pour le génome humain (75). Le microbiote peut peser jusqu'à 2kg. On estime qu'un tiers du microbiote intestinal humain est commun à la plupart des individus, tandis que les deux-tiers restants sont spécifiques de chaque individu (76). Il est estimé qu'un individu donné possède environ 160 espèces différentes mais les données ne sont pas toutes en accord (70).

Le développement du microbiote intestinal commencerait *in utero* comme l'ont montré récemment plusieurs études, par la présence de bactéries dans le placenta, le cordon ombilical et le liquide amniotique (13). Cependant, d'autres articles avec des résultats contradictoires sur ce point ont également été publiés ces dernières années, le débat n'est pas tranché à ce jour. Plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques (génétiques, épigénétiques, environnementaux...) vont influencer le développement du microbiote intestinal et peuvent être à l'origine de variations portant sur sa richesse et sa diversité. Parmi ces facteurs on peut citer le type d'accouchement (césarienne ou voie basse), le type d'allaitement (maternel ou artificiel), la prise d'antibiotiques, le régime alimentaire dont la

diversification chez le nourrisson, l'exposition aux micro-organismes environnementaux, le lieu de vie (68) (77). Les espèces du genre *Bifidobacterium* sont prédominantes dans les premiers mois de vie, d'autant plus si les nourrissons bénéficient d'un allaitement maternel, par rapport à ceux nourris avec du lait artificiel. Au moment de la diversification, les bactéries du phylum Firmicutes commencent à coloniser l'intestin, pour devenir prédominantes vers l'âge de 3 ans (28). On estime que le microbiote intestinal d'un enfant est semblable à celui d'un adulte vers l'âge de 3 ans (76). Une période clef pour l'installation d'un microbiote de bonne qualité est celle des mille premiers jours de vie (vie *in utero* et les deux premières années), qualifiée aussi de « fenêtre d'opportunité », car cette période charnière, de la gestation à l'enfance, permettra de développer des interactions synergiques entre le nourrisson et son microbiote, modulant au final, à la fois la composition du microbiote intestinal et celle des cellules du système immunitaire, et participant donc au développement de la tolérance orale (Figure 20).

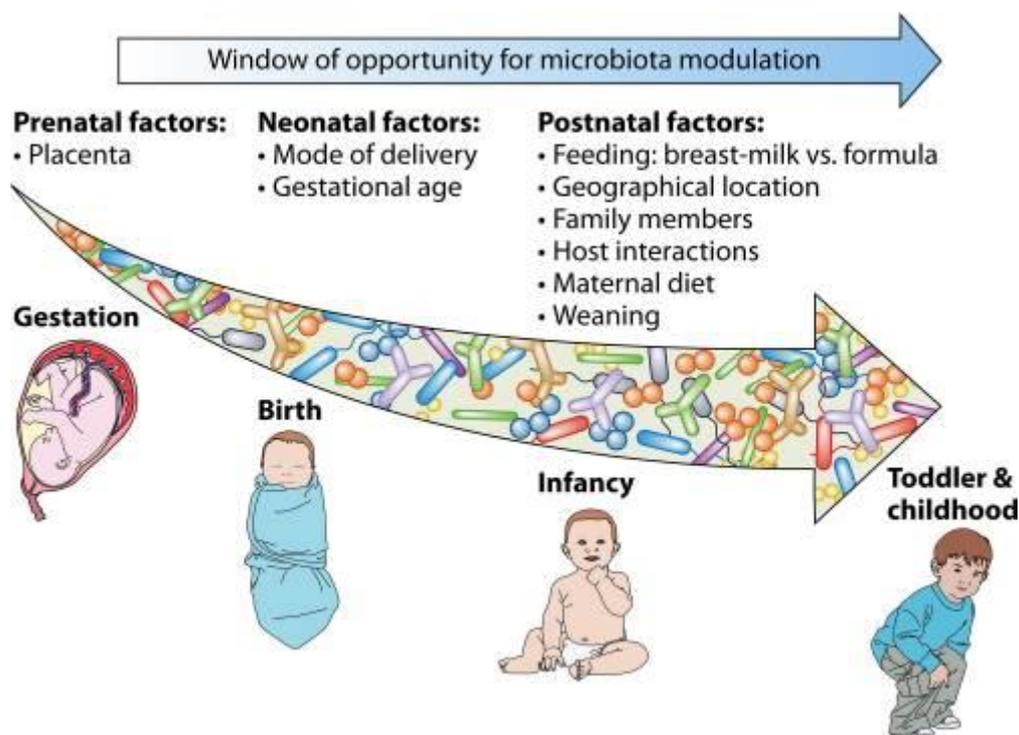


Figure 20 : Représentation schématique des facteurs prénatals, néonataux et postnatals qui contribuent à la formation et à la modulation du microbiote intestinal de l'enfant : fenêtre d'opportunité (13)

Parmi ces facteurs on peut citer le placenta, le mode d'accouchement, le type d'allaitement, la prématurité, le lieu de vie, la présence d'une fratrie, la diversification alimentaire.

À l'âge adulte, la composition du microbiote est relativement stable dans le temps bien qu'il puisse y avoir des modifications liées à la prise d'antibiotiques, au stress, à une pathologie aiguë, à la pratique d'un exercice physique (68). La capacité du microbiote intestinal à revenir rapidement à son état antérieur après une agression correspond au concept de résilience. Chez la personne âgée, la diversité du microbiote s'appauvrit. On a constaté une diminution des *Bifidobacterium* en faveur des entérobactéries, ainsi qu'une diminution des Bacteroidetes par rapport aux Firmicutes. Ces variations ont un impact sur la santé de ces sujets car ces bactéries sont impliquées dans la stimulation du système immunitaire et également dans les processus métaboliques (74) .

Depuis plusieurs années, le microbiote intestinal est un domaine de plus en plus exploré. De nombreuses études s'y intéressent, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*, chez l'homme ou chez l'animal. On sait actuellement que le microbiote intestinal a des fonctions importantes dans le maintien de la santé d'un individu.

Une altération du microbiote intestinal, appelée dysbiose, comprend une réduction du nombre de bactéries tolérogènes et une augmentation de bactéries potentiellement pathogènes (« pathobiontes ») : l'abondance et la diversité microbiennes sont modifiées. Cette dysbiose a des conséquences fonctionnelles importantes et peut participer à la survenue de maladies selon le contexte génétique et/ou environnemental. Une altération du microbiote est observée dans certaines pathologies telles que les MICI (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique), le diabète, l'obésité, ainsi que dans les allergies (Tableau 3) (72) (78).

Pathologies	Observations les plus pertinentes et corrélations potentielles
Maladie de Crohn	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>F. prausnitzii</i>
Rectocolite hémorragique	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>A. muciniphila</i>
Syndrome de l'intestin irritable	Augmentation de Dorea et de Ruminococcus
Infection à Clostridium difficile	Forte diminution de la diversité du microbiote Présence de <i>C. difficile</i>
Cancer colorectal	Variation des Bacteroides Augmentation des Fusobacteria
Allergie / atopie	Diversité altérée Signatures microbiennes spécifiques
Maladie cœliaque	Composition altérée particulièrement dans l'intestin grêle
Diabète de type 1 et de type 2	Signature microbienne particulière
Obésité	Rapport Bacteroidetes/Firmicutes spécifique

Tableau 3 : Pathologies associées à des altérations du microbiote intestinal (78)

Le microbiote des enfants allergiques présente ainsi des anomalies de répartition entre les différentes espèces et une complexité bactérienne globalement plus faible que les enfants sains, mais il reste difficile d'établir une corrélation claire entre des taxons bactériens spécifiques et le développement de l'allergie. Des études récentes ont apporté de nouvelles données confirmant le lien entre la composition du microbiote intestinal dans les premières années de vie, le développement des lymphocytes T régulateurs et celui de l'allergie. Les enfants à haut risque d'allergie présentent globalement une abondance relative plus faible de *Bifidobacterium*, d'*Akkermansia muciniphila* et de divers *Clostridium* des clusters IV et XIVa, en particulier de *Faecalibacterium prausnitzii* et une abondance relative plus élevée de Bacteroides, d'*E. coli* et de champignons. Par exemple, l'étude CHILD menée chez des nourrissons a montré qu'une faible richesse du microbiote intestinal et un rapport *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* élevé en début de vie (3 mois) étaient associés à une sensibilisation alimentaire plus tard (vers 12 mois) (79). Une étude menée chez des enfants présentant une dermatite atopique associée ou non à une allergie alimentaire a constaté des différences dans les espèces microbiennes : le microbiote fécal des enfants atteints de dermatite atopique et d'allergie alimentaire était composé relativement moins de *F. prausnitzii* et d'*A. muciniphila* par exemple, et de plus d'*E. coli* par rapport aux enfants atteints

de dermatite atopique sans allergie alimentaire (80). Des résultats allant dans le même sens ont été observés dans une autre étude qui a retrouvé une diminution de l'abondance du genre *Akkermansia* mais une augmentation de l'abondance de *Veillonella* chez les enfants souffrant d'allergies alimentaires par rapport aux enfants témoins en bonne santé (81). Une étude intéressante et récente a montré que les souris axéniques colonisées par des bactéries provenant de nourrissons sains étaient protégées contre les réponses anaphylactiques à un allergène du lait de vache, mais que cela ne fonctionnait pas si les bactéries provenaient de nourrissons atteints d'allergie aux protéines du lait de vache. Des différences de composition bactérienne permettaient de séparer les populations saines et allergiques aux protéines du lait de vache, à la fois chez les donneurs humains et chez les souris colonisées. La corrélation des bactéries iléales avec des gènes régulés à la hausse dans l'iléon de souris saines ou colonisées par des bactéries provenant de nourrissons allergiques a permis d'identifier une espèce clostridienne, *Anaerostipes caccae*, qui protégerait contre une réponse allergique aux aliments (82). Une autre bactérie commensale clef dans le développement des allergies alimentaires pourrait être *Subdoligranulum variabile* puisque cette bactérie a été identifiée au sein d'une dysbiose évolutive dans le microbiote intestinal des nourrissons atteints d'allergie alimentaire et altérant leur capacité à se protéger contre l'allergie alimentaire (83). La mono-bactériothérapie avec cette espèce bactérienne était capable de prévenir le développement de l'allergie alimentaire dans un modèle murin. À l'inverse, la colonisation précoce par des bactéries potentiellement plus pathogènes (par exemple, *C. difficile* ou *S. aureus*) ou par d'autres types bactériens issus du microbiote comme *Ruminococcus gnavus* (84) a été associée au développement d'allergies alimentaires, alors que la colonisation par des bactéries plus bénéfiques (par exemple, les bifidobactéries) est plus fréquente chez les enfants non allergiques (85). Des modifications du microbiote intestinal pourrait influencer non seulement l'apparition de l'allergie alimentaire, mais aussi l'évolution de la pathologie.

Or, comme nous allons le voir dans la partie suivante, des espèces bactériennes jouant un rôle dans les réponses immunitaires, l'induction d'un milieu tolérogène et la production de Treg, sont retrouvées en quantité moindre dans le microbiote des individus présentant une allergie alimentaire.

5.2. Actions du microbiote sur le système immunitaire

Le microbiote intestinal possède de nombreuses fonctions et intervient dans la tolérance orale, que nous détaillerons par la suite.

Il joue tout d'abord un rôle dans la motilité du tractus gastro-intestinal, en facilitant le péristaltisme. Il a des fonctions antimicrobiennes (compétition vis-à-vis des sites d'adhésion ou des nutriments, production de composés anti-microbiens), métaboliques (lipides, glucides, protéines, gaz), mais aussi immunitaires. En effet, le microbiote intestinal intervient dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, notamment au niveau de la perméabilité intestinale, et dans le développement du GALT et du système immunitaire des muqueuses. Cela augmente la production de cytokines et l'activation de cellules T nécessaires à l'homéostasie du système immunitaire. Ainsi, lorsque le système immunitaire est correctement guidé/régulé par le microbiote, il demeure un état de non-réponse aux antigènes alimentaires et aux microbes commensaux inoffensifs. Le microbiote intervient donc dans le maintien d'un état de tolérance active. Il est important de noter qu'à l'heure actuelle tous les mécanismes restent insuffisamment étudiés et compris.

Il a été mis en évidence un déficit en Treg au sein de la muqueuse colique chez des souris axéniques (élevées en conditions stériles, elles sont exemptes de microbiote) et dont le nombre augmente après introduction de germes (86). Cela souligne le rôle que joue le microbiote intestinal dans l'induction et le maintien d'une tolérance orale via la production de lymphocytes T régulateurs. Cette induction dépend de la signalisation des cellules épithéliales intestinales, des macrophages, des cellules dendritiques et des cellules lymphoïdes innées. De plus, certains composants du microbiote intestinal modifient l'activité et le nombre de cellules Treg dans l'intestin. Le microbiote agit sur le système immunitaire par l'action des bactéries elles-mêmes, par l'action des acides gras à chaîne courte, par la mise en jeu des TLR, par divers mécanismes faisant intervenir la voie de signalisation MyD88, ou encore par l'action sur les cellules lymphoïdes innées. Nous allons détailler ces différents mécanismes d'action bien que tout ne soit pas encore compris.

5.2.1 Bactéries

Les bactéries à l'origine de l'expansion majeure des Treg appartiennent au genre *Clostridium* mais il semblerait que d'autres souches bactériennes y soient associées (Lactobacille et Bifidobactéries) (56). Selon plusieurs études, on peut supposer que certaines bactéries du genre *Clostridium*, en particulier les clusters IV, XIVa et XVIII dont font partie respectivement les bactéries *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus* spp. et *Clostridium ramosum* (87), favorisent la production de Treg exprimant l'IL-10, CTLA4 et ICOS. Ceci se fait par l'intermédiaire de l'activation du TGF- β et de la production d'IDO par les cellules épithéliales (88). Ces bactéries favorisent l'expression de MMPs (matrix metalloproteinases) impliqués dans la conversion de la forme inactive à la forme active du TGF- β (88). Ces bactéries modifient alors la production et la fonction des Treg.

L'induction des Treg par les *Clostridium* des groupes IV et XIVa a un effet systémique sur les processus inflammatoires. L'inoculation de *Clostridium* spp (clusters XIV et IV) chez des souris exemptes de germes a entraîné non seulement une atténuation de l'inflammation du côlon après une lésion chimique de l'épithélium intestinal au DSS (dextran sodium sulfate, modèle animal de MICI), mais a réduit également la réponse IgE sérique après une immunisation avec un antigène (ovalbumine) dans des conditions favorisant une réponse Th2. Ce type bactérien pourrait donc jouer un rôle dans l'auto-immunité et dans les pathologies allergiques (89).

Par ailleurs, plusieurs études ont fait l'expérience de traiter des souris présentant une inflammation colique avec des probiotiques à base de bifidobactéries ou de lactobacilles, et il a été constaté une augmentation de la concentration d'IL-10, qui peut s'expliquer par l'activation des Treg (90) (56). De plus, ces bactéries ont des propriétés anti-inflammatoires en inhibant les facteurs de transcription des cytokines inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF- α (74).

Cette production de Treg induite par différents types de bactéries contribue à la tolérance envers de multiples antigènes dont les antigènes alimentaires et donc à la protection envers la sensibilisation aux allergènes alimentaires. En effet, l'environnement tolérogène maintenu par les Treg dérivés des bactéries contribue à la production de Treg spécifiques aux antigènes alimentaires plutôt qu'à la production de cellules Th2 pro-allergiques lors d'une exposition ultérieure à des antigènes alimentaires.

Les Treg se retrouvent dans d'autres sites, se disséminent, et par extension cela peut expliquer le rôle du microbiote intestinal dans la protection d'autres pathologies telles que l'asthme.

Une autre bactérie commensale du tractus gastrointestinal humain, *Bacteroides fragilis* (appartenant au phylum Bacteroidetes), permet la régulation du système immunitaire via la libération de polysaccharide A (PSA), présent dans des vésicules de la membrane externe, qui se fixe sur le récepteur TLR2 des cellules dendritiques. Cela induit une interaction inter-cellulaire entre la cellule dendritique et le lymphocyte, médiée par divers marqueurs de surface, qui conduit à la production d'IL-10 par les Treg (91). Une autre étude a mis en évidence que le PSA pouvait également se fixer sur le TLR2 présent à la surface des Treg induisant directement la production d'IL-10 anti-inflammatoire (92) et le renforcement des fonctions immunosuppressives des Treg (Figure 21).

Cependant, il a été constaté que des souris colonisées par *Bacteroides fragilis* mutant dépourvu de PSA n'entraînait pas de production de Treg et donc d'IL-10 mais plutôt une expansion de cellules Th17 (90).

D'autres bactéries du genre *Bacteroides* (*Bacteroides caccae* ou *Bacteroides thetaiotaomicron*) ont été identifiées comme induisant la production de Treg chez des souris (56).

Une autre bactérie a été mise en évidence chez un modèle murin avec un rôle dans la stimulation du système immunitaire et du renforcement de la barrière épithéliale intestinale. Il s'agit de la bactérie *Akkermansia muciniphila*, appartenant aux Verrucomicrobia. Elle dégrade le mucus et produit du propionate. Cette bactérie semble être en quantité très réduite dans certaines pathologies comme les MICI (78).

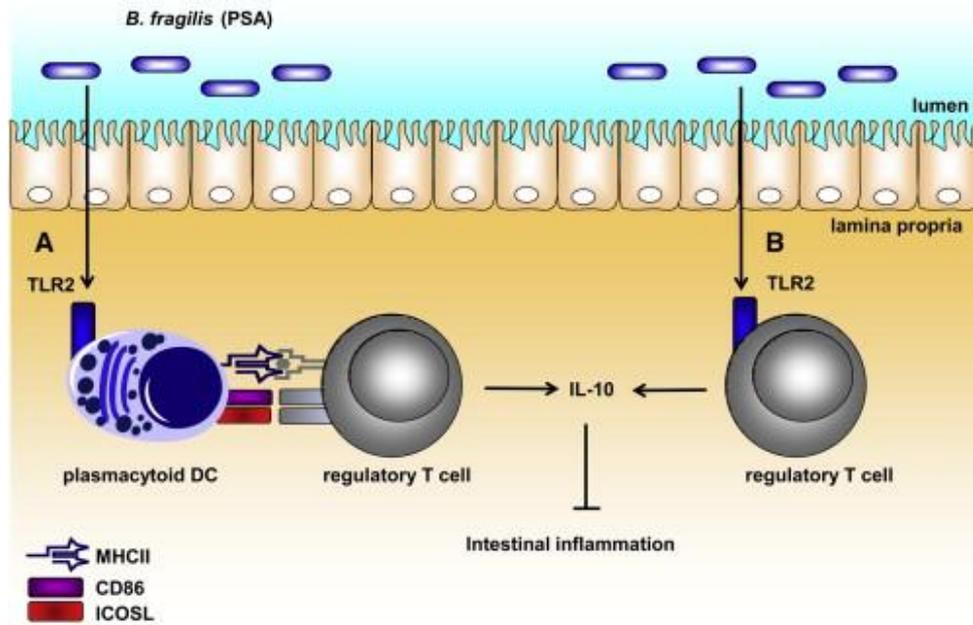


Figure 21 : Prévention de l'inflammation intestinale par production d'IL-10 dans les lymphocytes T régulateurs induite par le PSA de *Bacteroides fragilis*, directement ou indirectement via la cellule dendritique (91)

Fixation du PSA sur son récepteur TLR2 à la surface de la cellule dendritique ou du lymphocyte Treg induisant la production d'IL-10. TLR2 : toll-like receptor type 2 ; PSA : polysaccharide A

5.2.2 Acides gras à chaînes courtes

Le microbiote permet la production d'acides gras à chaîne courte à partir de la fermentation de fibres alimentaires par les bactéries anaérobies de la lumière intestinale colique. Les AGCC ainsi formés sont l'acétate (C2), le butyrate (C4) et le propionate (C3). Les Bacteroidetes sont des grands producteurs d'acétate et de propionate, alors que le butyrate est majoritairement produit par les Firmicutes (*F. prausnitzii*) (93). Ils permettent la régulation de réponses immunitaires, la réduction de l'inflammation et du stress oxydatif, la réduction de la perméabilité intestinale par augmentation de l'expression des protéines des jonctions serrées (69). Ils peuvent entraîner l'induction de l'apoptose des lymphocytes, des macrophages et des neutrophiles et favoriser la prolifération et l'induction de Treg, ceci par deux mécanismes : l'activation de leurs récepteurs ou l'inhibition de l'activité des histones désacétylases (HDAC) (Figure 22).

Les acides gras à chaîne courte se fixent sur leurs récepteurs GPR (G-protein-coupled receptor), en l'occurrence GPR43 (autrement appelé FFAR2) et GPR109A, afin de moduler la réponse immunitaire. Le GPR43 se trouve sur les PN neutrophiles, les lymphocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les mastocytes et les cellules épithéliales de l'intestin, en particulier celles du côlon, et les trois AGCC différents peuvent se fixer dessus. Le GPR109A se trouve à la surface des cellules immunitaires telles que les macrophages ou les cellules T et des cellules épithéliales intestinales, dans l'intestin grêle et le côlon, et seul le butyrate peut se fixer dessus parmi les AGCC. La niacine ou vitamine B3 ou vitamine PP (pellagra preventive), produit dérivé du tryptophane, peut se fixer également sur ce récepteur GPR109A (45) (94). Cette liaison entre un acide gras à chaîne courte et son récepteur entraîne l'activation de la production de RALDH nécessaire à la transformation de la vitamine A en acide rétinoïque, important pour la différenciation des Lc T naïfs en Lc Treg.

Dans leur étude, Tan *et al.* (12) ont montré que les souris ne possédant pas de récepteurs GPR43 et GPR109A, comparativement aux souris « normales », présentaient une activité RALDH plus faible, ainsi que des niveaux d'IgE sériques plus élevés, ceci dans les mêmes conditions d'alimentation riche en fibres. Ils ont également constaté que l'induction de la réponse des cellules dendritiques CD103+ chez les souris déficientes en ces récepteurs était altérée, ainsi que la production de Treg dans les GLM. Chez ces souris déficientes, le taux d'infiltration de bactéries dans les GLM était plus important, témoignant d'une altération de l'intégrité de la barrière épithéliale.

Il a été démontré que la fixation du butyrate sur son récepteur GPR109A induisait la différenciation de Treg coliques et la libération d'IL-10 par les macrophages et cellules dendritiques, présentant ainsi un phénotype tolérogène (94). Dans cette étude menée par N *et al.* (94), les souris déficientes en GPR109A sur les cellules dendritiques et macrophages présentaient une déficience dans l'induction de la différenciation des Treg et dans la production d'IL-10.

La fixation des AGCC sur leurs récepteurs GPR43 et GPR109A à la surface des cellules épithéliales intestinales permet l'activation de l'inflammasome, à l'origine de la sécrétion d'IL-18 impliquée dans la réparation de la barrière épithéliale intestinale. Les inflammasomes sont des complexes multiprotéiques cytoplasmiques qui détectent les produits microbiens et déclenchent la maturation de l'IL-18 (95). Une modification de la composition microbienne

chez des souris déficientes en GPR sur les cellules épithéliales intestinales a montré une augmentation de l'inflammation.

Ceci montre bien le rôle tolérogène des récepteurs GPR43 et GPR109A dans l'induction d'une réponse immunitaire de type Treg et dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale.

De plus, les AGCC, le butyrate en particulier, ont un effet trophique sur l'épithélium intestinal avec augmentation du nombre de cellules, de la surface et de la hauteur des villosités, et de la profondeur des cryptes (74).

L'autre grande fonction des AGCC est l'inhibition des histones désacétylases, enzymes qui suppriment le groupement acétyl sur les histones. Cela permet donc l'acétylation des histones, ce qui induit la transcription de gènes. Il s'agit d'un mécanisme épigénétique important liant l'alimentation, par exemple la prise de fibres, avec le microbiote intestinal et l'induction de réponses immunitaires favorisant ou non le développement de l'allergie IgE-dépendante.

L'inhibition des HDAC, permettant en particulier l'acétylation de l'histone H3 (96), augmente l'expression *in vivo* du facteur de transcription de FoxP3, ce qui accroît ensuite les capacités prolifératives et fonctionnelles des Treg. Cette inhibition est également corrélée à une diminution de libération de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et cellules dendritiques, notamment l'IL-6, l'IL-8 et TNF α (45).

Les AGCC induisent également la synthèse de TGF- β , cytokine immunosuppressive favorisant des réponses tolérogènes et favorisant le switch vers les IgA (74).

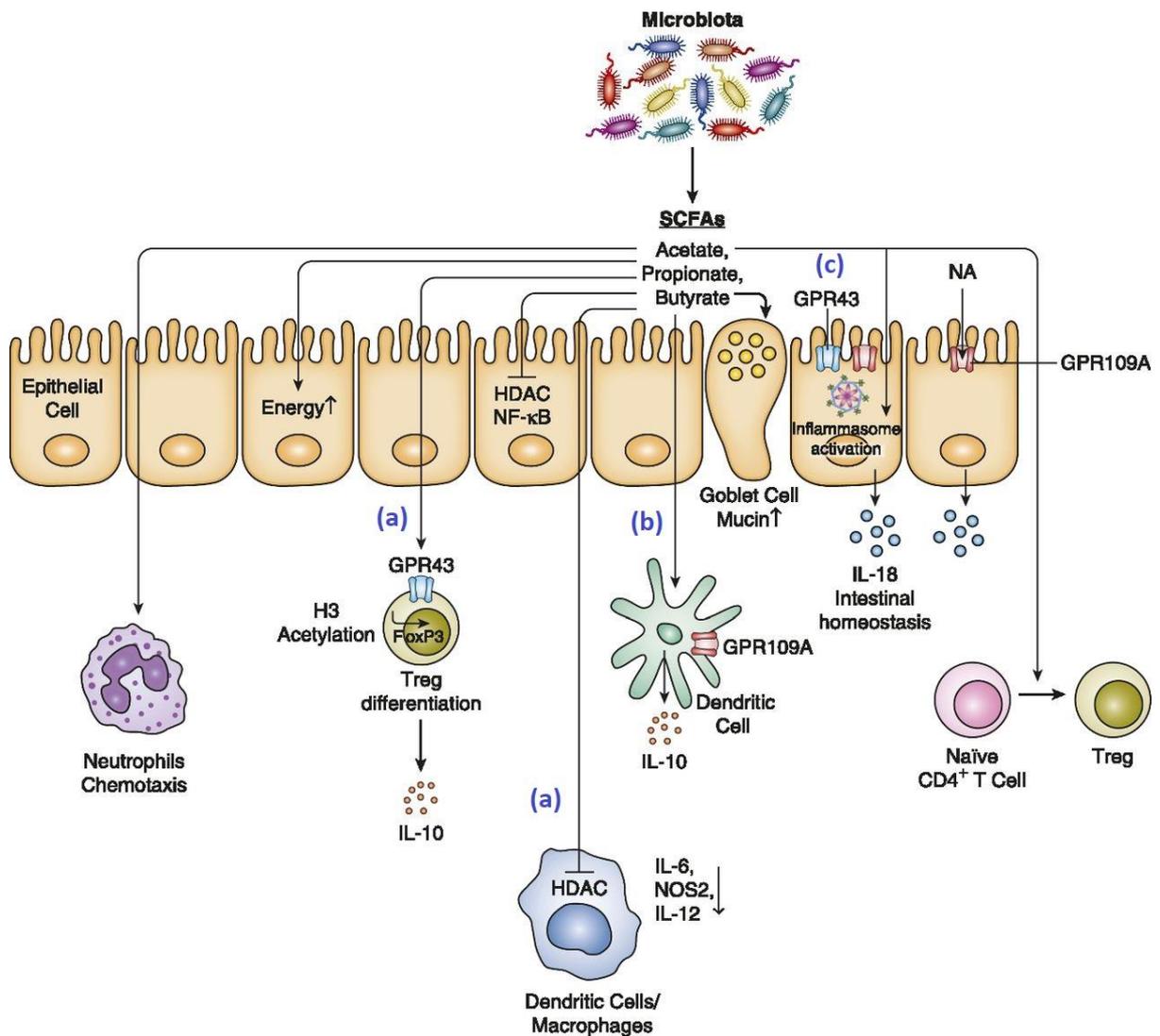


Figure 22 : Les différentes actions des acides gras à chaîne courte sur la barrière épithéliale et le système immunitaire muqueux (73)

(a) Inhibition des histones désacétylases permettant la transcription de FoxP3 et la différenciation en lymphocytes Treg ainsi que la diminution de production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules dendritiques/macrophages. (b) Fixation du butyrate sur le récepteur GPR109A situé sur la cellule dendritique entraînant la production d'IL-10. (c) Fixation des acides gras à chaîne courte sur les récepteurs à la surface des cellules épithéliales induisant la production d'IL-18 impliquée dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale.

SCFA : short-chain fatty acid ; HDAC : histone désacétylase ; NA : niacine

5.2.3 Mise en jeu des TLR

D'autres études ont été menées sur les voies de signalisation impliquées dans l'induction des Treg. Selon la combinaison de la nature des signaux microbiens, c'est-à-dire les MAMPs (motifs moléculaires associés aux microbes) membranaires ou solubles émis par le microbiote intestinal, qui stimuleront les PRR et notamment les TLR des cellules immunitaires (en particulier les cellules dendritiques qui possèdent le plus de PPR), la balance penchera plus en faveur d'une induction de cellules dendritiques au phénotype tolérogène ou bien pro-inflammatoire, ce qui orientera la réponse vers une production majoritaire de Lc Treg ou de Lc T effecteurs. De manière schématique, chez le sujet sain, au microbiote riche et varié avec des bactéries « bénéfiques » bien représentées, l'ensemble des MAMPs stimula les PRR dans le sens de l'induction de cellules dendritiques tolérogènes, qui elles-mêmes permettront le développement de Treg. À l'inverse, chez le sujet sensibilisé, avec une dysbiose caractérisée par un microbiote moins riche et moins varié avec une sous-représentation de certaines bactéries « bénéfiques », la nature des MAMPs émis par le microbiote sera modifiée, induisant un changement des voies de signalisation mises en jeu par les nombreux PRR impliqués, ce qui générera des cellules dendritiques inflammatoires, qui elles-mêmes induiront à leur tour des Lc Th2.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le PSA situé à la surface de *B. fragilis*, se fixe sur son récepteur TLR2 au niveau des Treg ou des cellules dendritiques et induit la production d'IL-10. Cependant, une surexpression de TLR2 peut entraîner des réponses immunitaires pro-inflammatoires avec production de cytokines inflammatoires. La capacité de la signalisation TLR2 à produire des réponses pro- ou anti-inflammatoires est influencée par la niche immunologique intestinale. De plus, sa capacité à interagir avec des corécepteurs peut modifier la réponse immunitaire dans le sens inflammatoire ou anti-inflammatoire (97).

Le TLR4 est exprimé au niveau des cellules immunitaires et des entérocytes. La stimulation de TLR4 par le lipopolysaccharide (LPS), constituant de la paroi des bactéries Gram négatif, pourrait diminuer le risque d'allergie, peut-être en favorisant la voie Th1 qui exercerait un effet antagoniste inhibiteur de la voie Th2 (45). Bashir *et al.* (98) ont fait l'expérience de traiter des souris sauvages TLR4 avec des antibiotiques lors de la formation du

microbiote. Une fois la flore réduite et altérée par le traitement antibiotique avant et pendant la sensibilisation aux allergènes, ils ont constaté une augmentation des IgE spécifiques de l'allergène alimentaire et des symptômes allergiques chez ces souris. Les résultats sont identiques chez les souris déficientes en TLR4. La voie de signalisation faisant intervenir le TLR4 jouerait également un rôle dans tolérance orale.

L'expression de base de TLR4 au niveau des cellules épithéliales intestinales est faible. L'activation de TLR4 par les bactéries intestinales n'engendre pas de réponse inflammatoire excessive mais la production de cytokines anti-inflammatoires et des effets protecteurs. En revanche, l'absence ou la surexpression de TLR4 selon le contexte peut favoriser l'inflammation intestinale. Les effets de TLR4 donc sont complexes (97).

5.2.4 Intervention de la voie de signalisation MyD88

La protéine MyD88 est une protéine impliquée dans la signalisation au sein de cellules immunitaires. Il s'agit notamment d'un intermédiaire majeur dans les voies de signalisation située en aval de la majorité des TLRs. Elle agit comme un adaptateur, reliant les protéines qui reçoivent des signaux de l'extérieur de la cellule aux protéines qui relayent les signaux à l'intérieur de la cellule (Figure 23).

Le microbiote commensal délivre des signaux passant par la voie de signalisation MyD88 dans les cellules Treg naissantes, entraînant l'expression de ROR- γ t, qui peut réguler la tolérance aux antigènes alimentaires par une série de mécanismes, notamment l'inhibition des réponses des cellules Th2 spécifiques de l'antigène, la suppression de la reprogrammation des cellules Treg en « Treg Th2 like », la suppression de l'activation des mastocytes par les cellules Th2 pathogènes, et la production de cytokines protectrices de la barrière, telles que l'IL-22 (99) (100).

Dans les conditions de l'allergie alimentaire, la dysbiose compromet la différenciation des cellules T naïves en cellules Treg exprimant ROR- γ t. On observe alors une expansion des cellules Treg avec un phénotype de type Th2 caractérisé par une expression GATA3 et une sécrétion d'IL-4 accrue. Ces cellules Treg pathogènes sont incapables de supprimer l'activation des mastocytes ou l'expansion des cellules Th2, ce qui entraîne une dérégulation de la réponse immunitaire avec production d'IgE spécifiques aux allergènes alimentaires et une atteinte de

l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale (99) (101). Il a été constaté que la transplantation d'un microbiote altéré chez des souris a entraîné une altération de la production de lymphocytes Treg ROR γ t+ et que des souris « avec allergie alimentaire » présentaient une diminution des cellules Treg ROR γ t+ dans la circulation, dans les GLM et la *lamina propria* de l'intestin grêle (99).

La voie de signalisation MyD88 intervient également au niveau des cellules B : les signaux dérivés de bactéries (notamment la classe *Clostridia*) envoyés aux cellules B entraîne l'activation de la voie de signalisation MyD88 qui permet la production d'IgA et non d'IgE (switch) sous l'influence du TGF- β , et la réduction du nombre de basophiles sanguins. Les IgA intestinales contribuent à réduire l'absorption d'antigènes de la lumière intestinale. En l'absence de MyD88, le taux d'IgE sériques est augmenté, ainsi que le nombre de basophiles sanguins (102). Le microbiote intestinal régule également à la hausse la production d'IgG4 par les cellules B (101).

La signalisation MyD88 intègre des signaux provenant du microbiote intestinal, via notamment les TLRs situées à la surface des cellules épithéliales et immunitaires (en particulier des cellules dendritiques), pour augmenter le compartiment de cellules Treg de la muqueuse et renforcer le commensalisme en dirigeant les réponses IgA antimicrobiennes. Cependant, la nature des signaux émanant des bactéries commensales et les mécanismes engendrés induisant la différenciation des cellules Treg intestinales, utilisant cette voie de signalisation MyD88, sont encore assez flous.

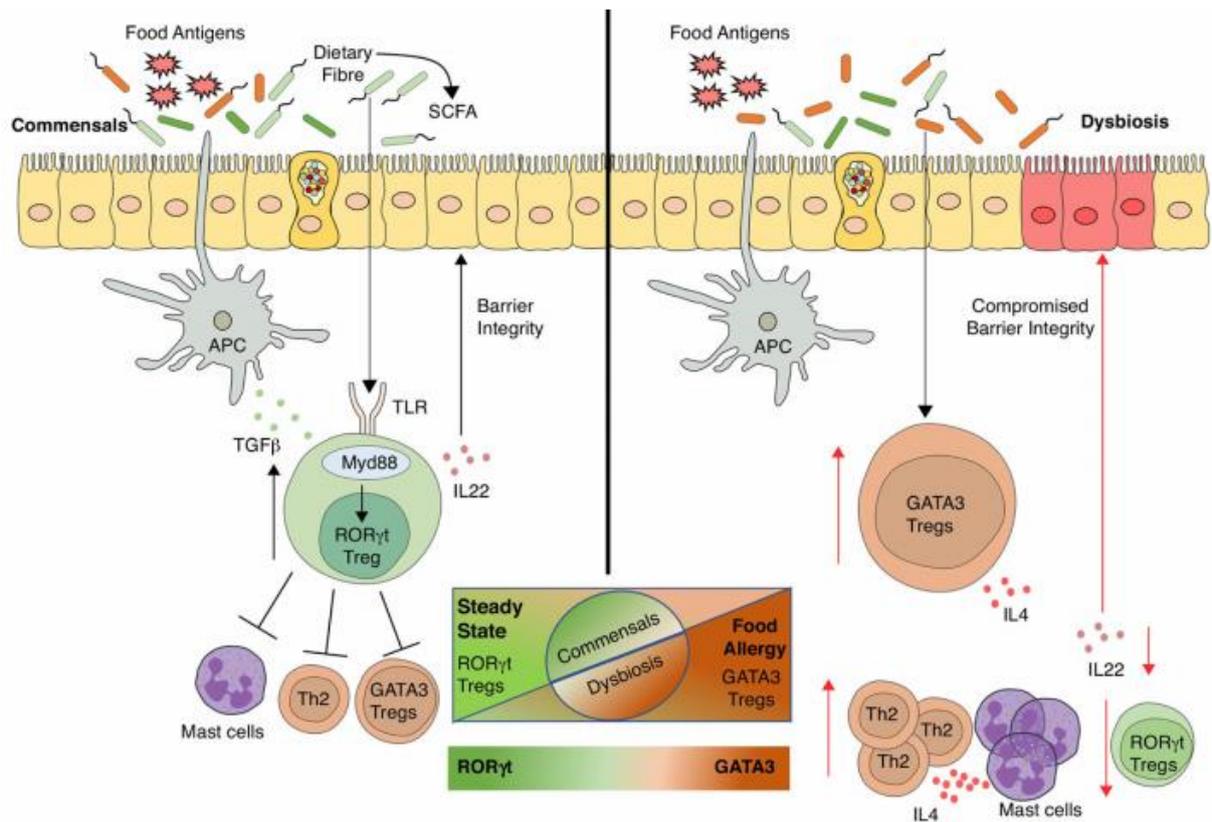


Figure 23 : Action du microbiote sur l'induction de lymphocytes T régulateurs faisant intervenir la voie de signalisation MyD88 (99)

5.2.5 Action sur les cellules lymphoïdes de l'immunité innée

Les cellules lymphoïdes innées (ILC), nouvelles populations cellulaires immunitaires décrites tout récemment, participent également à l'induction de la tolérance orale. Elles sont classées en 3 groupes. Parmi celles du groupe 3, qui expriment ROR γ t, on distingue également 3 sous-groupes (52).

Les bactéries à type de *Clostridium* stimulent ces ILC de type 3 qui produisent de l'IL-22, interleukine intervenant dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale et dans la réduction de la perméabilité intestinale des protéines alimentaires (103). L'IL-22 agit sur les cellules épithéliales intestinales afin d'engendrer la production de peptides antibactériens et autres molécules. Elle favorise la production de mucus par les cellules caliciformes (104).

Il a été démontré également qu'en réponse à des stimuli du microbiote intestinal sur les TLR, les macrophages produisent de l'IL-1 β dans la *lamina propria*. Cette interleukine va agir sur les ILC de type 3 qui vont produire à leur tour le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF autrement appelé CSF2), qui augmentera la sécrétion d'IL-10 et l'activité de RALDH par les cellules dendritiques, facteurs nécessaires à l'induction et à l'expansion des Treg (Figure 24) (103).

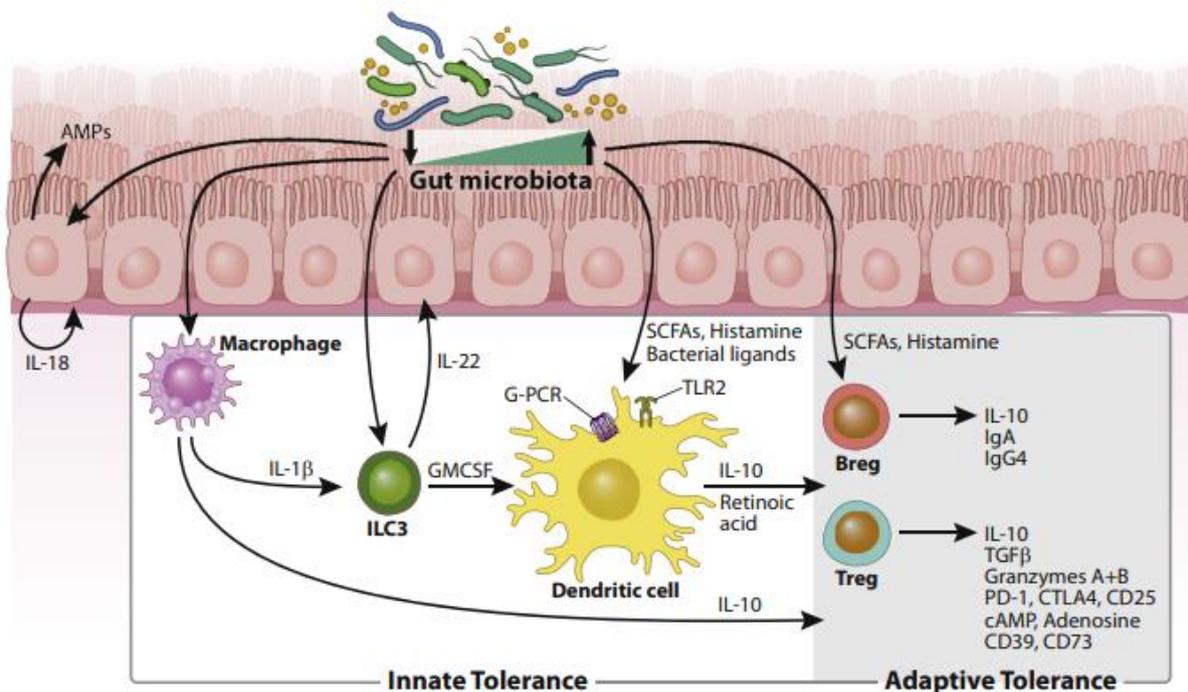


Figure 24 : Actions du microbiote intestinal sur les cellules lymphoïdes innées de type 3 (103)

Stimulation directe des ILC3 par le microbiote intestinal induisant la production d'IL-22 qui intervient dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale. Action du microbiote sur les macrophages qui induit la production d'IL-1 β . L'IL-1 β induit la production de GM-CSF par les ILC3. Le GM-CSF sécrété induit la production d'IL-10 et l'activation du RALDH pour la production d'acide rétinoïque, nécessaires à l'induction de Treg.

ILC3 : cellule lymphoïde innée de type 3 ; GM-CSF : facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages ; IL-n : interleukine-n ; TLR2 : toll-like receptor type 2

Les différents mécanismes cités ci-dessus sont résumés sur le schéma ci-dessous (Figure 25).

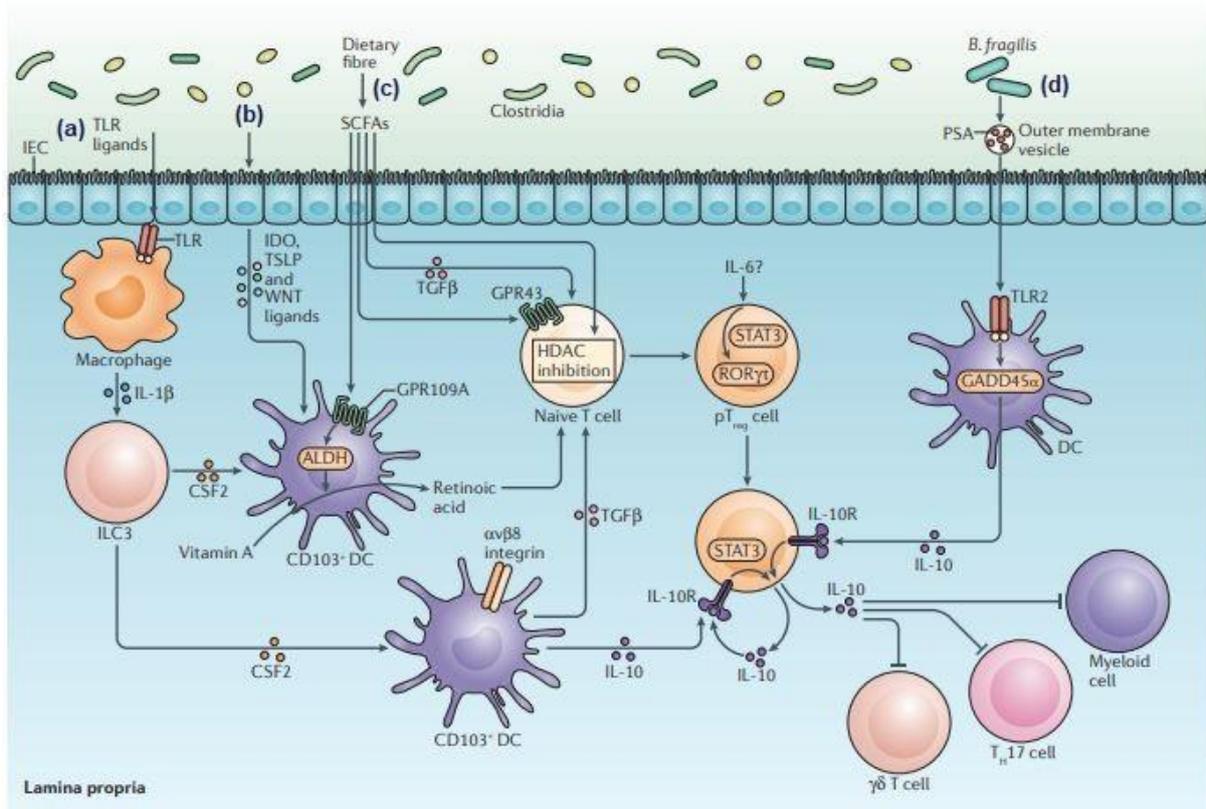


Figure 25 : Schéma global représentant les différents mécanismes d'action du microbiote intestinal dans l'induction d'une immunotolérance (56)

L'induction de cellules T régulatrices dérivées périphériques (pTreg) dans les intestins dépend de la signalisation des cellules épithéliales intestinales (IEC), des macrophages, des cellules dendritiques CD103+ (DC) et des cellules lymphoïdes innées (ILC). Ces cellules sont activées dans l'environnement intestinal, notamment par le microbiote intestinal.

(a) Le microbiote active également les macrophages par l'intermédiaire des TLR pour produire de l'IL-1β, qui induit la production de GM-CSF (CSF2) par les ILC du groupe 3. Le GM-CSF entraîne la production d'aldéhyde déshydrogénase ou ALDH (autrement appelé RALDH), d'IL-10 et de TGFβ par les cellules dendritiques. Le microbiote agit sur les ILC3 qui produisent de l'IL-22 afin d'assurer le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale et la réduction de la perméabilité intestinale.

(b) Le microbiote active les IEC pour induire l'expression d'IDO, de TGF-β, qui conditionnent les DC pour qu'elles expriment l'ALDH, nécessaire à la conversion de la vitamine A en acide rétinoïque ; l'acide rétinoïque étant nécessaire à la différenciation des Lc Treg.

(c) Le microbiote, en particulier les Firmicutes et les Bacteroidetes, produit des AGCC par la fermentation des fibres alimentaires, qui sont absorbés par les cellules épithéliales du côlon (sécrétion d'IL-18, de TGF- β) mais diffusent également à travers l'épithélium dans la lamina propria, où ils peuvent exercer leurs effets directement sur les DC et les cellules T. Les AGCC se lient au GPR109A sur les DC et induisent l'expression de l'ALDH. Les AGCC agissent également directement sur les cellules T via GPR43 ou peuvent pénétrer dans les cellules T où ils fonctionnent comme un inhibiteur d'histone désacétylase (HDAC) pour induire la différenciation et/ou l'accumulation des cellules Treg.

(d) Le PSA contenu dans les vésicules de la membrane externe libérées par Bacteroides fragilis se fixe sur le TLR2 sur les DC, ce qui entraîne l'expression d'IL-10. L'IL-10 agit sur les cellules Treg par l'intermédiaire du récepteur de l'IL-10 (IL-10R).

6. Impact de l'exercice physique sur le microbiote intestinal et le système immunitaire

L'activité physique est définie comme tout mouvement corporel produit par une action musculaire squelettique entraînant une consommation d'énergie alors que l'exercice physique peut être défini comme une activité physique planifiée, structurée (105). Bien qu'il y ait une différence entre ces deux termes « activité physique » et « exercice physique », nous les interchangerons souvent dans ce travail. Nous parlerons de manière générale de la pratique d'un exercice physique dans le sens sportif du terme.

L'exercice physique « aigu » se distingue de l'exercice physique « chronique » dans le sens où il correspond à une seule séance d'exercice ou séance qui n'est pas répétée de façon régulière, tandis que l'exercice physique chronique correspond à des séances répétées, régulières. Les effets de l'exercice aigu sont souvent immédiats et s'estompent dans les heures ou les jours qui suivent, alors que les effets de l'exercice chronique sont plus durables et vont dans le sens d'une amélioration de la condition physique du sujet (108).

Concernant le degré d'intensité de l'exercice physique, il est défini en fonction du volume d'oxygène maximal ($VO_2\text{max}$) et s'exprime en MET (Tableau 4). Le $VO_2\text{max}$ correspond

à la quantité maximale d'oxygène que le corps consomme lors d'un effort intense par unité de temps. Il s'agit de la capacité combinée des systèmes pulmonaire et cardiovasculaire à fournir de l'oxygène aux muscles squelettiques en contraction, et la capacité de ces muscles à l'utiliser. Il s'exprime en millilitres par minute par kilogramme (ml/mn/kg). Le MET (Metabolic Equivalent Task) est défini comme le rapport de la dépense énergétique de l'activité considérée, sur la quantité d'énergie dépensée au repos. Par convention, 1 MET est équivalent à une consommation d'oxygène (VO₂) de 3,5 mL/kg/min. Les valeurs vont de 0,9 MET (sommeil) à 23 METs (course à pied à 22,5 km/h) (109).

Cependant, la classification basée sur les contraintes dynamiques (effets prédominants sur la fréquence et les volumes cardiaques et sur les pressions artérielles pulmonaires) découpe les niveaux en faible, modéré et fort selon un VO₂max respectivement inférieur à 50%, compris entre 50 et 75% et supérieur à 75% (109).

Physical exercise intensity	VO ₂ max	MET
Very light	< 37%	< 2
Light	37-45%	2-2,9
Moderate	46-63%	3-5,9
Vigorous	64-90%	6-8,7
Near-maximal to maximal	≥ 91%	≥ 8,8

Tableau 4 : Degrés d'intensité de l'exercice physique (17)

L'OMS recommande pour la tranche d'âge 18-64 ans la pratique, par semaine, d'au moins 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée (comme par exemple 30 minutes d'activité d'intensité modérée 5 fois par semaine) ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue. Elle recommande pour la tranche d'âge 5-17 ans au moins 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à soutenue. Or, de nombreuses études épidémiologiques montrent un accroissement de la sédentarité de la population, et en particulier chez les enfants, marqué par un allongement du temps passé devant les écrans. La

sédentarité se distingue de l'inactivité puisqu'elle correspond à un état d'éveil associé à une très faible dépense d'énergie. Les comportements sédentaires peuvent se produire en position assise, allongée ou debout sans mouvement (par exemple se déplacer en voiture, regarder la télévision, lire, attendre dans une file d'attente...). Il est donc possible d'être à la fois actif, au sens de pratiquer régulièrement de l'exercice physique, tout en étant sédentaire, par exemple du fait d'un travail de bureau obligeant à rester assis une majorité de la journée.

Nous savons que la pratique d'une activité physique est bénéfique pour l'organisme, notamment par ses effets positifs sur le sommeil, le moral, le système cardiovasculaire, le poids, la limitation de survenue de pathologies endocriniennes... Au niveau du tube digestif, l'activité physique améliore le temps de transit des selles dans l'intestin en le diminuant, réduisant ainsi le temps de contact entre les agents pathogènes et la barrière épithéliale. Même si de plus en plus d'études s'intéressent au lien entre exercice physique, système immunitaire et microbiote intestinal, les différents mécanismes d'action sont encore imprécis.

Nous allons tout d'abord nous intéresser à l'effet de l'exercice physique sur le système immunitaire, qui peut être bénéfique ou délétère selon sa durée, son intensité et sa régularité. Puis nous nous intéresserons à son impact sur le microbiote intestinal comme nous le détaillerons plus loin. Nous verrons ensuite dans une troisième sous-partie le rôle de l'activité physique sur les allergies IgE-dépendantes, et en particulier sur les allergies alimentaires.

6.1. Exercice physique et système immunitaire

Lors d'un exercice physique, le système immunitaire est en constante relation avec le système nerveux central, le système neuroendocrinien (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) et le tube digestif (Figure 26). Le lien entre ces différents composants est assuré par le système nerveux autonome (SNA) et des hormones (cortisol, adrénaline, noradrénaline) (Figure 27). Les systèmes sympathique et parasympathique qui forment le SNA ont des effets contraires. Le système immunitaire peut moduler le retentissement des lésions musculaires secondaires à l'exercice physique sur l'organisme par un mécanisme réflexe via le SNA et par une réponse adaptée aux stimulations endocriniennes initiées par le SNC. Le niveau d'inflammation dépend de la balance autonome sympathique/parasympathique : plus le

rapport est élevé, plus l'inflammation est importante, plus le rapport est bas, meilleur sera l'effet anti-inflammatoire. Ceci est sous l'influence des catécholamines.

Le système immunitaire est sensible à l'exercice physique, fonction de sa durée et de son intensité. Des variations sont observées au sein des différentes cellules, cytokines et biomarqueurs comme nous allons le détailler au paragraphe suivant (106).

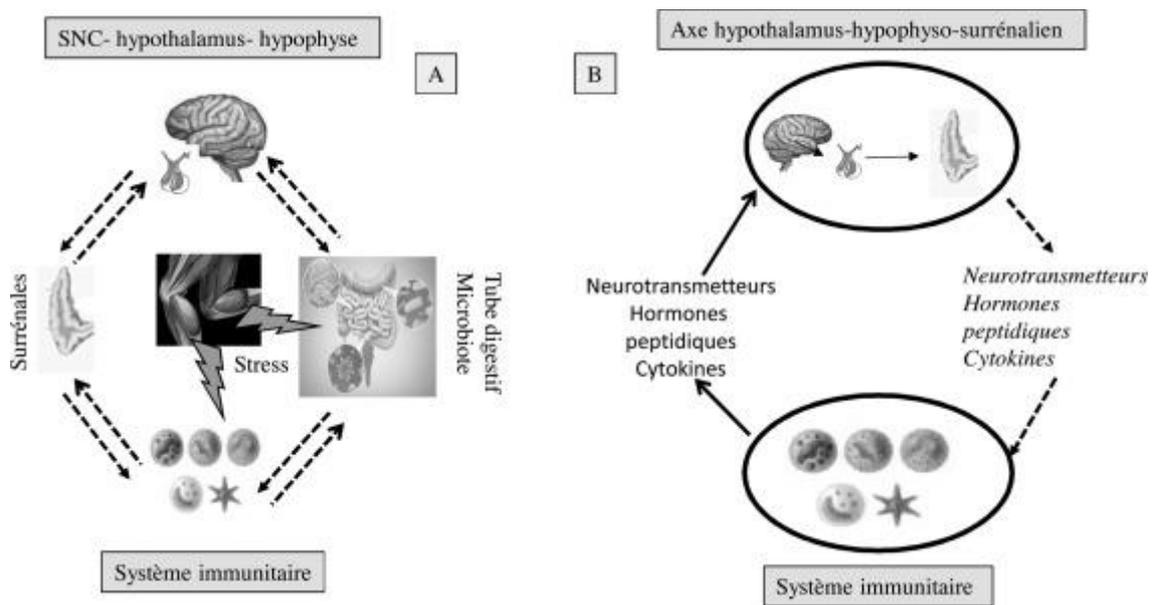


Figure 26 : Schéma représentant les interrelations entre le système immunitaire, le système nerveux central (SNC), l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le tube digestif (107)

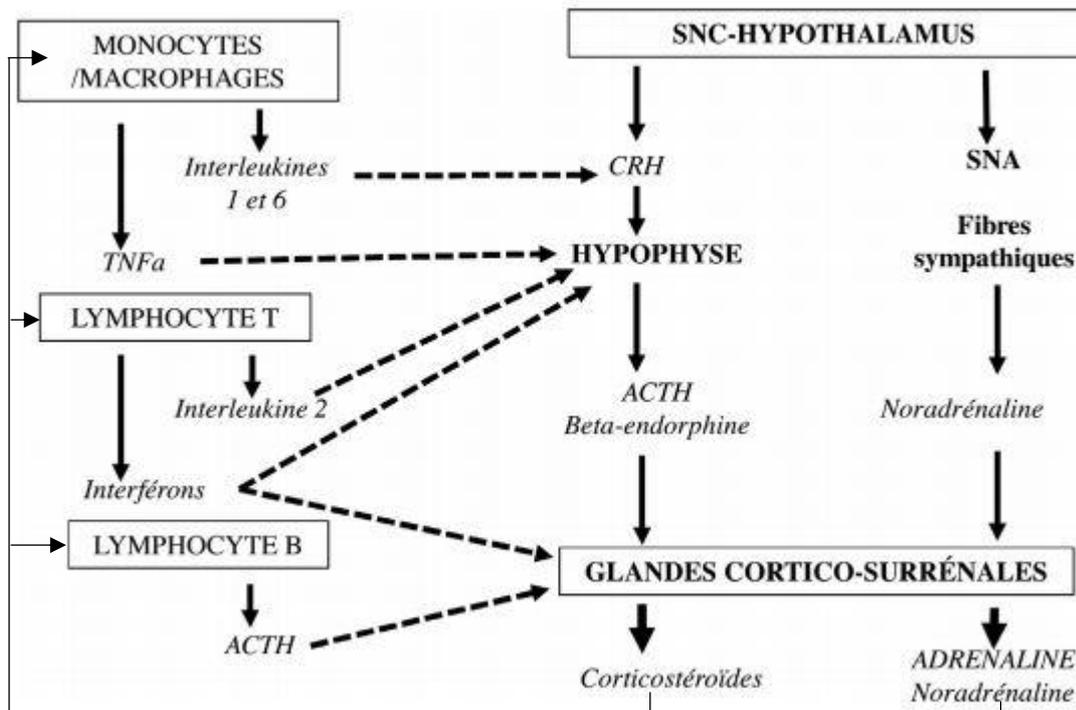


Figure 27 : Schéma de certaines voies d'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par les cytokines libérées par les cellules du système immunitaire (107)

SNC : système nerveux central ; SNA : système nerveux autonome ; CRH : corticotrophin releasing hormone, ACTH : adreno-cortico-trophichormone ; TNF : tumor necrosis factor

Selon les études qui ont été menées sur l'effet de l'exercice physique sur les différentes cellules du système immunitaire, les résultats sont les suivants.

La leucocytose induite par l'exercice est dépendante de l'intensité et de la durée. Le nombre de leucocytes augmente pendant et après l'exercice physique, pouvant atteindre jusqu'à deux à trois fois son taux de base dans le sang pour un exercice dynamique et court, et jusqu'à cinq fois son taux de base dans le sang pour un exercice d'endurance prolongé (110).

Au niveau lymphocytaire, il a été constaté une lymphocytose durant l'exercice physique. Une lymphopénie transitoire est controversée en post-exercice. L'activation des lymphocytes T semble être augmentée pour des exercices modérés et courts alors qu'elle est diminuée en cas d'exercice intensif. Des études ont mis en évidence le même résultat pour les lymphocytes B suite à un exercice intensif. Peu d'études ont été menées sur les Lc Treg mais

les résultats de quelques études (chez l'homme et chez un modèle murin) montrent que le nombre de Lc Treg ainsi que leurs fonctions immunosuppressives sont augmentés après un exercice physique (108) (111) (112).

Un exercice aigu de moyenne intensité n'a pas ou peu d'effet sur la concentration des IgA salivaires et sur le taux de sécrétion. Cependant, sa régularité entraîne une augmentation de la concentration et de la sécrétion d'IgA salivaires. À l'inverse, un exercice intensif et prolongé entraîne l'activation du système sympathique qui inhibe la synthèse d'IgA salivaires.

Les PN neutrophiles augmentent pendant l'exercice et atteignent un pic quelques heures après l'arrêt de l'exercice (environ 2 heures). Le retour au taux de base se fait dans les 24 heures après l'arrêt de l'exercice. Cela s'expliquerait par l'action des catécholamines qui entraîneraient une démargination des PN neutrophiles dans les vaisseaux au moment de l'exercice. Le pic tardif serait dû à l'action du cortisol qui entraînerait une libération de PN neutrophiles issus de la moelle osseuse.

Concernant leurs fonctions, elles varient selon le type d'activité physique. L'activité de phagocytose est augmentée en cas d'activité modérée et de courte durée alors qu'elle est diminuée en cas d'activité prolongée et très intense. Il en est de même concernant leur activité de « burst oxydatif » en réponse aux stimulations bactériennes, qui est augmentée même après l'arrêt de l'exercice d'intensité modérée (113). Le processus de chimiotaxie semblerait quant à lui augmenté en cas d'exercice modéré et non modifié en cas d'exercice intensif (105) (110).

Lors d'un exercice « aigu », on observe une monocytose transitoire, sous l'effet probable des catécholamines, à l'origine d'une démargination des monocytes de la paroi des vaisseaux, essentiellement des monocytes à phénotype pro-inflammatoire (CD14+ CD16+). Le nombre de monocytes diminue en post-exercice signifiant une remargination ou une migration des monocytes dans les tissus. À l'inverse, un entraînement physique régulier est accompagné d'un pourcentage plus faible de monocytes pro-inflammatoires circulants (113) (108).

Concernant l'expression des TLR, un exercice intense et prolongé a tendance à augmenter l'expression des TLR2 et TLR4 sur les monocytes, ce qui peut indiquer un état pro-inflammatoire accru. En revanche, lors d'un exercice physique régulier et d'intensité modérée, l'expression de base de TLR4 et des autres TLR sur les macrophages et monocytes est réduite (110) (113) (114).

Concernant les macrophages, l'activité physique régulière réduit la graisse viscérale. Elle favorise le switch phénotypique de macrophages « pro-inflammatoires » M1 en macrophages « anti-inflammatoires » M2 et réduit l'infiltration des macrophages dans le tissu adipeux, ce qui entraîne une diminution de la production de cytokines anti-inflammatoires (110) (115). La fonction de cellules présentatrices d'antigènes des macrophages est également affectée par l'exercice. L'expression du CMH de classe II des macrophages et la capacité de présentation des antigènes sont réduites suite à l'exercice physique (114).

6.1.1 Exercice physique « chronique » : courte durée, intensité modérée, pratique régulière

Un exercice physique de courte durée et régulier est considéré comme n'excédant pas 60 minutes et se répétant 3 à 5 fois par semaine.

Il semblerait que la pratique d'une activité physique de courte durée et d'intensité modérée améliore la fonction du système immunitaire avec une action anti-inflammatoire et protège contre les maladies inflammatoires, métaboliques et cardiorespiratoires, en réduisant l'inflammation chronique de bas grade (14), et ceci d'autant plus si l'activité est pratiquée de façon régulière (chronique). Il faut également que l'activité physique soit adaptée aux capacités physiques de l'individu, en prenant en compte le temps de récupération qui doit être suffisant. Ce type de pratique est qualifiée « d'immunostimulante » (116). En plus des effets directs sur le système immunitaire, ce type de pratique entraîne une perte de masse grasse et généralement une amélioration des comportements alimentaires, ce qui est susceptible d'induire également des effets immunitaires indirects et synergiques, notamment en limitant l'inflammation à bas bruit.

Les effets sur l'organisme sont en faveur d'une diminution de l'inflammation systémique avec une amélioration de l'équilibre énergétique et une diminution de l'incidence des maladies. L'échange de cellules et de composants du système immunitaire entre les tissus lymphoïdes périphériques et la circulation sanguine est stimulé lors de l'exercice physique, médié par la libération de catécholamines et de glucocorticoïdes suite à l'activation du système nerveux autonome et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Figure 28). Bien

que cet échange soit transitoire, cela conduit à une immunosurveillance renforcée lors de la répétition de l'exercice physique au fil du temps (effet de sommation). On observe dans la circulation sanguine un nombre accru d'immunoglobulines, de cytokines anti-inflammatoires, de PN neutrophiles, de cellules NK et de Lc T et B immatures.

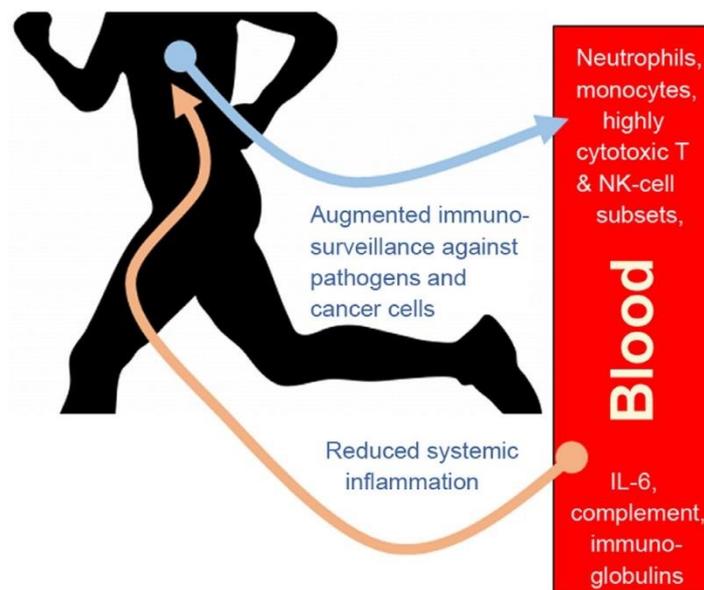


Figure 28 : L'exercice physique stimule l'échange de cellules et de composants du système immunitaire entre les tissus et le compartiment sanguin, à l'origine d'une diminution de l'inflammation systémique (106)

La voie anti-inflammatoire cholinergique est stimulée, la libération du TNF- α et d'IL-1 β est diminuée et la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-6, IL-10 et IL-1ra) est majorée alors que celle des cytokines pro-inflammatoires est diminuée (17). L'IL-1ra est un inhibiteur de la production d'IL-1 β . L'IL-6 est généralement considérée comme une cytokine pro-inflammatoire. Cependant, l'IL-6 et ses produits dérivés ont un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur quand ils sont produits au niveau musculaire lors d'un exercice physique (17), on parle alors de myokine anti-inflammatoire IL-6. L'IL-6 peut induire la synthèse de l'IL-10 et inhiber l'activité du TNF- α dans les muscles squelettiques ; la concentration en IL-6 augmente de façon exponentielle en réponse à l'exercice, car le taux de transcription du gène de l'IL-6 est fortement accru. Par ailleurs, l'IL-6 peut fonctionner dans

l'intestin avec une capacité anti-inflammatoire similaire à celle décrite dans le muscle lors d'un entraînement à long terme. C'est ce qu'ont constaté Hoffman-Goetz *et al.* dans leur étude chez des souris saines pratiquant un exercice régulier volontaire. Ils ont observé au sein des lymphocytes intestinaux une diminution de l'expression de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α , une augmentation de la cytokine anti-inflammatoire IL-10, ainsi qu'une augmentation d'IL-6 qui jouerait donc un rôle pléiotrope (18). La réduction de l'inflammation intestinale par la pratique d'un exercice physique régulier est appuyée par d'autres études qui ont montré une augmentation des enzymes antioxydantes (glutathion peroxydase et catalase) et des protéines anti-apoptotiques (Bcl-2), une diminution des protéines pro-apoptotiques (caspases 3 et 7) et de la cytokine pro-inflammatoire IL-17 au niveau des lymphocytes intestinaux (19) (117). L'exercice physique régulier semble moduler la réponse immunitaire intestinale.

Ainsi, sur le plan métabolique, l'exercice modéré induit de petites élévations aiguës d'IL-6 qui exercent des effets anti-inflammatoires directs, améliorant le métabolisme du glucose et des lipides au fil du temps (106). La balance autonome penche en faveur d'une activité parasympathique plus marquée. Au fur et à mesure de la répétition des exercices physiques, les réponses inflammatoires sont diminuées progressivement, avec diminution de l'autophagie, de l'apoptose et augmentation de l'activité anti-oxydante (107).

L'effet positif de l'exercice physique de ce type sur le système immunitaire peut se traduire également cliniquement par une diminution du risque d'infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) comme illustré sur le graphique avec la « courbe en J » (Figure 29). Un individu sédentaire et un individu pratiquant un sport intensif sont plus à risque de développer une IVRS. Ce risque augmente ensuite, au fur et à mesure de l'intensité et de la durée de l'entraînement.

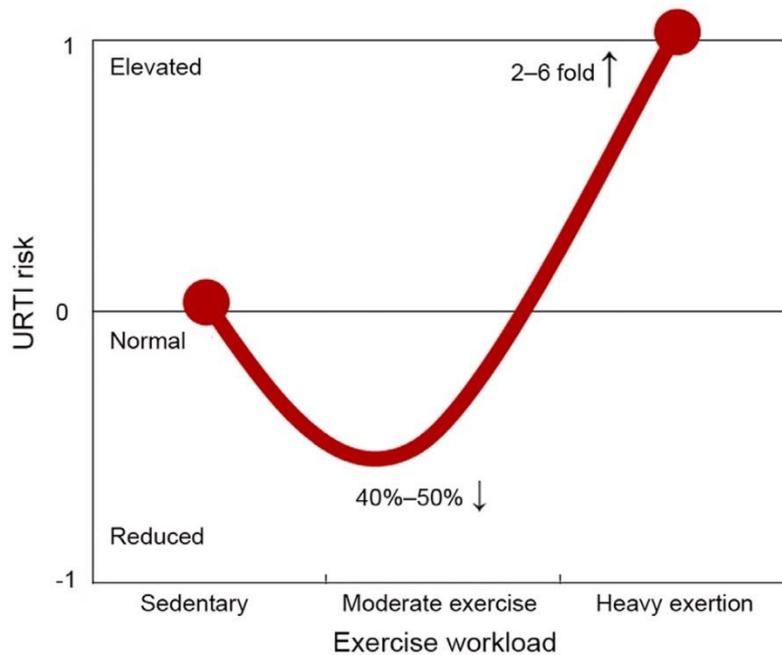


Figure 29 : Modèle de courbe en J représentant la relation entre le niveau d'entraînement en abscisse et le risque de développer une infection des voies aériennes supérieures en ordonnée (106)

De plus, il a été constaté dans une étude menée chez des femmes asthmatiques, pratiquant un exercice aérobique régulier et d'intensité modérée, une augmentation de la balance Th1/Th2 en raison d'une réduction du taux d'IL-4 sérique (118). D'autres études ont également constaté une diminution des Th2 et/ou de l'IL-4 suite à un entraînement physique régulier modéré dans des modèles animaux ou humains, dans le cadre de l'asthme ou de la rhinite allergique, laissant supposer un effet inducteur de Treg.

Ainsi, il apparaît que l'ensemble des effets immunitaires induits par la pratique de l'exercice physique chronique concoure de façon coordonnée pour réduire l'inflammation de type Th2 et favoriser l'instauration d'une tolérance immunologique aux aliments.

6.1.2 Exercice physique « aigu » : durée prolongée, intensité intense à très intense, pratique irrégulière

Dans cette partie, nous allons opposer les types de pratique physique par rapport à la partie précédente, à savoir l'exercice physique d'intensité importante à très importante et/ou

de longue durée (généralement > 2 heures) et/ou pratiqué de façon irrégulière (séance unique ou répétée de manière inadaptée) et/ou avec temps de récupération insuffisant. Les personnes ayant des entraînements longs, rapprochés et intenses sont classiquement les athlètes ou autres personnes à très haut niveau.

Une activité physique intense et/ou de longue durée avec une récupération insuffisante peut entraîner des symptômes gastro-intestinaux tels que des nausées, de la diarrhée, des saignements gastro-intestinaux, en raison d'une hypoperfusion digestive avec ischémie localisée, associée à une hyperthermie tissulaire générant un stress oxydatif (119). La perméabilité intestinale en est majorée avec transfert d'endotoxines et de bactéries qui vont hyperstimuler les cellules immunitaires locales avant translocation dans le flux sanguin à l'origine d'une induction de l'inflammation systémique. L'hyperstimulation sympathique, l'hypostimulation parasympathique et la libération d'hormones de stress diminue la motilité gastro-intestinale ainsi que les capacités de digestion et d'absorption pendant l'effort (76) (107). Le microbiote intestinal peut en être perturbé.

Ce type d'exercice physique est associé à un dysfonctionnement immunitaire transitoire, avec des biomarqueurs inflammatoires élevés et un risque majoré d'IVRS comme illustré par la courbe en J ci-dessus. Il s'avère que la production d'IgA salivaires est diminuée, tout comme l'activité lytique des cellules NK et l'activité des lymphocytes T et B, ainsi que celle des PN neutrophiles (106).

L'inflammation locale et systémique est d'autant plus marquée que l'exercice physique est intense, long, inadapté aux capacités fonctionnelles de l'individu et que le temps de récupération est insuffisant. Ce type de pratique ne semble donc pas être en faveur de l'induction d'un milieu anti-inflammatoire et tolérogène, et ne sera probablement pas à privilégier pour prévenir ou traiter les allergies alimentaires.

6.1.3 Résumé des effets selon le type de pratique physique

Ainsi, l'exercice physique d'intensité modérée et de courte durée a un effet positif sur le système immunitaire avec majoration des échanges des composants du système

immunitaire entre la circulation sanguine et les tissus. La régularité de la pratique de l'exercice physique renforce la capacité antioxydante et réduit l'inflammation de bas grade et le stress oxydatif. Elle renforce les défenses immunitaires aboutissant à un état d'immunosurveillance permettant la diminution de l'incidence des pathologies inflammatoires chroniques (17). C'est un facteur protecteur dans les maladies chroniques auto-immunes (107). La production des Lc Treg est augmentée. Les effets bénéfiques de l'exercice régulier sont aussi dus en partie aux effets anti-inflammatoires de l'IL-6, cytokine pléiotrope, libérée au niveau musculaire et intestinal (Figure 30).

À l'inverse, une activité physique trop intense et trop prolongée entraîne un dysfonctionnement immunitaire lié à l'inflammation, au stress oxydatif. La capacité métabolique des cellules immunitaires en est réduite et le risque d'IVRS augmenté.

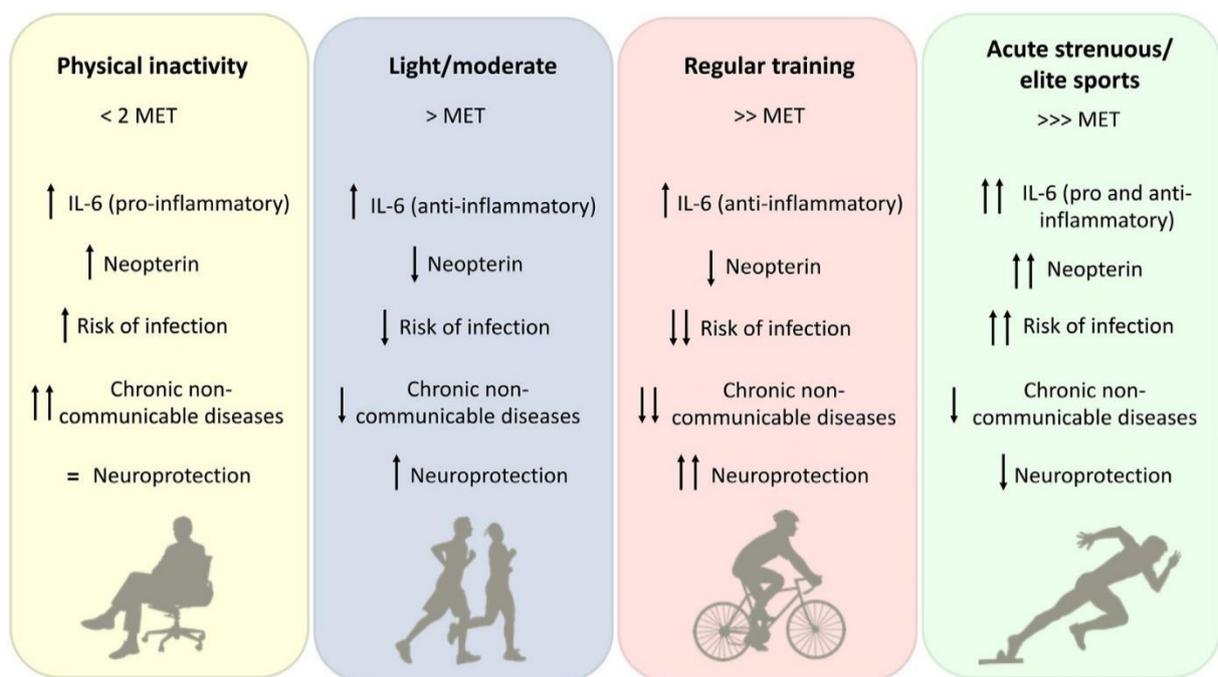


Figure 30 : Les effets de l'inactivité physique et des différentes intensités d'exercice physique sur la réponse inflammatoire (IL-6) et sur l'état de santé (17)

Comme le montrent le schéma et la courbe ci-dessous, la pratique d'une activité physique est bénéfique pour la santé en général si elle est d'intensité modérée, augmentant

l'immunosurveillance. Une pratique trop intense ou une inactivité ont des effets moindres voire négatifs (Figure 31) (Figure 32).

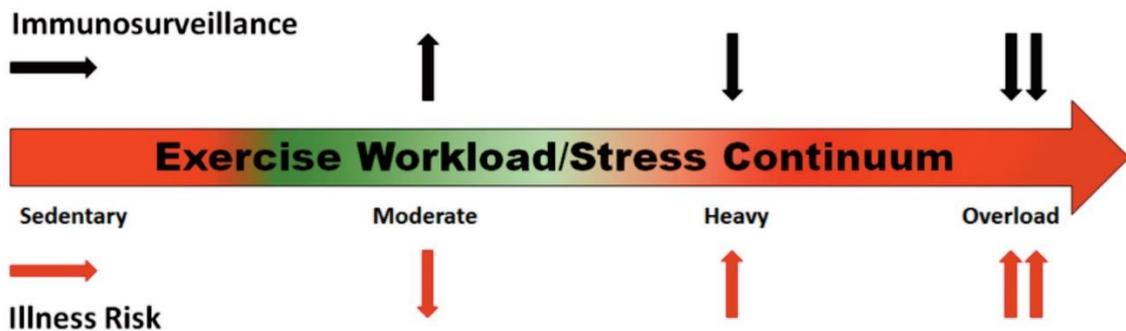


Figure 31 : Schéma modélisant la relation entre l'immunosurveillance et le risque de maladie en fonction du degré d'exercice physique (nul, modéré, intense, de surcharge) (116)

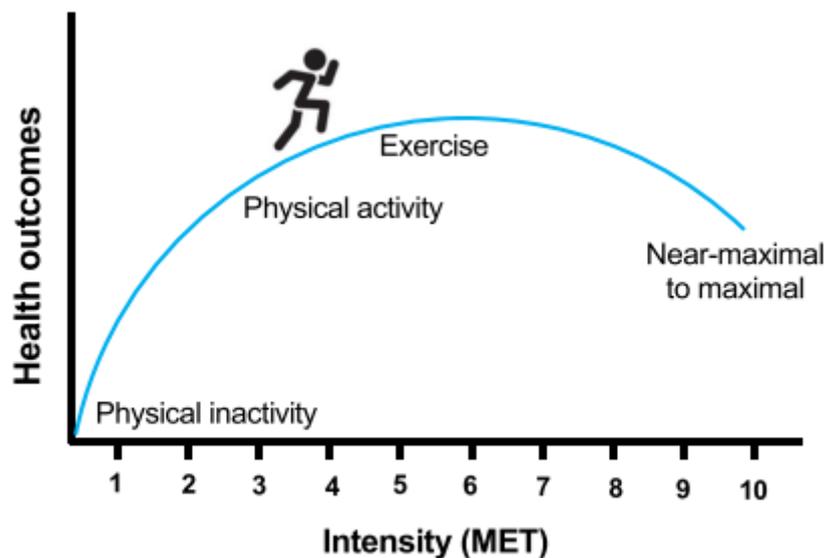


Figure 32 : Courbe représentant les effets sur la santé (absaxe) en fonction du degré d'activité physique (ordonnée) (17)

MET : metabolic equivalent of task (index of energy expenditure ; 1 MET = 3.5 mL oxygen/kg/min uptake)

Ainsi, l'ensemble de ces données montre l'effet positif de la pratique régulière d'une activité physique d'intensité modérée sur le système immunitaire, favorisant un milieu anti-inflammatoire, et notamment une augmentation du rapport Th1/Th2 dans la pathologie asthmatique par diminution du taux d'IL-4 sérique. Ces résultats s'opposent d'un point de vue mécanistique à la physiopathologie de l'allergie alimentaire. Ceci semble vrai en pratique avec en particulier un exemple intéressant d'allergie IgE-dépendante, l'asthme, qui apparaît amélioré par ce type de pratique. Ces éléments rationnels nous laissent donc entrevoir un effet probable de l'exercice physique, dès lors qu'il est pratiqué de façon modérée et chronique sur l'allergie alimentaire via un impact sur le système immunitaire.

6.2. Exercice physique et microbiote intestinal

Les études ayant porté sur les effets potentiels de l'exercice physique sur le microbiote intestinal chez l'homme sont peu nombreuses. Néanmoins, elles sont plus nombreuses chez la souris, ce qui a permis de caractériser plusieurs éléments.

La pratique d'un exercice physique semble intervenir dans la modification de la diversité du microbiote intestinal de manière qualitative (variété d'espèces bactériennes) et quantitative (nombre de bactéries). L'exercice peut également induire des modifications microbiennes intestinales en réponse à des stimuli ou des conditions défavorables (14), comme par exemple un régime riche en graisses (rétablissement de la balance Bacteroides/Firmicutes par la pratique d'un exercice physique chez les sujets ayant un régime alimentaire riche en graisses afin de prévenir le risque d'obésité (120)), l'exposition à des substances toxiques telles que les polychlorobiphényles (étude décrite ci-dessous (121)), ou bien en cas de diabète.

Une étude a montré une modification de la composition du microbiote intestinal avec apparition de bactéries productrices de butyrate expliquant l'augmentation significative de la production de cette molécule chez les souris pratiquant un exercice de course volontaire par rapport aux souris sédentaires (15). Une autre étude a fait l'expérience d'induire une toxicité chimique au niveau intestinal chez des souris par ingestion de PCB (polychlorobiphényles) et il a été constaté que l'exercice atténuait les effets du produit au niveau intestinal et que la

diversité et l'abondance microbiennes étaient moins altérées chez les souris ayant fait de l'exercice et ayant reçu le produit par comparaison aux souris sédentaires ayant reçu le produit. De plus, indépendamment des altérations dues au produit, 67 taxons de bactéries étaient uniques aux souris ayant fait de l'exercice, alors que 26 taxons étaient uniquement présents chez les souris sédentaires (121).

Il a été observé un plus grand nombre de souches bactériennes chez des souris sportives par rapport à des souris sédentaires ainsi qu'une modification des différentes populations bactériennes dans le sens d'une majoration des bactéries « bénéfiques » pour l'hôte chez les souris sportives (14). On peut citer l'exemple des bactéries du genre *Lactobacille* qui ont des propriétés propices au maintien de l'homéostasie du tractus gastro-intestinal, en particulier du côlon, et du système immunitaire avec renforcement de la barrière épithéliale en cas de troubles intestinaux.

Campbell *et al.* (16) ont montré eux aussi dans leur étude chez un modèle murin que le microbiote intestinal des souris du groupe « exercice physique » était unique, indépendamment du régime alimentaire. Ils ont retrouvé, uniquement dans ce groupe de souris, la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* qui a un rôle protecteur pour le tractus gastro-intestinal en produisant du butyrate. Leur étude a également montré que l'exercice réduisait la réponse inflammatoire intestinale due à un régime riche en graisses chez des souris. Il a également été observé une augmentation du genre *Anaerotruncus*, un taxon producteur de butyrate qui colonise la couche de mucus externe du côlon et qui est phylogénétiquement lié à *F. prausnitzii* (14).

Une autre étude, menée cette fois-ci chez des femmes, a retrouvé une majoration de l'abondance des populations bactériennes « bénéfiques » (*Roseburia hominis*, *A. muciniphila* et *F. prausnitzii*) dans le groupe « sportif » (activité physique régulière d'intensité modérée) par rapport au groupe « sédentaire » mais pas de majoration de la diversité du microbiote (122). Ces bactéries sont connues pour leurs effets immunomodulateurs anti-inflammatoires au niveau du côlon humain. Il a également été constaté que le genre *Bifidobacterium* était plus abondant dans le groupe « sportif ». À l'inverse, une étude menée chez des athlètes a constaté une augmentation qualitative et quantitative des bactéries du microbiote comparativement à des individus non sportifs, comme par exemple le genre *Akkermansia* (123).

Allen *et al.* ont mené une étude chez des individus obèses versus normaux et ont constaté que les modifications du microbiote intestinal induites par l'exercice étaient anéanties après un retour à une activité sédentaire pendant plusieurs semaines. Ils ont également constaté une majoration de bactéries productrices de butyrate chez les sujets pratiquant un exercice physique (125).

Une étude menée chez des rats a montré que le microbiote intestinal est plus sensible à l'exercice physique au cours de l'enfance qu'à l'âge adulte, les modifications du microbiote intestinal sont plus importantes et seraient plus stables chez le jeune rat actif que chez le rat adulte actif avec majoration de la production de butyrate et modification de l'abondance des espèces microbiennes intestinales, en l'occurrence majoration de l'abondance des Bacteroidetes et diminution des Firmicutes et Protéobactéries (126). Cela souligne le fait que le microbiote est plus plastique et plus sensible aux changements dès le plus jeune âge.

Ces résultats nous amènent à émettre l'hypothèse que la pratique d'un exercice physique serait d'autant plus bénéfique pour le microbiote intestinal si elle est débutée dès le plus jeune âge chez l'enfant et si elle est menée sur le long terme, afin d'obtenir un microbiote abondant, diversifié et stable dans le temps. Ceci nous inciterait à nous intéresser à l'impact de l'exercice physique dans une population pédiatrique en particulier, en réalisant une étude chez des enfants suivis en service de pédiatrie.

Cependant, la pratique d'une activité physique très intense peut perturber le fonctionnement de la muqueuse intestinale et favoriser des modifications défavorables du microbiote intestinal. Il a été observé, chez des individus effectuant un entraînement militaire intense, une expansion de pathogènes opportunistes au détriment d'autres bactéries du genre *Bacteroides* par exemple, producteurs de médiateurs anti-inflammatoires (68). Des résultats de ce type ont été observés également des chez athlètes et dans des modèles animaux. De plus, comme nous l'avons déjà énoncé, une activité physique trop intense et/ ou trop prolongée peut entraîner des symptômes gastro-intestinaux et augmenter la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale, favorisant une inflammation systémique.

Au vu de l'ensemble des données disponibles, une pratique sportive régulière et modérée semble favorable à l'organisme, à la fois sur la composition et la qualité fonctionnelle du microbiote intestinal et sur le système immunitaire avec une diminution de la susceptibilité individuelle aux infections et de l'inflammation. L'exercice physique semble s'opposer à la

dysbiose en favorisant une diversité et une richesse microbiennes, notamment grâce à la présence de bactéries aux effets propices à l'organisme, comme *F. prausnitzii* ou *A. muciniphila* connues pour leurs effets immunomodulateurs anti-inflammatoires au niveau colique (production d'AGCC). De plus, l'exercice physique semble favoriser le rétablissement de l'équilibre microbien en cas d'altérations du microbiote intestinal induites par différents facteurs ou pathologies. Cette qualité du microbiote intestinal est recherchée afin de contribuer au développement de la tolérance orale avec production de lymphocytes T régulateurs, qui s'oppose à la dysbiose constatée dans les allergies alimentaires.

6.3. Exercice physique et allergies IgE-dépendantes

Bien que l'exercice physique ait été peu étudié dans le cadre de l'allergie alimentaire, il l'est plus dans le cadre d'autres allergies IgE-dépendantes telles que l'asthme, la dermatite atopique ou la rhinite allergique, pour lesquelles il apparaît comme un facteur protecteur.

L'asthme, qui ne cesse d'augmenter, est une pathologie dont l'origine et l'évolution sont multifactorielles et dépendent notamment de facteurs liés au mode de vie comme la diminution de l'exercice physique, l'augmentation de la sédentarité, l'alimentation, l'obésité (127) (128).

Comme pour les autres manifestations allergiques IgE-dépendantes, l'exercice physique est surtout considéré historiquement comme un co-facteur déclencheur de symptômes chez les patients asthmatiques, raison pour laquelle il n'était pas inclus jusqu'à récemment dans la prise en charge de l'asthme et pour laquelle les individus asthmatiques sont moins voire non sportifs (129). Or, plusieurs études laissent entrevoir les bienfaits d'une pratique régulière chez ces sujets.

De Araújo *et al.* ont constaté une atténuation des changements histologiques pulmonaires, de l'inflammation chronique et du remodelage des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire chez des souris ayant pratiqué un entraînement aérobique régulier et modéré, et chez lesquelles un asthme allergique a été induit secondairement. Ces effets pourraient être liés à une augmentation de la production d'IL-10 et une diminution des cytokines pro-Th2 (IL-4) et laissent supposer des modifications favorables du système

immunitaire et une protection contre le développement de l'asthme par la pratique d'un entraînement physique régulier et modéré (130). Ceci va dans le sens de Eijkemans *et al.*, où selon leur étude, les individus sportifs seraient moins sujets au développement de l'asthme (131). L'exercice physique serait un facteur protecteur contre le développement de l'asthme.

Une autre étude, sur un modèle murin initialement asthmatique, a montré une réduction de la réponse Th2 (diminution du taux d'IL-4, des PN éosinophiles), de l'inflammation et du remodelage des voies respiratoires à la suite de la pratique d'un exercice physique régulier d'intensité modérée, dus à une augmentation de la production d'IL-10 et d'IL-1ra (132). Les résultats d'une autre étude sur un modèle animal asthmatique sont similaires, avec une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et IL-1ra) et une réduction de l'expression des médiateurs inflammatoires et de l'inflammation des voies respiratoires, dues à l'entraînement physique aérobique régulier (133).

Les résultats de ces études sur modèle animal sont appuyés par des études menées chez l'Homme. Comme nous l'avons dit plus haut, il a été constaté chez des femmes asthmatiques pratiquant un exercice aérobique régulier et d'intensité modérée, une augmentation de la balance Th1/Th2 (en raison d'une réduction du taux d'IL-4 sérique qui induirait une diminution du taux de Th2) (118).

Une étude menée chez des enfants asthmatiques a montré une diminution des taux d'IgE totaux et spécifiques aux allergènes chez ceux pratiquant un exercice physique régulier par rapport aux enfants sédentaires. De plus, l'entraînement n'a pas augmenté l'inflammation (134). Une réduction de la réactivité des voies respiratoires après trois mois d'entraînement aérobique a été constatée chez des enfants asthmatiques (135).

Plusieurs études s'accordent à dire que la pratique régulière d'une activité physique d'intensité modérée favorise un meilleur contrôle de l'asthme et une diminution des symptômes, comme il l'a été constaté par Santos *et al.* chez des enfants (127). À l'inverse, la sédentarité est facteur important dans l'asthme, qui comprend notamment le temps passé devant les écrans chez les enfants. Une étude a rapporté que le temps passé devant les écrans en dehors de l'école chez des enfants asthmatiques était majoré de 10 heures par semaine, par rapport aux enfants en bonne santé (128).

Concernant la rhinite allergique, une étude a montré, après six mois d'entraînement aérobique, une diminution d'IL-4 et de TNF- α ainsi qu'une diminution des symptômes chez des sujets présentant une rhinite allergique par rapport aux sujets atteints et sédentaires

(136). L'exercice physique semble donc être aussi un facteur aux effets positifs dans ce type d'allergie IgE-dépendante.

En ce qui concerne la dermatite atopique, cette pathologie est elle aussi en augmentation et toucherait jusqu'à 20% des enfants (137). Elle serait liée aux facteurs génétiques et environnementaux avec diminution de l'exposition aux micro-organismes et aux allergènes, et dysfonctionnement du système immunitaire et de la barrière épithéliale cutanée (138) (139). De nombreuses cellules et marqueurs du système immunitaire sont impliqués dans la dermatite atopique. La dermatite atopique en phase aiguë serait liée aux lésions médiées par les cellules Th2, et en phase chronique elle serait liée aux lésions médiées par les cellules Th1 (139). Les patients présentant une dermatite atopique seraient moins sportifs que les sujets sains, ce qui pourrait s'expliquer par l'exacerbation des symptômes (démangeaisons) induite par la transpiration lors de l'exercice physique.

Dans une étude menée chez des souris présentant des lésions induites de dermatite atopique, il a été constaté que la pratique régulière d'un exercice de résistance peu intense avait réduit l'épaisseur cutanée des lésions, réduit l'infiltration dermique de cellules inflammatoires (mastocytes), diminué les taux d'IgE sériques totales et spécifiques, l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans le tissu cutané et au niveau des lymphocytes T CD4+ dans les ganglions, ainsi de la diminution de la taille des ganglions lymphatiques (139). Ces résultats vont dans le sens d'un effet favorable de la pratique d'une activité physique régulière en cas de dermatite atopique.

De la même façon, Son *et al.* ont fait l'expérience de comparer l'effet de l'exercice physique chez des souris avec lésions de dermatite atopique induites par du dinitrochlorobenzène (DNCB). Un groupe ne pratiquait pas d'exercice, un autre était soumis à un exercice aérobique continu (30 min par jour) et le dernier était soumis à un exercice aérobique accumulé (10 min × 3/jour). Ils ont constaté, dans les groupes sportifs une diminution des symptômes de dermatite, de l'épaisseur de l'épiderme/derme, de l'infiltration d'éosinophiles, du taux d'IgE sériques ainsi que deux autres marqueurs inflammatoires impliqués dans la pathogenèse de la dermatite atopique. Cette étude montre chez un modèle animal les bienfaits de la pratique d'un exercice aérobique d'intensité modérée dans la dermatite atopique (140).

Dans une autre étude menée chez des adolescents, l'exercice physique a été mis en évidence comme un facteur réduisant indirectement la dermatite atopique à travers la diminution du stress, qui est un facteur associé à la dermatite atopique (137).

Il est constaté que le risque de développer une dermatite atopique est plus fréquent chez les enfants obèses ou en surpoids et/ou étant sédentaires avec un certain temps passé devant les écrans, supposant ainsi un manque d'exercice physique (138) (141). De plus, il semblerait que le microbiote intestinal intervienne dans le développement de la dermatite atopique (138), or l'activité physique peut moduler le microbiote intestinal comme nous l'avons vu plus haut.

La pratique d'une activité physique régulière et d'intensité modérée apparaît donc comme un facteur favorable dans ces différents types d'allergies IgE-dépendantes, à la fois sur le plan préventif et sur le plan thérapeutique.

Bien qu'il n'existe pas d'étude sur des modèles *in vitro* ou animaux ciblant la pratique de l'exercice physique dans le cadre de l'allergie alimentaire, nous avons tout de même retrouvé une unique étude chez l'Homme datant de 2010. Dans cet article précurseur du champ, il a été constaté une diminution du taux d'IgE sériques à la suite de la pratique d'un exercice physique chez des sujets présentant une allergie alimentaire (type non précisé) (142).

L'ensemble de ces résultats laisse espérer un effet favorable de ce type de pratique dans le cadre de l'allergie alimentaire, elle aussi IgE-dépendante, avec possibilité de constater des effets positifs tels qu'une diminution des IgE spécifiques, du taux de Th2, une augmentation des cytokines anti-inflammatoires et une baisse des cytokines pro-inflammatoires ainsi qu'une diminution des symptômes par exemple.

7. Exercice physique et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

On peut partiellement superposer à l'immunopathogénèse des allergies alimentaires, celle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de

Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), comme nous allons le détailler par la suite, en particulier au niveau de la rupture de tolérance immunitaire.

Ces deux pathologies (MC et RCH) sont définies comme des troubles intestinaux idiopathiques, chroniques, cycliques (alternance entre phase active et phase de rémission), survenant, comme l'allergie, chez des sujets génétiquement prédisposés et exposés à des facteurs de risque environnementaux multiples, conduisant à une dysbiose et une altération de la barrière épithéliale intestinale, le tout aboutissant à un dysfonctionnement du système immunitaire des muqueuses (143).

On a constaté une morbidité importante ainsi qu'une augmentation de la prévalence des MICI dans les pays occidentaux et en voie de développement, avec une modification globale du mode de vie : tabac, mésusage des antibiotiques, habitudes alimentaires, moindre exposition aux micro-organismes (144) mais aussi diminution de l'activité physique. La prévalence des MICI en Europe est estimée à 2 millions de personnes (145).

Ces MICI se manifestent le plus souvent par de la diarrhée, des douleurs et crampes abdominales, une perte de poids, des rectorragies, de la fatigue, avec une altération importante de la qualité de vie. Ces deux pathologies se distinguent par la localisation de l'inflammation dans le tractus gastro-intestinal et par la nature des atteintes immunologiques et histologiques. La MC peut toucher l'ensemble du tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus tandis que la RCH se limite à une atteinte recto-colique. La MC se caractérise par une atteinte transmurale alors que la RCH ne touche que la muqueuse intestinale.

La composition du microbiote intestinal est considérée comme un facteur critique dans le développement des MICI et une association entre l'alimentation et la composition du microbiote humain a été démontrée. Une dysbiose est constatée dans ces pathologies avec des populations bactériennes présentes en excès telles que *E. coli* entéro-adhérentes et invasives, *Y. enterocolitica* (Protéobactérie), *L. monocytogenes*, *M. avium paratuberculosis*, et plus globalement le phylum des Bacteroidetes, d'autres présentes en quantité moindre comme les bactéries du phylum Firmicutes (*Clostridium*) et notamment *F. prausnitzii* et *Roseburia intestinalis* (21) (87). Cette dysbiose à l'origine d'un déséquilibre dans la régulation des populations microbiennes intestinales par les défenses immunitaires et d'une translocation bactérienne à travers la barrière muqueuse intestinale dont la perméabilité est

altérée. Les jonctions serrées sont moins nombreuses et la production de peptides antimicrobiens (défensines, lysozymes, cathélicidine) en réponse à la détection de composants bactériens (pathogènes) est altérée. La production de mucus par les cellules caliciformes ou les cellules de Paneth est affectée favorisant également la pénétration de pathogènes. Ces cellules dendritiques vont produire des cytokines pro-inflammatoires favorisant la différenciation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes effecteurs, au détriment de Lc Treg à l'origine d'une rupture de tolérance et d'un entretien de l'inflammation, mais contrairement aux allergies alimentaires où la population Th2 domine, probablement du fait d'un fond génétique des individus différent, il s'agit ici plutôt de Th17 (et Th1 et Th2).

Classiquement, la MC était considérée comme une maladie à médiation Th1 avec une production de cytokines pro-inflammatoires par les Lc effecteurs telles que l'IL-2 et l'IFN γ dans un milieu riche en IL-12, et la RCH comme une maladie à médiation Th2 avec une production par les Lc effecteurs de cytokines pro-inflammatoires de type IL-5 et IL-13 dans un milieu riche en IL-4 (Figure 33).

Or des études ont mis en évidence dans les MICI la présence d'une autre sous-population de Lc T effecteurs : les Th17. Leur différenciation est induite par la présence d'IL-6, d'IL-23, d'IL-1 β et de TGF- β (Figure 33). Dans des conditions physiologiques, les Th17 de la muqueuse régulent l'intégrité de la barrière physique des cellules épithéliales par le biais du chimiotactisme des neutrophiles et des macrophages et stimulent les cellules épithéliales à produire des peptides antimicrobiens, qui jouent un rôle important dans la barrière de la muqueuse intestinale. Cependant, dans des conditions pathologiques, les Th17 sont pro-inflammatoires et sécrètent des cytokines comme l'IL-17 ou l'IL-22 qui seront pro-inflammatoires dans ces conditions et impliquées dans la pathogenèse des MICI (146).

Ainsi, en phase active de la maladie, il y a un déséquilibre de la balance entre les Treg et les Lc T effecteurs (Th17 essentiellement, Th1, Th2), en faveur de ces derniers. Ces Lc T effecteurs sécrètent des cytokines pro-inflammatoires qui, dans une boucle autocrine, stimulent la sécrétion de cytokines inflammatoires par les cellules dendritiques, macrophages... (145) (Figure 34).

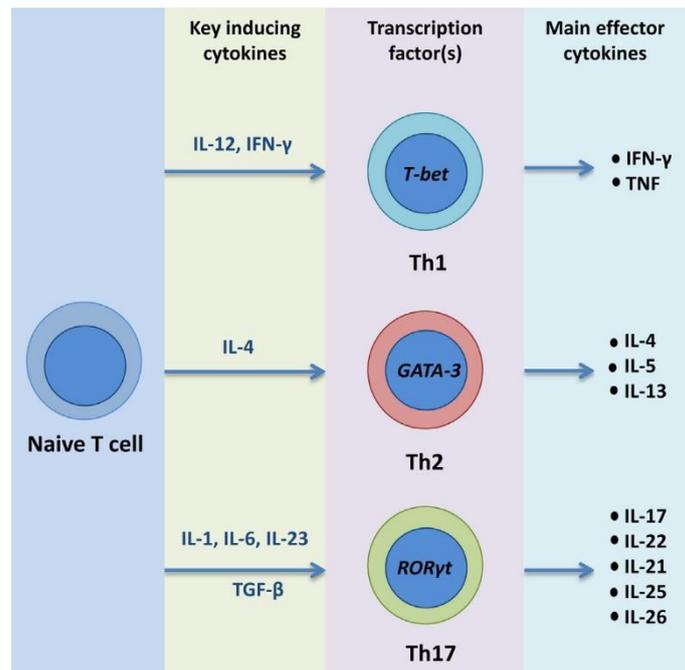


Figure 33 : Schéma représentant les cytokines clés nécessaires à la polarisation lymphocytaire Th1, Th2 et Th17 ainsi que les cytokines sécrétées selon le type de lymphocytes T effecteurs (147)

De plus, ces deux pathologies sont associées à une infiltration de Lc B plasmatiques avec une accumulation dans la muqueuse d'IgG1, IgG2, IgM et IgE et une diminution d'IgA sécrétoires. La production de ces auto-anticorps dirigés contre les Ag bactériens commensaux de la lumière intestinale entretient l'inflammation de la muqueuse (21).

Les altérations du microbiote intestinal décrites ci-dessus sont également en lien avec la dérégulation du système immunitaire. Il a été mis en évidence que *F. prausnitzii* était une bactérie productrice de butyrate, AGCC intervenant dans la production de Treg. Ainsi, un déficit de cette bactérie peut favoriser la différenciation des Lc naïfs en Lc effecteurs pro-inflammatoires. En revanche, *E. coli* présente en quantité trop importante, peut affecter la perméabilité intestinale favorisant une inflammation intestinale.

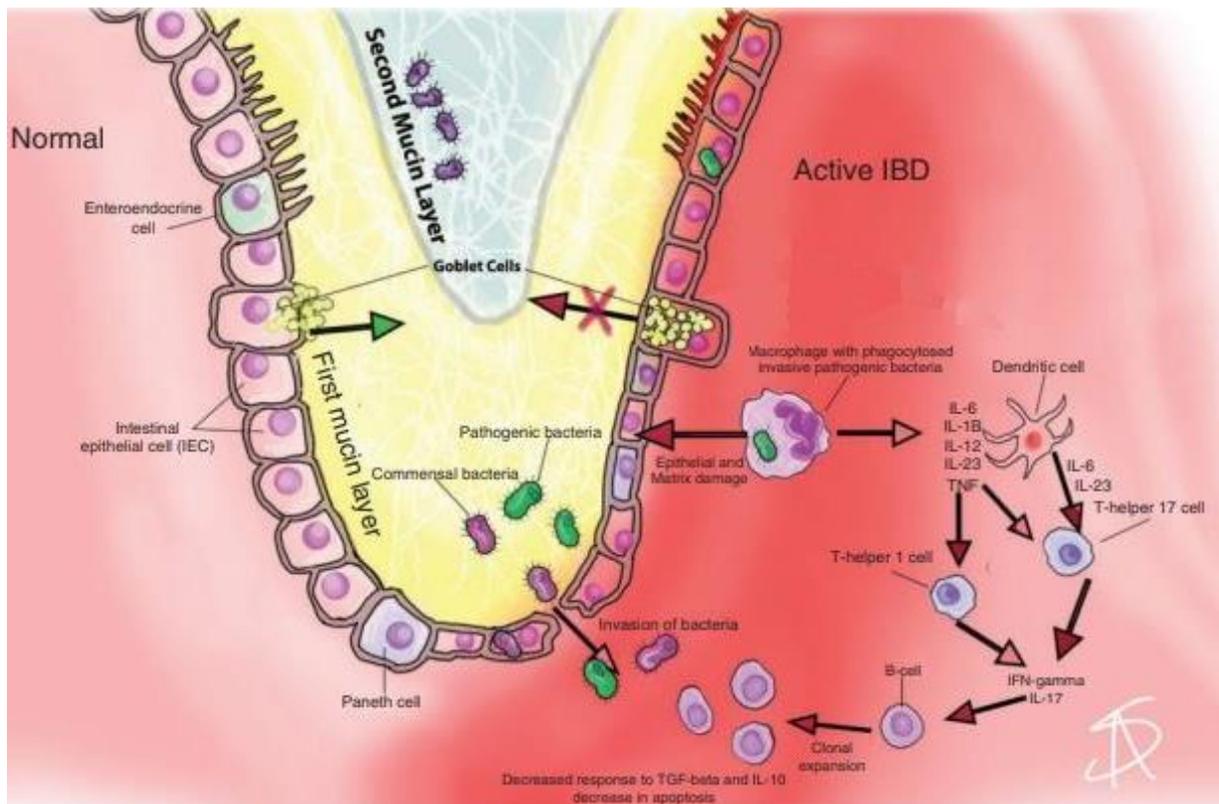


Figure 34 : Mécanismes impliqués dans la genèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (93)

Suite à l'exposition à des facteurs environnementaux, on observe le développement d'une dysbiose (modification du nombre et du type de bactéries) et la rupture de la barrière épithéliale (diminution de l'épaisseur de la couche de mucus, de la sécrétion de peptides antimicrobiens, du nombre de jonctions serrées entre les cellules épithéliales). Invasion bactérienne dans la muqueuse et activation des cellules dendritiques qui acquièrent un phénotype pro-inflammatoire avec sécrétion de cytokines pro-inflammatoires orientant la différenciation des lymphocytes T naïfs vers des lymphocytes de type Th1 ou Th17 qui migrent vers l'intestin enflammé. L'équilibre entre les cellules T effectrices et régulatrices (Treg) est perturbé.

Comme évoqué plus haut, des anomalies génétiques ne sont pas les seules responsables du développement des MICI, mais des facteurs environnementaux y sont associés induisant des altérations du microbiote intestinal (Figure 35) (145). À noter que ce modèle ressemble fortement à celui du développement des allergies alimentaires.

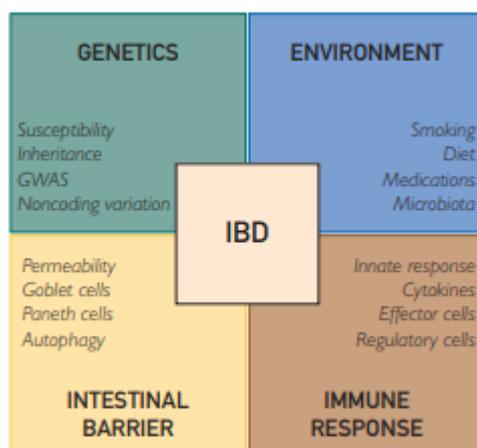


Figure 35 : Mécanismes impliqués dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (145)

Facteurs génétiques et environnementaux, barrière épithéliale intestinale et réponses des cellules du système immunitaire

Le tabagisme est un facteur protecteur dans la RCH mais nuisible dans la MC. Cela pourrait s'expliquer par des altérations du mécanisme d'autophagie, une toxicité directe sur les cellules immunitaires et les cellules productrices de mucus ainsi que par des altérations du microbiote. Tout comme les allergies alimentaires, le risque de MICI est corrélé au régime alimentaire riche en graisses et pauvre en fibres. Le mode d'accouchement, d'allaitement, l'exposition aux micro-organismes de l'environnement sont également des facteurs qui influencent la composition du microbiote et le développement des MICI. On peut citer la prise médicamenteuse comme facteur associé au risque de développer une MICI, d'autant plus lorsque les médicaments sont ingérés lors des premières années de vie, période à laquelle le microbiote se développe. Le manque d'exposition des jeunes enfants aux micro-organismes en raison d'un mode de vie plus aseptisé, de l'urbanisation, de la large utilisation d'antibiotiques, affecte la maturation du système immunitaire avec des réponses immunitaires hyperactives aux bactéries commensales qui pourrait s'expliquer par une perte des voies de régulation négatives (87). De plus, l'exercice physique est un élément important du mode de vie, il est en l'occurrence à la baisse dans nos sociétés. Or, il pourrait faire partie des facteurs influençant le développement et l'évolution de ces pathologies au travers de modifications du microbiote intestinal et du système immunitaire.

De ce fait, depuis quelques années, compte tenu du rationnel que nous venons de décrire, de plus en plus d'études s'intéressent à l'impact de l'exercice physique sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, résultats que nous pourrions « extrapoler » aux allergies alimentaires. Bien évidemment des études seront à mener sur ce sujet.

Le rôle protecteur de l'activité physique contre l'apparition des MICI a d'abord été constaté par Sonnenberg qui a découvert que les professions caractérisées par un travail physique en plein air semblaient être protectrices par rapport aux professions classées comme sédentaires dans une étude rétrospective sur des travailleurs allemands, hommes et femmes (148).

Une étude prospective menée sur deux cohortes regroupant presque 200 000 femmes américaines a mis en évidence que la pratique d'une activité physique était inversement associée au risque de développer une maladie de Crohn, même après ajustement de l'âge, de l'IMC et du tabagisme : les femmes qui pratiquaient une activité physique de plus de 27 MET h/semaine, ou l'équivalent de plus de neuf heures par semaine de marche à un rythme moyen, avaient un risque de 44% inférieur de développer la maladie de Crohn par rapport aux femmes inactives (< 3 MET h/semaine). Cependant, aucun lien n'a été établi avec la RCH (149).

Une étude cas-témoin plus ancienne, basée sur le recueil d'informations afin d'étudier les facteurs de risque de MICI, a mis en évidence que le risque relatif de la maladie de Crohn était inversement lié à l'activité physique régulière (hebdomadaire ou quotidienne) (150).

À l'inverse, d'autres études ont établi un lien entre le degré d'exercice physique et le risque de développer une MICI. Par exemple, Hlavaty *et al.* ont étudié, à l'aide de questionnaires, l'association entre les MICI et plusieurs facteurs de risque environnementaux dont l'activité physique, et ont constaté que le fait d'avoir pratiqué moins de deux activités sportives par semaine pendant l'enfance était un facteur de risque à la fois pour la MC et la RCH (151).

Concernant l'impact de l'exercice physique sur l'évolution de la maladie, des études ont été réalisées sur des modèles animaux ou humains, mais d'autres études sont à venir.

Il a été mis en évidence dans un modèle de colite induite au DSS chez la souris une diminution des symptômes ainsi qu'une diminution de l'expression de marqueurs pro-inflammatoires tels que l'IL-17, l'IL-1 β , TNF- α , et une augmentation de l'IL-10, liées à la pratique d'un exercice physique régulier et volontaire (152).

Szalai *et al.* ont également trouvé des preuves de l'intérêt de l'exercice physique (course à pied volontaire durant 6 semaines) chez les rats atteints de colite induite par le TNBS (trinitrobenzene sulfonic acid), modèle expérimental mimant les MICI, en termes de diminution des gènes pro-inflammatoires (IL-1 β) et d'induction de médiateurs anti-inflammatoires (IL-10) (153). Une autre étude montre des résultats similaires chez des rats atteints de colite induite par le TNBS mais réalisant un exercice physique forcé (course sur tapis roulant 5 jours par semaine pendant 6 semaines). La pratique de l'exercice physique a amélioré les signes de colite, associé à une diminution des marqueurs pro-inflammatoires (154).

Un programme de marche de faible intensité à raison de 30 minutes 3 fois par semaine pendant 3 mois chez des individus atteints de la maladie de Crohn a montré une amélioration significative de la qualité de vie sans aggravation des symptômes (155).

Une étude prospective sur des patients atteints de MC en rémission a démontré que les personnes ayant un niveau d'exercice plus élevé étaient significativement moins susceptibles de développer une maladie active à six mois. Dans un groupe de patients atteints de RCH ou de colite indéterminée en rémission, ceux qui avaient un niveau d'exercice physique plus élevé étaient moins susceptibles de développer une maladie active au bout de six mois ; mais cette différence n'était pas statistiquement significative (156).

Les résultats d'une étude ont observé qu'une heure d'exercice sur tapis roulant à un VO₂max de 60% était bien tolérée par les patients atteints de MICI en rémission et ne provoquait pas de symptômes subjectifs ou de modifications des paramètres gastro-intestinaux (157).

Ploeger *et al.* ont testé l'effet d'un exercice continu d'intensité modérée et d'un exercice intermittent d'intensité élevée chez des jeunes atteints de MC et ont conclu que ces patients peuvent pratiquer des activités physiques de différents types d'exercice sans exacerbation significative de la maladie (158).

Même si l'exercice physique peut engendrer une légère inflammation transitoire et favoriser la libération de cytokines pro-inflammatoires exacerbant les symptômes gastro-intestinaux, l'activité physique régulière et bien adaptée à la personne semble plutôt bénéfique (143).

Les MICI sont des pathologies multifactorielles, d'origine génétique et environnementale, associée à une dysbiose. Le système immunitaire en est altéré, avec une surproduction de lymphocytes inflammatoires, sécréteurs de cytokines pro-inflammatoires : il y a rupture de tolérance. On peut y voir là les mêmes « principes » de dysfonctionnement que pour les allergies alimentaires.

Même si les études sont encore assez peu nombreuses, notamment chez l'homme, il semble que l'activité physique soit un facteur qui influe sur le développement et l'évolution des MICI par son action anti-inflammatoire comme nous l'avons évoqué plus haut, en agissant sur le microbiote et le système immunitaire et en induisant la production d'IL-6 anti-inflammatoire (159).

DISCUSSION

L'objectif de ce travail était de déterminer l'effet de l'exercice physique sur les allergies alimentaires à travers les modifications du microbiote intestinal et du système immunitaire.

Devant une augmentation importante de la prévalence des allergies alimentaires sur un laps de temps assez court de deux à trois décennies, ces dernières ont fait l'objet de nombreuses études afin d'en comprendre les mécanismes et raisons. Actuellement, les anomalies du système immunitaire et du microbiote intestinal sont de mieux en mieux décrites et sont liés au mode de vie occidental. En effet, la rupture de tolérance immunitaire à l'origine de la production de lymphocytes Th2 et d'IgE dans l'allergie alimentaire ne relève pas uniquement de la génétique. D'autres facteurs liés au mode de vie occidental sont mis en cause, à l'origine de modifications directes ou indirectes du microbiote intestinal et des réponses immunitaires, comme le régime alimentaire riche en graisses et pauvre en fibres, une exposition moindre aux microorganismes de l'environnement, la délocalisation de la population en zone urbaine, l'allaitement, la diversification alimentaire, le type d'accouchement ou encore l'usage important d'antibiotiques.

Cependant, autre élément important de l'occidentalisation de la population, connu pour ses bienfaits sur la santé en général, l'exercice physique n'a quasiment pas été étudié dans le cadre de l'allergie alimentaire. Pourtant il est démontré que de façon inversement proportionnelle à l'augmentation des allergies, sa pratique est en baisse régulière, notamment chez les enfants qui sont de plus en plus sédentaires, passant un temps grandissant devant les écrans. De plus, des études ont montré que l'exercice physique intervient dans les réponses immunitaires et modifie le microbiote intestinal ce qui en fait un candidat potentiel pour contrebalancer les mécanismes mis en jeu au cours des allergies.

Devant l'absence d'étude portant sur cette composante importante du mode de vie dans ce contexte, nous avons émis l'hypothèse que la pratique régulière de l'exercice physique pouvait être bénéfique dans les allergies alimentaires par interaction avec le microbiote intestinal et le système immunitaire, induisant un microenvironnement tolérogène. Le regroupement de ces différents éléments en fait l'originalité de notre travail.

Cette absence de travaux sur l'impact de l'exercice physique dans ce contexte peut s'expliquer par le fait que l'exercice physique est plutôt considéré comme un co-facteur de l'allergie, parfois délétère, que ce soit pour l'allergie alimentaire (l'allergie au blé induite par

l'exercice physique par exemple) ou l'asthme (exacerbation des symptômes respiratoires). Jusqu'à récemment, l'exercice physique était donc plutôt déconseillé par les pneumologues ou allergologues. La première recommandation en faveur de l'exercice physique dans le cadre de l'allergie IgE-dépendante date du rapport du GINA-2014, et était restreinte à l'asthme (uniquement pour les formes contrôlées). Ces éléments peuvent potentiellement expliquer ce retard d'étude par rapport à d'autres champs médicaux.

Aucun résultat dans la littérature ne correspondant à notre recherche associant les mots clés allergie alimentaire, exercice physique, microbiote intestinal et système immunitaire, nous nous sommes alors intéressés aux interactions réciproques entre l'exercice physique, le système immunitaire et le microbiote intestinal, en nous appuyant sur des études menées chez l'Homme ou l'animal, sains ou atteints pathologiques, afin de recueillir des éléments appuyant notre hypothèse du bénéfice de la pratique d'une activité physique dans le cadre des allergies alimentaires.

Il a été mis en évidence que la pratique d'une activité physique d'intensité modérée, de courte durée et de préférence de manière régulière stimule, de façon directe, le système immunitaire sur un versant anti-inflammatoire, générant un milieu tolérogène. En effet, la production de marqueurs anti-inflammatoires est augmentée, comme l'IL-10, cytokine nécessaire à l'induction de Treg, ou l'IL-6 (musculaire et intestinale) au rôle pléiotrope dont le côté anti-inflammatoire est favorisé par l'exercice physique. Les cytokines pro-inflammatoires sont quant à elles diminuées. La capacité anti-oxydante est renforcée et le stress oxydatif est réduit. Le nombre de Lc Treg et leurs fonctions immunosuppressives seraient également augmentés. La création de ce milieu anti-inflammatoire et tolérogène aboutissant à l'induction de lymphocytes T régulateurs aux fonctions immunosuppressives renforcées va à l'encontre du milieu induit dans les allergies alimentaires. Ces observations s'opposent aux anomalies décrites dans les allergies alimentaires, apportant des éléments rationnels pour appuyer notre hypothèse.

Par ailleurs, l'exercice physique agit de manière indirecte sur le système immunitaire en modulant le microbiote intestinal qui joue *in fine* un rôle important dans l'induction d'une

tolérance immunitaire en agissant, par divers mécanismes, sur les cellules du système immunitaire et sur les cellules de la barrière épithéliale intestinale.

L'exercice physique augmente la diversité qualitative et quantitative du microbiote intestinal en faveur d'un microbiote équilibré ou « eubiose », à l'opposé de la dysbiose retrouvée dans les allergies alimentaires.

Des bactéries telles que *Roseburia hominis*, *A. muciniphila*, *F. prausnitzii* ou appartenant au genre *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* ont été retrouvées en abondance plus importantes dans les groupes pratiquant une activité physique par rapport aux groupes sédentaires. Ces bactéries sont connues pour favoriser la production de Lc Treg et la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires. De plus, la production de butyrate a été constatée à la hausse dans les groupes sportifs. Or, il a été mis en évidence l'action des AGCC, issus de la fermentation de fibres alimentaires par les bactéries, dans l'induction de la différenciation des Lc Treg. Un défaut de production d'AGCC, une quantité moindre ou une absence de ce type de bactéries diminue l'induction de la tolérance orale et favorise le développement d'allergies alimentaires. L'exercice physique favorise ainsi l'eubiose et non la dysbiose, et par ce biais-là, la production de Lc Treg et non la production de Lc T effecteurs. La pratique de l'exercice physique permettrait de lutter contre la dysbiose dans les allergies alimentaires en augmentant le nombre de bactéries et la production de butyrate aux effets immunomodulateurs anti-inflammatoires.

L'exercice physique, au travers des modifications du microbiote intestinal citées ci-dessus, renforce également la barrière épithéliale intestinale (effet trophique des AGCC, induction par les bactéries de production de cytokines impliquées dans l'intégrité de l'épithélium) évitant la translocation importante de micro-organismes pathogènes et d'antigènes et réduisant le risque d'inflammation, ce qui va à l'encontre de la physiopathologie de l'allergie alimentaire. Cependant, l'exercice physique ne doit pas être trop intense et/ou de trop longue durée au risque d'induire une hypoperfusion locale et ainsi une augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale, et une possible expansion de pathogènes opportunistes producteurs de médiateurs pro-inflammatoires.

De plus, il a été constaté une réduction de la toxicité induite au niveau intestinal chez les souris, associée à une altération moindre des populations bactériennes ce qui veut dire que l'exercice physique pourrait agir positivement au niveau intestinal de manière directe ou indirecte par majoration de bactéries bénéfiques. Ceci laisserait entrevoir un effet bénéfique

de l'exercice physique chez des sujets présentant déjà une allergie alimentaire afin de rétablir un état non inflammatoire et tolérogène, en agissant sur le versant thérapeutique.

D'autre part, si l'on transpose chez l'homme les résultats trouvés chez la souris, il semblerait que les modifications du microbiote intestinal engendrées par la pratique d'un exercice physique soient plus importantes et stables dans le temps chez l'enfant que chez l'adulte. Ceci pourrait indirectement rejoindre le fait que le microbiote se forme très tôt dans la vie (« mille premiers jours ») et qu'ainsi, il puisse être plus « malléable » chez l'enfant. Ceci est, en plus du fait que l'allergie alimentaire est avant tout une pathologie rencontrée chez les enfants, un élément en faveur de notre idée initiale de réaliser une étude plutôt sur une population pédiatrique, afin de comparer l'évolution des allergies alimentaires entre un groupe pratiquant une activité physique régulière et un groupe sédentaire. Les résultats observés seraient peut-être ainsi plus significatifs. Cela signifie également que la pratique d'un exercice physique doit commencer précocement chez l'enfant afin d'engendrer des modifications du microbiote intestinal qui seront inductrices d'un milieu tolérogène dans le but de diminuer le risque de survenue d'allergie alimentaire ou de contrebalancer la rupture de tolérance déjà instaurée.

Bien évidemment, agir sur la formation du microbiote intestinal lors de la période des mille premiers jours via la pratique d'une activité physique n'est pas envisageable étant donné l'âge trop jeune de l'enfant, ses capacités psychomotrices étant limitées. Mais il est possible d'intervenir différemment en ciblant d'autres facteurs déjà cités pour favoriser le développement d'un microbiote intestinal le plus équilibré possible comme par exemple l'usage des prébiotiques ou probiotiques. Parfois malheureusement, certaines conditions, certains événements ne nous laissent pas le choix comme l'obligation d'un accouchement par césarienne par exemple.

Par ailleurs, des effets positifs de l'exercice physique ont été constatés dans des études cliniques portant sur les autres allergies IgE-dépendantes telles que l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique.

Dans le cadre de l'asthme, la pratique d'un exercice physique régulier modéré a engendré une diminution des signes histologiques pulmonaires, une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires et une diminution des cytokines pro-inflammatoires à l'origine d'une diminution du taux de Th2. Les résultats sont similaires dans

le cadre de la rhinite allergique avec une diminution des symptômes. Pour la dermatite atopique, le même type de pratique physique a entraîné également une diminution des signes cliniques et histologiques, une augmentation des marqueurs anti-inflammatoires ainsi qu'une diminution de ceux pro-inflammatoires et des taux d'IgE totales et spécifiques.

Ces résultats seraient ceux que nous souhaiterions rechercher par la pratique d'un exercice physique chez des individus présentant une allergie alimentaire IgE-dépendante, avec une diminution de survenue des symptômes ainsi qu'une diminution des réponses de type Th2 associée à une baisse du taux d'IgE spécifiques. Mais une seule étude, mettant ainsi en évidence l'originalité de notre approche, a été menée sur la relation entre allergie alimentaire et l'exercice physique. Ses résultats étaient cependant positifs puisque mettant en évidence une diminution du taux d'IgE sériques induite par l'exercice.

L'ensemble de ces résultats est donc encourageant et laisse entrevoir un effet bénéfique de l'exercice physique dans l'allergie alimentaire.

D'autre part, nous nous sommes appuyés sur les résultats mis en évidence dans des études analysant le lien entre les MICI et la pratique de l'exercice physique, car ce sont des pathologies touchant le même organe cible que l'allergie alimentaire et partageant une partie de sa physiopathologie, mettant en jeu les cellules du système immunitaire et le microbiote intestinal (dysbiose). Plusieurs études ont montré des résultats positifs de l'exercice physique dans les MICI, soit en diminuant le risque de développer la pathologie, soit en diminuant les symptômes et l'expression de marqueurs pro-inflammatoires, soit en favorisant l'expression de marqueurs anti-inflammatoires. Cela laisse imaginer que la pratique d'un exercice physique pourrait également être bénéfique dans les allergies alimentaires, qui sont basées sur le même principe de rupture de tolérance, en diminuant le risque de développement ou en atténuant les symptômes de l'allergie alimentaire.

Au final, au travers d'une vaste analyse de la littérature, nous avons recueilli un certain nombre de preuves concernant les liens ou relations existant entre les différents domaines nous intéressant, à savoir :

- L'existence d'un lien entre l'allergie alimentaire et les altérations du microbiote intestinal et du système immunitaire, ces 2 derniers éléments interagissant l'un avec l'autre.

- L'existence d'un lien entre l'exercice physique et le microbiote intestinal, notamment des effets positifs de l'exercice physique en cas d'altérations du microbiote intestinal
- L'existence d'un lien entre l'exercice physique et le système immunitaire, notamment des effets positifs de l'exercice physique en cas d'altérations du système immunitaire
- L'effet positif de l'exercice physique dans le cadre des allergies IgE-dépendantes (asthme, dermatite atopique, rhinite allergique)

Ce travail a permis de faire une synthèse de nombreuses données pré-cliniques (*in vitro* et animal) et cliniques, allant toutes dans le même sens et supportant notre hypothèse initiale. Mais des travaux regroupant l'ensemble des items - les allergies, l'exercice physique, le microbiote intestinal et le système immunitaire - seront à réaliser afin de vérifier l'impact de l'exercice physique sur l'allergie alimentaire au travers des modifications des deux derniers éléments.

Par ailleurs, il est intéressant de souligner que cette étude s'inscrivait dans un projet de recherche plus global avec l'idée sous-jacente de développer à moyen terme des études sur le site clermontois, idée renforcée par les nombreuses preuves retrouvées en faveur. En considérant toutes les données disponibles, en particulier le fait que les allergies alimentaires soient très fréquentes chez les enfants et que le microbiote intestinal soit plus « plastique » chez l'enfant, plusieurs études cliniques seraient intéressantes à réaliser sur des populations pédiatriques, afin de comparer d'une part, le développement d'allergies alimentaires chez des enfants sédentaires par rapport à des enfants pratiquant une activité physique, et d'autre part la fréquence de survenue des symptômes pour une allergie à un aliment donné chez un enfant initialement sédentaire qui pratiquerait par la suite de l'exercice physique.

Pour se faire, la pratique de l'exercice physique devrait logiquement être d'intensité modérée, de courte durée et pratiquée régulièrement sur le long-terme afin d'en pérenniser les effets car dans la majorité des études réalisées jusqu'à présent, les effets positifs de l'exercice physique étaient constatés à la suite de ce type de pratique.

Ainsi, une première étude pourrait être réalisée chez des enfants et adolescents, initialement non allergiques, et mesurer le taux de survenue d'allergies alimentaires en fonction de la pratique d'un exercice physique ou non. Dans ce cas, l'exercice physique interviendrait en prévention primaire. L'OMS conseille de manière générale chez les 5-17 ans

une activité physique d'intensité modérée à soutenue d'au moins 60 minutes par jour, qui englobe notamment le jeu, les sports, les déplacements, les tâches quotidiennes, les activités récréatives, l'éducation physique ou l'exercice planifié, dans le contexte familial, scolaire ou communautaire. En combinant les conseils de l'OMS et le type de pratique ayant fait ses preuves dans les études que nous avons recueillies dans ce travail, nous pourrions préconiser la mise en place d'une activité physique (plutôt de type sportif) au long cours, d'intensité modérée et de courte durée (entre 30 et 60 minutes), 3 à 5 fois par semaine, scolaire ou extra-scolaire.

Dans une seconde étude réalisée chez des enfants présentant une allergie alimentaire, en se basant sur les études antérieures, nous pourrions proposer la pratique d'une activité physique telle que le tennis de table, le basketball, la natation, d'une durée comprise entre 40 et 60 minutes, trois fois par semaine sur au moins 6 mois. Nous pourrions mesurer à différents temps de l'étude, le taux d'IgE et d'IgG4 totales et spécifiques, des marqueurs pro et anti-inflammatoires (IL-10), voire l'analyse régulière du microbiote fécal et l'intensité des symptômes par exemple. Dans ce type d'étude, l'activité physique ferait partie de la prise en charge thérapeutique, seule ou associée à un traitement tel que l'immunothérapie orale.

En cas d'étude, pour voir l'effet propre de la pratique d'un exercice physique sur l'allergie alimentaire au travers de modifications du microbiote et du système immunitaire, il faudrait dans le meilleur des cas prendre en compte les autres facteurs potentiellement confondants antérieurs et actuels tels que l'alimentation, la prise d'antibiotiques, les conditions d'accouchement et d'allaitement...

Enfin, l'allergie alimentaire est une pathologie sociétale, liée à de nombreux facteurs environnementaux de notre mode de vie, qui nécessiterait une prise en charge globale associant la pratique régulière d'un exercice physique à d'autres éléments essentiels comme une alimentation saine, un usage adapté et compris des antibiotiques, un allaitement maternel, un usage adapté des prébiotiques et probiotiques. Tous ces éléments, pris ensemble, pourraient amplifier de façon synergique les effets sur le système immunitaire et le microbiote, dans l'espoir d'une lutte plus efficace contre les allergies alimentaires (Figure 36).

Les médecins, en particulier les pédiatres ou les médecins généralistes, ont un rôle important à jouer dans cette prise en charge, en matière de prévention notamment, en encourageant la pratique régulière d'un exercice physique, en informant sur les bénéfices de l'allaitement maternel et en incitant les patientes à allaiter leurs enfants, en informant et en argumentant la nécessité d'avoir recours ou non aux antibiotiques, en donnant des conseils sur l'alimentation, y compris chez le nourrisson, en prescrivant les vitamines recommandées chez les enfants... A ce jour, la prescription de sport (activité physique adaptée) sur ordonnance existe mais reste limitée aux personnes souffrant d'affections de longue durée, dont ne font pas partie les allergies alimentaires. Pourtant, au vu des résultats recueillis dans ce travail, la prescription d'exercice physique pourrait être un élément important dans la prévention ou la prise en charge thérapeutique des allergies alimentaires, d'autant plus chez l'enfant. Les médecins sont donc restreints pour l'instant à prodiguer des conseils sur la pratique d'un exercice physique et à encourager la population à avoir une activité physique, ce qui est relativement compliqué en cette période d'épidémie.

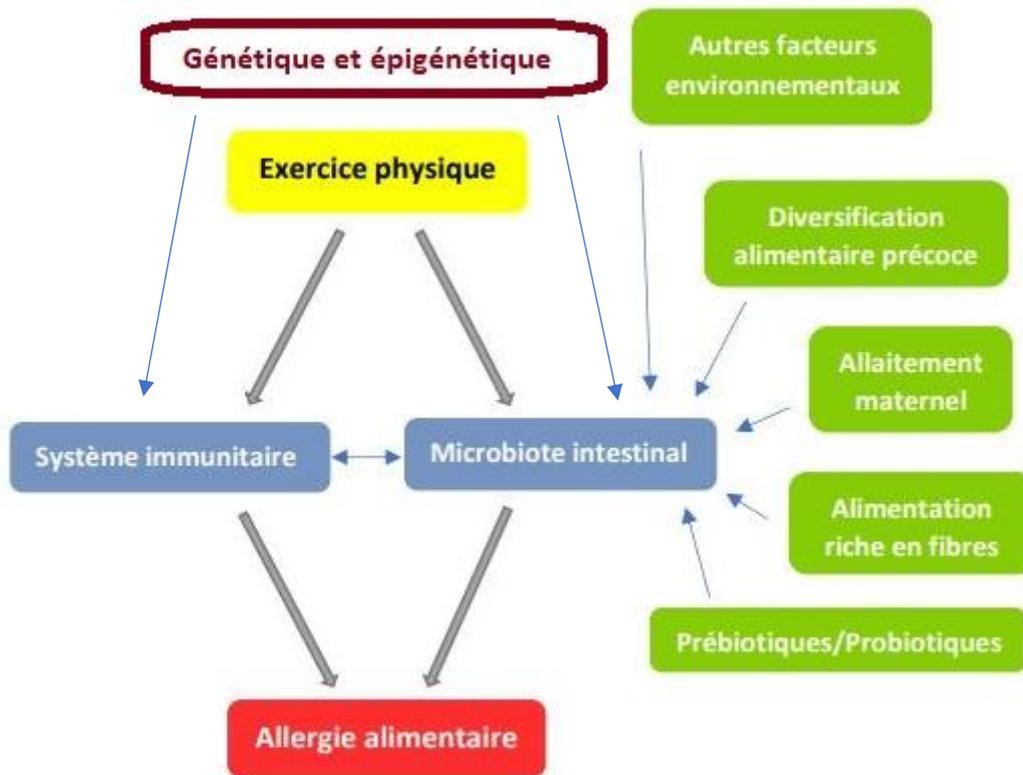


Figure 36 : Schéma regroupant les différents facteurs pouvant intervenir dans la lutte contre les allergies alimentaires

CONCLUSION

L'allergie alimentaire correspond à une réaction clinique anormale à un antigène alimentaire, normalement non pathogène chez un individu sain, médiée par des mécanismes immunologiques avec production d'IgE spécifiques. Les signes cliniques d'une réaction allergique alimentaire peuvent être potentiellement graves et conduire au choc anaphylactique avec risque de décès. De ce fait, l'allergie alimentaire est génératrice d'angoisse chez les patients allergiques et chez les parents d'enfants allergiques, et a un fort retentissement sur la qualité de vie des patients.

Par ailleurs, la prévalence de l'allergie alimentaire ne cesse d'augmenter depuis les trois dernières décennies, en particulier dans les pays industrialisés, pouvant toucher jusqu'à 10% de la population infantile et 10% des adultes dans certains pays. Elle est estimée entre 5 et 7% chez les enfants en France. Ceci a conduit l'OMS et l'EAACI à considérer l'allergie alimentaire comme un problème majeur de santé publique.

Devant cette augmentation croissante et rapide des allergies alimentaires, des questions demeurent concernant la ou les étiologies potentiellement impliquées, car les différentes hypothèses physiopathologiques considèrent toutes que la génétique ne peut pas être responsable à elle seule de cette croissance sur un nombre restreint d'années. Depuis une décennie, le rôle de nombreux éléments environnementaux liés au changement de mode de vie occidental a été étudié, à savoir le régime alimentaire riche en graisses et pauvre en fibres, l'exposition moindre aux microorganismes de l'environnement, l'urbanisation, le type d'allaitement, la diversification alimentaire..., ce qui a permis de mettre en évidence l'importance des modifications du microbiote intestinal et du système immunitaire dans le développement des allergies alimentaires. Néanmoins, de façon surprenante, un autre déterminant majeur du mode de vie occidental, connu également pour jouer sur ces deux facteurs, a été beaucoup moins étudié dans ce contexte, l'exercice physique que l'on peut opposer à la sédentarité.

À l'origine de ce travail, suite à l'intérêt de longue date de l'équipe d'Immuno-Allergologie clermontoise pour l'étude du microbiote intestinal et de la réponse immunitaire au cours des allergies alimentaires, nous avons posé l'hypothèse que la pratique régulière d'une activité physique, en tant que marqueur reconnu d'un mode de vie favorable pour la santé, devait être particulièrement bénéfique dans les allergies alimentaires, à la fois dans leur

prévention, afin d'éviter leur développement, et dans leur traitement afin d'en réduire les symptômes jusqu'à la guérison potentielle, notamment chez les enfants.

Ainsi, l'objectif de ce mémoire était de rechercher le maximum d'éléments permettant d'étayer cette hypothèse à travers une large revue de la littérature, ciblant en particulier les interactions réciproques entre chacun de nos principaux mots-clés, à savoir les allergies IgE-dépendantes, le système immunitaire, le microbiote intestinal et l'exercice physique, dans le but de faire ressortir au final la complexité du système et la convergence de tous les éléments en faveur d'un effet bénéfique et protecteur de la pratique d'une activité physique dans les allergies alimentaires.

Il est reconnu actuellement que l'allergie alimentaire correspond à une rupture de la tolérance orale induite par une perte de fonctions immunosuppressives des lymphocytes T régulateurs, conduisant secondairement à la production de lymphocytes Th2 et d'IgE spécifiques de l'antigène. Les mécanismes et facteurs conduisant à cette rupture de tolérance ne sont pas complètement élucidés et compris, mais l'on sait, au travers d'études variées, que le microbiote intestinal y joue un rôle important. Sa diversité qualitative et quantitative en fait un élément essentiel dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale et de l'induction d'un compartiment régulateur fonctionnel. Comme nous avons pu le voir, la formation du microbiote intestinal commence dès la vie *in utero* et se poursuit jusqu'à l'âge de trois ans environ pour ressembler à celui d'un adulte. Cette période des mille premiers jours est une période essentielle où les interactions synergiques entre le microbiote intestinal en formation et les cellules du système immunitaire orientent normalement le développement de ce dernier dans le sens d'une tolérance orale réduisant le risque de développer une allergie alimentaire. Des modifications du microbiote intestinal peuvent survenir lors de cette période, puis tout au long de la vie, après exposition à divers facteurs environnementaux, comme la prise de médicaments, des changements de l'alimentation, le stress mais aussi suite à la pratique d'une activité physique.

L'exercice physique favoriserait une plus grande diversité et une plus grande richesse du microbiote intestinal, exerçant donc des effets positifs à la fois sur les versants qualitatifs et quantitatifs, aidant à l'instauration d'un équilibre en faveur des bactéries « bénéfiques » par rapport aux bactéries potentiellement pathogènes pour l'organisme. Par exemple, le rôle de certaines bactéries, appartenant aux genres *Clostridium* (*F. prausnitzii*), *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus*, dans l'induction de lymphocytes T régulateurs et d'un milieu tolérogène riche

en cytokines anti-inflammatoires a été démontré. Or, ces bactéries « bénéfiques » ont été retrouvées dans les groupes « sportifs » d'études menées chez la souris, en particulier *F. prausnitzii*. Les acides gras à chaîne courte, issus de la fermentation de fibres alimentaires par des bactéries anaérobies du microbiote du côlon, favorisent également l'induction d'une tolérance en agissant de différentes façons sur les cellules du système immunitaire. L'effet positif des acides gras à chaîne courte, notamment du butyrate, semble être majoré par la pratique d'un exercice physique car la production de butyrate a été observée à la hausse chez des souris « sportives ». Ces différents exemples font donc bien apparaître que l'exercice physique module bénéfiquement le microbiote intestinal et ainsi, secondairement, le système immunitaire.

Par ailleurs, il a été confirmé par plusieurs études que la pratique d'un exercice physique agissait directement sur le système immunitaire en favorisant la production de différents marqueurs, dont des cytokines anti-inflammatoires, et de lymphocytes T régulateurs, générant un milieu tolérogène. Cette diminution de l'inflammation au niveau intestinal et systémique a été appuyée par la mise en évidence, lors de la pratique d'un exercice physique, d'une augmentation d'IL-10 et d'enzymes antioxydantes par exemple, ainsi que d'une diminution des cytokines pro-inflammatoires. Cet effet est d'autant plus marqué que l'exercice physique est d'intensité modérée, de courte durée, répété de façon régulière et poursuivi sur le long terme.

Dans la littérature, quelques articles ciblant les effets bénéfiques potentiels de la pratique régulière de l'exercice physique sur l'allergie IgE-dépendante (asthme, rhinite allergique et dermatite atopique) ont pu être identifiés, mais un seul article traitait du champ de l'allergie alimentaire, mettant en évidence une diminution du taux d'IgE chez des individus souffrant d'allergie alimentaire après un exercice d'intensité modérée et de courte durée, sans pour autant en avoir déterminé les raisons. Cet article est donc en accord avec l'hypothèse que nous avons émise. Néanmoins, compte tenu du faible effectif, ses résultats restent à confirmer. Ainsi, jusqu'à présent, en raison du faible niveau de preuve dans la littérature, l'existence d'une relation entre l'exercice physique et les allergies alimentaires n'a pas encore pu être établie avec certitude. Cependant, des études sont en cours sur l'effet de l'exercice physique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, pathologies intéressantes ici car partageant une partie de la physiopathologie de l'allergie alimentaire, mettant en jeu le microbiote intestinal et les cellules du système immunitaire du tube digestif.

Actuellement, les études réalisées laissent entrevoir un effet protecteur de l'exercice physique qui limiterait l'inflammation intestinale, les symptômes et le développement des MICI.

L'exercice physique, par ses multiples actions sur le microbiote intestinal et sur le système immunitaire, favorise l'induction d'un milieu tolérogène, diminue l'inflammation et participe au maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale. L'ensemble de ces résultats nous laisse donc supposer que la pratique d'un exercice physique pourrait réduire le risque de développer des allergies alimentaires, ainsi que la survenue de symptômes en cas d'allergie déclarée, en particulier chez l'enfant, et pourrait être utilisé comme un outil thérapeutique dans la prise en charge globale de l'allergie alimentaire, en association avec les autres traitements en développement comme les immunothérapies orales.

En conclusion, les résultats de la littérature semblent appuyer notre hypothèse initiale. Le faible niveau d'activité physique de la population pourrait participer à l'augmentation des allergies alimentaires. À l'inverse, la pratique régulière de l'exercice physique aurait le potentiel théorique pour impacter positivement les allergies alimentaires par l'intermédiaire de modifications multiples induites au niveau du microbiote intestinal et/ou du système immunitaire, sur le plan préventif et/ou thérapeutique. Ce projet avait pour but de colliger un maximum de preuves de concept précliniques pour supporter notre hypothèse de travail. Néanmoins, il s'inscrit dans un projet de recherche plus global. Des études chez l'animal et chez l'Homme seront indispensables par la suite, afin de confirmer l'ensemble de ces éléments et d'en comprendre précisément les mécanismes. À moyen terme, une étude clinique pourrait notamment être réalisée au CHU de Clermont-Ferrand chez des enfants allergiques suivis au long cours dans le service de Pédiatrie afin de comparer l'évolution des allergies alimentaires entre un groupe pratiquant une activité physique régulière et un groupe sédentaire.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,

Pierre CLAVELOU

Le Président du Jury

Bertrand EVRARD

BIBLIOGRAPHIE

1. Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 avr 2020;2020(521):20-31.
2. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue): Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 mars 2004;44(2):218-30.
3. Mordacq C. Devant quels symptômes rechercher une allergie alimentaire? *Archives de Pédiatrie*. 1 mai 2015;22(5, Supplement 1):120-1.
4. Seth D, Poowutikul P, Pansare M, Kamat D. Food Allergy: A Review. *Pediatr Ann*. 1 janv 2020;49(1):e50-8.
5. Iweala OI, Nagler CR. The Microbiome and Food Allergy. *Annu Rev Immunol*. 26 avr 2019;37:377-403.
6. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. mars 2011;22(2):155-60.
7. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 04 2018;4:17098.
8. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 4 janv 2019;2(1):e185630.
9. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 janv 2018;141(1):41-58.
10. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2005;115(1):3-12; quiz 13.
11. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. oct 2017;66(4):515-22.
12. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Govere G, Vinuesa CG, Mebius RE, et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep*. 21 2016;15(12):2809-24.
13. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev [Internet]*. 8 nov 2017 [cité 25 févr 2021];81(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>

14. Cook MD, Allen JM, Pence BD, Wallig MA, Gaskins HR, White BA, et al. Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunol Cell Biol.* févr 2016;94(2):158-63.
15. Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, Ushida K, Chiji H, Matsubara N, et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci Biotechnol Biochem.* févr 2008;72(2):572-6.
16. Campbell SC, Wisniewski PJ, Noji M, McGuinness LR, Häggblom MM, Lightfoot SA, et al. The Effect of Diet and Exercise on Intestinal Integrity and Microbial Diversity in Mice. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150502.
17. Scheffer D da L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 1 oct 2020;1866(10):165823.
18. Hoffman-Goetz L, Pervaiz N, Packer N, Guan J. Freewheel training decreases pro- and increases anti-inflammatory cytokine expression in mouse intestinal lymphocytes. *Brain Behav Immun.* oct 2010;24(7):1105-15.
19. Packer N, Hoffman-Goetz L. Exercise training reduces inflammatory mediators in the intestinal tract of healthy older adult mice. *Can J Aging.* juin 2012;31(2):161-71.
20. Woods JA. Physical activity, exercise, and immune function. *Brain Behav Immun.* sept 2005;19(5):369-70.
21. Matricon J. Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris).* 1 avr 2010;26(4):405-10.
22. Netgen. Anaphylaxie alimentaire à l'effort : un diagnostic par étapes [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-557/Anaphylaxie-alimentaire-a-l-effort-un-diagnostic-par-etapes>
23. De la réponse immunitaire au principe de la vaccination — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/logiciels/e-librairie/immunité-et-vaccination/immunité-et-vaccination>
24. Brolinson PG, Elliott D. Exercise and the immune system. *Clin Sports Med.* juill 2007;26(3):311-9.
25. Spiering MJ. Primer on the Immune System. *Alcohol Res.* 2015;37(2):171-5.
26. Justiz Vaillant AA, Modi P, Jan A. Atopy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542187/>
27. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci.* 21 févr 2020;21(4).

28. Nance CL, Deniskin R, Diaz VC, Paul M, Anvari S, Anagnostou A. The Role of the Microbiome in Food Allergy: A Review. *Children (Basel)*. 26 mai 2020;7(6).
29. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2011;127(3):594-602.
30. Geiselhart S, Hoffmann-Sommergruber K, Bublin M. Tree nut allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:71-81.
31. Patel R, Koterba AP. Peanut Allergy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538526/>
32. Wémeau J-L. Chapitre 46 - Allergie alimentaire. In: Wémeau J-L, éditeur. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 18 avr 2021]. p. 451-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294715846000465>
33. Weinberger T, Sicherer S. Current perspectives on tree nut allergy: a review. *J Asthma Allergy*. 2018;11:41-51.
34. Calamelli E, Trozzo A, Di Blasi E, Serra L, Bottau P. Hazelnut Allergy. *Medicina (Kaunas)*. 14 janv 2021;57(1).
35. Ochfeld EN, Pongracic JA. Food allergy: Diagnosis and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 01 2019;40(6):446-9.
36. Iweala OI, Choudhary SK, Commins SP. Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep*. 5 avr 2018;20(5):17.
37. Wang J. 46 - Oral Allergy Syndrome. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA, éditeurs. *Pediatric Allergy: Principles and Practice (Third Edition)* [Internet]. London: Elsevier; 2016 [cité 4 mai 2021]. p. 409-413.e2. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032329875900046X>
38. Morin S. Influence de la présence et de la composition du microbiote intestinal sur le développement et la prévention des allergies alimentaires [Thèse]. Paris Descartes; 2012.
39. Chong KW, Ruiz-Garcia M, Patel N, Boyle RJ, Turner PJ. Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(5):473-8.
40. Muraro A, Alonzi C. Chapter 7 - Pollen–Food Syndrome. In: James JM, Burks W, Eigenmann P, éditeurs. *Food Allergy* [Internet]. Edinburgh: W.B. Saunders; 2012 [cité 4 mai 2021]. p. 83-98. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437719925000077>
41. Allergie et intolérance alimentaire chez l'adulte [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/allergie-et-intolerance-alimentaire-chez-ladulte/>

42. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2008;122(5):984-91.
43. Bidat E, Benoist G. Allergie et premiers pas dans l'alimentation : influence des régimes spécifiques (riche en poissons, évictions). *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2019;59(3):130-2.
44. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. févr 2017;47(2):236-44.
45. McKenzie C, Tan J, Macia L, Mackay CR. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunol Rev*. juill 2017;278(1):277-95.
46. Shu S-A, Yuen AWT, Woo E, Chu K-H, Kwan H-S, Yang G-X, et al. Microbiota and Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. août 2019;57(1):83-97.
47. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, Alkotob SS, Chan S, Bahnson HT, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy*. sept 2020;75(9):2185-205.
48. Adel-Patient K. Épigénétique et allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2015;55(3):121-2.
49. Worbs T, Bode U, Yan S, Hoffmann MW, Hintzen G, Bernhardt G, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med*. 20 mars 2006;203(3):519-27.
50. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. oct 2018;55(2):107-17.
51. Knoop KA, Miller MJ, Newberry RD. Transepithelial antigen delivery in the small intestine: different paths, different outcomes. *Curr Opin Gastroenterol*. mars 2013;29(2):112-8.
52. Rescigno M. Intestinal microbiota and its effects on the immune system. *Cell Microbiol*. juill 2014;16(7):1004-13.
53. Mazzini E, Massimiliano L, Penna G, Rescigno M. Oral tolerance can be established via gap junction transfer of fed antigens from CX3CR1⁺ macrophages to CD103⁺ dendritic cells. *Immunity*. 20 févr 2014;40(2):248-61.
54. Sun T, Nguyen A, Gommerman JL. Dendritic Cell Subsets in Intestinal Immunity and Inflammation. *J Immunol*. 1 mars 2020;204(5):1075-83.
55. Hinterleitner R, Jabri B. A dendritic cell subset designed for oral tolerance. *Nature Immunology*. mai 2016;17(5):474-6.

56. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* mai 2016;16(5):295-309.
57. Noval Rivas M, Chatila TA. Regulatory T cells in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):639-52.
58. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(12):751-65.
59. Wawrzyniak M, O'Mahony L, Akdis M. Role of Regulatory Cells in Oral Tolerance. *Allergy Asthma Immunol Res.* mars 2017;9(2):107-15.
60. Sarrabayrouse G, Bossard C, Chauvin J-M, Jarry A, Meurette G, Quévrain E, et al. CD4CD8 α lymphocytes, a novel human regulatory T cell subset induced by colonic bacteria and deficient in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS Biol.* avr 2014;12(4):e1001833.
61. Vignali DAA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol.* juill 2008;8(7):523-32.
62. Karlsson MR, Johansen F-E, Kahu H, Macpherson A, Brandtzaeg P. Hypersensitivity and oral tolerance in the absence of a secretory immune system. *Allergy.* mai 2010;65(5):561-70.
63. Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* août 2004;114(2):377-82.
64. Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Immunol.* 1 oct 2005;175(7):4180-3.
65. Gri G, Piconese S, Frossi B, Manfroi V, Merluzzi S, Tripodo C, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 14 nov 2008;29(5):771-81.
66. Chu DK, Llop-Guevara A, Walker TD, Flader K, Goncharova S, Boudreau JE, et al. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2013;131(1):187-200.e1-8.
67. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, Charbonnier L-M, Georgiev P, Oettgen HC, et al. Regulatory T cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity.* 17 mars 2015;42(3):512-23.
68. Ticinesi A, Lauretani F, Tana C, Nouvenne A, Ridolo E, Meschi T. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: implications for the gut-muscle axis hypothesis. *Exerc Immunol Rev.* 2019;25:84-95.
69. Monda V, Villano I, Messina A, Valenzano A, Esposito T, Moscatelli F, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3831972.

70. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(6):418-23.
71. Lay C. *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* biovar. *diacetylactis* UL719 et la nisine : une nouvelle approche dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*. undefined [Internet]. 2015 [cité 18 mars 2021]; Disponible sur: /paper/Lactococcus-lactis-ssp.-lactis-biovar.-UL719-et-la-Lay/ed1ef761da4e959da2d70c06457c7c2e1464644c
72. Codella R, Luzi L, Terruzzi I. Exercise has the guts: How physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases. *Dig Liver Dis*. avr 2018;50(4):331-41.
73. Cheng J, Palva AM, de Vos WM, Satokari R. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;358:323-46.
74. Kolopp-Sarda M-N. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 juill 2016;2016(484):39-47.
75. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. août 2014;32(8):834-41.
76. Bermon S, Petriz B, Kajénienè A, Prestes J, Castell L, Franco OL. The microbiota: an exercise immunology perspective. *Exerc Immunol Rev*. 2015;21:70-9.
77. Donati Zeppa S, Agostini D, Gervasi M, Annibalini G, Amatori S, Ferrini F, et al. Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota. *Nutrients*. 20 déc 2019;12(1).
78. de Vos WM, de Vos EAJ. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev*. août 2012;70 Suppl 1:S45-56.
79. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. mars 2015;45(3):632-43.
80. Fieten KB, Totté 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(1-2):77-84.
81. Inoue R, Sawai T, Sawai C, Nakatani M, Romero-Pérez GA, Ozeki M, et al. A preliminary study of gut dysbiosis in children with food allergy. *Biosci Biotechnol Biochem*. déc 2017;81(12):2396-9.
82. Feehley T, Plunkett CH, Bao R, Choi Hong SM, Cullen E, Belda-Ferre P, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nat Med*. mars 2019;25(3):448-53.
83. Abdel-Gadir A, Stephen-Victor E, Gerber GK, Noval Rivas M, Wang S, Harb H, et al. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/ROR γ t pathway to suppress food allergy. *Nat Med*. juill 2019;25(7):1164-74.

84. Chua H-H, Chou H-C, Tung Y-L, Chiang B-L, Liao C-C, Liu H-H, et al. Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of *Ruminococcus gnavus* Associates With Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology*. janv 2018;154(1):154-67.
85. Tsaouri S, Priftis KN, Chaliasos N, Siamopoulou A. Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. févr 2014;42(1):69-77.
86. Plunkett CH, Nagler CR. The Influence of the Microbiome on Allergic Sensitization to Food. *J Immunol*. 15 2017;198(2):581-9.
87. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol*. août 2019;17(8):497-511.
88. Nagano Y, Itoh K, Honda K. The induction of Treg cells by gut-indigenous *Clostridium*. *Curr Opin Immunol*. août 2012;24(4):392-7.
89. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 21 janv 2011;331(6015):337-41.
90. Tanoue T, Honda K. Induction of Treg cells in the mouse colonic mucosa: a central mechanism to maintain host-microbiota homeostasis. *Semin Immunol*. févr 2012;24(1):50-7.
91. Kayama H, Takeda K. Polysaccharide A of *Bacteroides fragilis*: actions on dendritic cells and T cells. *Mol Cell*. 24 avr 2014;54(2):206-7.
92. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*. 20 mai 2011;332(6032):974-7.
93. Mehta M, Ahmed S, Dryden G. Immunopathophysiology of inflammatory bowel disease: how genetics link barrier dysfunction and innate immunity to inflammation. *Innate Immun*. août 2017;23(6):497-505.
94. N S, A G, S S, E B, R P, H S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis [Internet]. Vol. 40, *Immunity*. *Immunity*; 2014 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412617/>
95. Macia L, Thorburn AN, Binge LC, Marino E, Rogers KE, Maslowski KM, et al. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol Rev*. janv 2012;245(1):164-76.
96. Pv C, L H, S O, R M. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition [Internet]. Vol. 111, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2014 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390544/>

97. Frosali S, Pagliari D, Gambassi G, Landolfi R, Pandolfi F, Cianci R. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *J Immunol Res* [Internet]. 2015 [cité 6 avr 2021];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4452102/>
98. Bashir MEH, Louie S, Shi HN, Nagler-Anderson C. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy. *J Immunol*. 1 juin 2004;172(11):6978-87.
99. Stephen-Victor E, Chatila TA. Regulation of oral immune tolerance by the microbiome in food allergy. *Curr Opin Immunol*. 2019;60:141-7.
100. Wang S, Charbonnier L-M, Rivas MN, Georgiev P, Li N, Gerber G, et al. MyD88 Adaptor-Dependent Microbial Sensing by Regulatory T cells Promotes Mucosal Tolerance and Enforces Commensalism. *Immunity*. 18 août 2015;43(2):289-303.
101. Di Costanzo M, Carucci L, Berni Canani R, Biasucci G. Gut Microbiome Modulation for Preventing and Treating Pediatric Food Allergies. *Int J Mol Sci*. 25 juill 2020;21(15).
102. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, Kim BS, Kobuley D, Kubo M, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med*. 25 mars 2012;18(4):538-46.
103. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):11-9.
104. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 sept 2014;111(36):13145-50.
105. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmun Rev*. janv 2018;17(1):53-72.
106. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci*. mai 2019;8(3):201-17.
107. Carré F. Immunité et sport. *La Presse Médicale Formation*. 1 nov 2020;1(5):487-95.
108. Krüger K, Mooren F-C, Pilat C. The Immunomodulatory Effects of Physical Activity. *Curr Pharm Des*. 2016;22(24):3730-48.
109. [guide_aps_annexes.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_annexes.pdf) [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_annexes.pdf
110. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:355-80.

111. Minuzzi LG, Rama L, Bishop NC, Rosado F, Martinho A, Paiva A, et al. Lifelong training improves anti-inflammatory environment and maintains the number of regulatory T cells in masters athletes. *Eur J Appl Physiol.* juin 2017;117(6):1131-40.
112. Lowder T, Dugger K, Deshane J, Estell K, Schwiebert LM. Repeated bouts of aerobic exercise enhance regulatory T cell responses in a murine asthma model. *Brain Behav Immun.* janv 2010;24(1):153-9.
113. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol.* 1 mai 2017;122(5):1077-87.
114. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* août 2007;103(2):693-9.
115. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev.* 2010;16:105-18.
116. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, Krüger K, Nieman DC, Pyne DB, et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev.* 2020;26:8-22.
117. Hoffman-Goetz L, Pervaiz N, Guan J. Voluntary exercise training in mice increases the expression of antioxidant enzymes and decreases the expression of TNF-alpha in intestinal lymphocytes. *Brain Behav Immun.* mai 2009;23(4):498-506.
118. Zarneshan A, Gholamnejad M. Moderate Aerobic Exercise Enhances the Th1/Th2 Ratio in Women with Asthma. *Tanaffos.* mars 2019;18(3):230-7.
119. de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* sept 2009;12(5):533-8.
120. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One.* 2014;9(3):e92193.
121. Choi JJ, Eum SY, Rampersaud E, Daunert S, Abreu MT, Toborek M. Exercise Attenuates PCB-Induced Changes in the Mouse Gut Microbiome. *Environ Health Perspect.* juin 2013;121(6):725-30.
122. Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, González-Soltero R, Pérez M, Montalvo-Lominchar MG, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171352.
123. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* déc 2014;63(12):1913-20.

124. Šket R, Debevec T, Kublik S, Schloter M, Schoeller A, Murovec B, et al. Intestinal Metagenomes and Metabolomes in Healthy Young Males: Inactivity and Hypoxia Generated Negative Physiological Symptoms Precede Microbial Dysbiosis. *Front Physiol.* 2018;9:198.
125. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(4):747-57.
126. Mika A, Van Treuren W, González A, Herrera JJ, Knight R, Fleshner M. Exercise is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125889.
127. Santos APD, Strassburger MJ, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Strassburger SZ. Effect of physical activity on asthma control in schoolchildren. *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eAO4936.
128. Lu KD, Forno E. Exercise and lifestyle changes in pediatric asthma. *Curr Opin Pulm Med.* janv 2020;26(1):103-11.
129. Silva D, Moreira A. The role of sports and exercise in allergic disease: drawbacks and benefits. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(9):993-1003.
130. de Araújo CC, Marques PS, Silva JD, Samary CS, da Silva AL, Henriques I, et al. Regular and moderate aerobic training before allergic asthma induction reduces lung inflammation and remodeling. *Scand J Med Sci Sports.* nov 2016;26(11):1360-72.
131. Eijkemans M, Mommers M, Draaisma JMT, Thijs C, Prins MH. Physical activity and asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e50775.
132. Silva RA, Vieira RP, Duarte ACS, Lopes FDTQS, Perini A, Mauad T, et al. Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model. *Eur Respir J.* mai 2010;35(5):994-1002.
133. Silva RA, Almeida FM, Olivo CR, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Carvalho CRF. Exercise reverses OVA-induced inhibition of glucocorticoid receptor and increases anti-inflammatory cytokines in asthma. *Scand J Med Sci Sports.* janv 2016;26(1):82-92.
134. Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J.* déc 2008;32(6):1570-5.
135. Fanelli A, Cabral ALB, Neder JA, Martins MA, Carvalho CRF. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc.* sept 2007;39(9):1474-80.
136. Fu H, Yu P. [The effect of aerobic exercise on serum IL-4 and TNF-alpha of patients with allergic rhinitis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* déc 2013;27(23):1321-3.
137. Kong S, Koo J, Lim SK. Associations between Stress and Physical Activity in Korean Adolescents with Atopic Dermatitis Based on the 2018-2019 Korea Youth Risk Behavior Web-Based Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 5 nov 2020;17(21).

138. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2450605.
139. Kim J. Low-intensity tower climbing resistance exercise reduces experimentally induced atopic dermatitis in mice. *J Exerc Rehabil.* août 2019;15(4):518-25.
140. Son WK, Yoon W, Kim S, Byeon JH, Lee JS, Kim D, et al. Can moderate-intensity aerobic exercise ameliorate atopic dermatitis? *Exp Dermatol.* août 2020;29(8):699-702.
141. Drucker AM, Li W-Q, Lin L, Cho E, Li T, Camargo CA, et al. Atopic dermatitis (eczema) in US female nurses: lifestyle risk factors and atopic comorbidities. *Br J Dermatol.* juin 2016;174(6):1395-7.
142. Aldred S, Love JA, Tonks LA, Stephens E, Jones DS, Blannin AK. The effect of steady state exercise on circulating human IgE and IgG in young healthy volunteers with known allergy. *J Sci Med Sport.* janv 2010;13(1):16-9.
143. Bilski J, Mazur-Bialy A, Brzozowski B, Magierowski M, Zahradnik-Bilska J, Wójcik D, et al. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Rep.* août 2016;68(4):827-36.
144. Hugot J-P, Viala J. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. :8.
145. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* janv 2019;94(1):155-65.
146. Zhao J, Lu Q, Liu Y, Shi Z, Hu L, Zeng Z, et al. Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies. *J Immunol Res.* 2021;2021:8816041.
147. Kmiec Z, Cyman M, Ślebioda TJ. Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. *Advances in Medical Sciences.* 1 mars 2017;62(1):1-16.
148. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut.* sept 1990;31(9):1037-40.
149. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ.* 14 nov 2013;347:f6633.
150. Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, Hellers G, Ahlbom A. Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol.* avr 1993;22(2):268-72.
151. Hlavaty T, Toth J, Koller T, Krajcovicova A, Oravcova S, Zelinkova Z, et al. Smoking, breastfeeding, physical inactivity, contact with animals, and size of the family influence the risk

- of inflammatory bowel disease: A Slovak case-control study. *United European Gastroenterol J.* avr 2013;1(2):109-19.
152. Cook MD, Martin SA, Williams C, Whitlock K, Wallig MA, Pence BD, et al. Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis. *Brain Behav Immun.* oct 2013;33:46-56.
153. Szalai Z, Szász A, Nagy I, Puskás LG, Kupai K, Király A, et al. Anti-Inflammatory Effect of Recreational Exercise in TNBS-Induced Colitis in Rats: Role of NOS/HO/MPO System. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2014 [cité 2 mai 2021];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941240/>
154. Bilski J, Mazur-Bialy AI, Brzozowski B, Magierowski M, Jasnos K, Krzysiek-Maczka G, et al. Moderate exercise training attenuates the severity of experimental rodent colitis: the importance of crosstalk between adipose tissue and skeletal muscles. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:605071.
155. Ng V, Millard W, Lebrun C, Howard J. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Clin J Sport Med.* sept 2007;17(5):384-8.
156. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise Decreases Risk of Future Active Disease in Inflammatory Bowel Disease Patients in Remission. *Inflamm Bowel Dis.* mai 2015;21(5):1063-71.
157. D'Incà R, Varnier M, Mestriner C, Martines D, D'Odorico A, Sturniolo GC. Effect of moderate exercise on Crohn's disease patients in remission. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* avr 1999;31(3):205-10.
158. Ploeger H, Obeid J, Nguyen T, Takken T, Issenman R, de Greef M, et al. Exercise and inflammation in pediatric Crohn's disease. *Int J Sports Med.* août 2012;33(8):671-9.
159. Bilski J, Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Sliwowski Z, Brzozowski T. The role of physical exercise in inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:429031.

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTÉ et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAITRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Effet de l'exercice physique sur les allergies alimentaires à travers les modifications du microbiote intestinal et du système immunitaire

Résumé :

- Contexte : L'allergie alimentaire, dont la prévalence est en forte augmentation depuis trois décennies, est actuellement considérée comme un problème majeur de santé publique. De nombreuses études s'intéressent aux allergies alimentaires afin de comprendre les raisons de cette accélération soudaine, au travers notamment des modifications du microbiote intestinal et du système immunitaire induites par les changements du mode de vie occidental. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a porté spécifiquement sur le rôle de l'exercice physique dans ce contexte.

- Objectif : Nous avons émis l'hypothèse que la pratique régulière de l'exercice physique pouvait être bénéfique dans les allergies alimentaires par interaction avec le microbiote intestinal et le système immunitaire, induisant un microenvironnement tolérogène.

- Méthode : Nous avons effectué une large analyse de la littérature, dans le but de recueillir un maximum de preuves ciblant les interactions complexes et multiples entre les allergies IgE-dépendantes, le microbiote intestinal, le système immunitaire et l'exercice physique afin de supporter notre hypothèse initiale.

- Résultats : L'allergie alimentaire correspond à une réaction d'hypersensibilité déclenchée par un mécanisme immunologique avec production de lymphocytes de type Th2 et d'IgE spécifiques. Ceci est en fait consécutif à une rupture de tolérance orale avec défaut d'induction de lymphocytes T régulateurs. Il a été mis en évidence que le microbiote intestinal joue un rôle important dans ces phénomènes, entre autres, par l'action de nombreuses bactéries telles que *F. prausnitzii*, ou des genres *Bacteroides* ou *Lactobacillus*. Un déséquilibre du microbiote intestinal, ou dysbiose, favorisé par différents facteurs, peut perturber les réponses immunitaires et est observé dans diverses pathologies, dont les allergies alimentaires. Or l'exercice physique engendre des modifications du microbiote intestinal et du système immunitaire. Il favorise la diversité et la richesse microbiennes, dans le sens d'une majoration des bactéries « bénéfiques » pour l'hôte et induit ainsi la production de butyrate, intervenant secondairement dans l'induction de tolérance. De plus, la pratique d'un exercice physique régulier, d'intensité modérée et de courte durée contribue également, de façon directe, à la formation d'un milieu tolérogène avec production de lymphocytes T régulateurs, de cytokines (IL-6, IL-10) et autres marqueurs anti-inflammatoires. Le bénéfice de la pratique d'un exercice physique commence à être mis en avant dans les allergies IgE-dépendantes comme l'asthme, la rhinite allergique ou la dermatite atopique. Mais à ce jour, une seule étude a porté sur les allergies alimentaires mettant en évidence une diminution du taux d'IgE chez les sujets allergiques pratiquant un exercice physique. Des preuves apparaissent également sur le bienfait de l'exercice physique dans les MICI, pathologies partageant une partie de la physiopathologie de l'allergie alimentaire, sur lesquelles nous nous appuyés.

- Conclusion : L'ensemble des résultats semble donc plaider en faveur de notre hypothèse initiale. La pratique régulière d'un exercice physique serait théoriquement un facteur bénéfique sur le plan préventif et/ou thérapeutique dans les allergies alimentaires par l'intermédiaire de modifications du microbiote intestinal et/ou du système immunitaire. Ce travail de recueil de ces données précliniques a été réalisé dans la perspective de mener une étude clinique à moyen terme afin de comparer l'évolution des allergies alimentaires chez des enfants sédentaires et pratiquant une activité physique. Mais d'autres études chez l'Homme et chez l'animal seront nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots clés : Allergie alimentaire - Exercice physique - Microbiote intestinal - Système immunitaire