



HAL
open science

La prise en charge de l'allergie, perspective d'une nouvelle approche : les probiotiques

Claire Lahaye

► **To cite this version:**

Claire Lahaye. La prise en charge de l'allergie, perspective d'une nouvelle approche : les probiotiques. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04207025

HAL Id: dumas-04207025

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04207025v1>

Submitted on 14 Sep 2023

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.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

La prise en charge de l'allergie, perspective d'une nouvelle approche : les probiotiques

**Présentée par
Claire LAHAYE**

**Soutenu publiquement le 13 décembre 2022
devant le jury composé de**

M. Jean-Christophe GIARD	Grade / Fonction / Statut / Lieu d'exercice	Président du jury
Mme Virginie SEGONZAC	Grade / Fonction / Statut / Lieu d'exercice	Directeur de thèse
Mme Céline LEROUX	Grade / Fonction / Statut / Lieu d'exercice	Examineur

Thèse dirigée par Virginie SEGONZAC

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs
Professeur MALZERT-FREON Aurélie
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
BRIERE Joséphine	Biostatistique
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de thèse, Madame Virginie Segonzac, d'avoir accepté de diriger ce projet et de m'avoir guidée dans mon travail.

Je voudrais remercier Monsieur Jean-Christophe Giard pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury.

Je remercie Madame Céline Leroux d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je la remercie également, ainsi que toute l'équipe de la pharmacie Fontainoise, pour leur accueil et leur bienveillance au cours de mon stage de fin d'étude et pour ma première expérience professionnelle.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui sont intervenues dans la relecture de cette thèse. Je pense tout particulièrement à Julie, merci pour ton soutien et tes conseils ainsi que pour tous les moments que nous avons partagés ensemble depuis notre rencontre sur les bancs de la fac.

Mes derniers remerciements vont à mes parents, qui ont tout fait pour m'aider durant mes études et soutenus dans tout ce que j'ai entrepris.

Sommaire

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	5
LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	10
INTRODUCTION.....	13
I. L'ALLERGIE : UN DEREGLEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE	14
1. GENERALITES	14
1.1. <i>Définition</i>	14
1.2. <i>Epidémiologie</i>	16
1.3. <i>Facteurs déclencheurs</i>	17
1.4. <i>Les allergènes</i>	18
2. MECANISME DE L'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE IGE DEPENDANTE.....	19
2.1. <i>Phase de sensibilisation</i>	19
2.2. <i>Phase effectrice ou réaction allergique</i>	22
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	24
3.1. <i>Rhinite allergique</i>	24
3.2. <i>Conjonctivite allergique</i>	26
3.3. <i>Asthme allergique</i>	27
3.4. <i>Urticaire de contact</i>	29
3.5. <i>Dermatite atopique</i>	30
3.6. <i>Allergies alimentaires</i>	32
4. DIAGNOSTIC	34
4.1. <i>L'interrogatoire</i>	34
4.2. <i>Les tests cutanés</i>	35
4.2.1. Les Prick-tests :	35
4.2.2. Autres tests.....	37
4.2.2.1. Patches tests ou tests épicutanés	37
4.2.2.2. Les intradermoréactions (IDR)	37
4.3. <i>Les tests biologiques</i>	38
4.3.1. Dosage des IgE spécifiques	38
4.4. <i>Tests de provocation ou de réintroduction</i>	39
5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES ALLERGIES	40
5.1. <i>Eviction des allergènes</i>	40

5.2.	<i>Traitements pharmacologiques</i>	40
5.2.1.	Les antihistaminiques	40
5.2.2.	Les corticoïdes	43
5.2.3.	Les antileucotriènes.....	47
5.2.4.	Les cromones.....	47
5.2.5.	Stratégie globale de prise en charge par type d'allergie : Tableau 8.....	49
5.3.	<i>Désensibilisation ou Immunothérapie Allergénique (ITA)</i>	50
II.	PERSPECTIVE D'UNE NOUVELLE APPROCHE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DE LA PRISE EN CHARGE DE	
	L'ALLERGIE : PLACE DES PROBIOTIQUES ?	52
1.	QU'EST-CE QUE LE MICROBIOTE ?	52
1.1.	<i>Définition</i>	52
1.2.	<i>Composition</i>	52
1.3.	<i>Facteurs influençant la composition du microbiote</i>	55
1.3.1.	Variations entre individus.....	56
1.3.2.	Evolution au cours de la vie	57
1.3.2.1.	De la naissance au trois premières années de vie (39)	57
1.3.2.2.	De l'adulte à la personne âgée (39).....	58
1.4.	<i>Fonctions</i>	60
1.4.1.	Fonctions métaboliques	60
1.4.2.	Effets de protection et barrière	60
1.4.3.	Fonctions immunitaires	61
1.5.	<i>La dysbiose (48) (50)</i>	63
2.	LES PROBIOTIQUES	64
2.1.	<i>Définitions</i>	64
2.2.	<i>Caractéristiques des souches</i>	65
2.2.1.	Identification	66
2.2.2.	Résistance aux stress physiologiques	67
2.2.3.	Innocuité.....	67
2.3.	<i>Réglementation</i>	68
2.3.1.	Mise sur le marché en France.....	68
2.3.2.	Les allégations	69
2.3.3.	Etiquetage.....	69
2.4.	<i>Mécanisme d'action</i>	71
2.5.	<i>Utilisation courante des probiotiques</i>	73
2.6.	<i>Les probiotiques de nouvelle génération ?</i>	73
3.	IMPACT DU MICROBIOTE ET DES PROBIOTIQUES SUR L'ALLERGIE.....	76
3.1.	<i>Données de la littérature</i>	76
3.1.1.	Relation entre dysbiose et allergie	76
3.1.2.	Les probiotiques dans le traitement de l'allergie	78
3.1.2.1.	Allergies alimentaires.....	78
3.1.2.2.	Dermatite/ eczéma atopique	80
3.1.2.3.	Rhinite allergique	82

3.1.3.	Les probiotiques dans la prévention de l'allergie	83
3.1.4.	Discussion	86
3.2.	<i>Conseils pour la pratique à l'officine : comment intégrer les probiotiques dans la prise en charge de nos patients allergiques ?</i>	87
3.2.1.	Principales références disponibles à l'officine	87
3.2.1.1.	Laboratoire Pileje (94)	87
3.2.1.2.	Laboratoire Nutergia (96)	89
3.2.1.3.	Laboratoire Mayoly Consumer Healthcare	90
3.2.2.	Cas de comptoir	91
3.2.2.1.	CAS 1	91
3.2.2.2.	CAS 2	92
3.2.3.	CAS 3	93
	CONCLUSION	94
	BIBLIOGRAPHIE	95

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AESA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation

APSI : Allergènes Préparés Spécialement pour des Individus

ARIA : *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*

ARN : Acides Ribonucléiques

BCR : *Receptor cell B*

CMH : Complexe Majeur d'histocompatibilité

CRN : *Council for Responsible Nutrition*

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EAACI : Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique

ESPS : Enquête Santé et Protection Sociale

FAO : *Food and Agriculture Organization*

FDA : *Food Drug Administration*

GINA : *the Global Initiative for Asthma*

GRAS : *Generally Recognized As Safe*

APLV : Allergie aux Protéines de Lait de Vache

IDR : Intradermoréaction

IFOP : Institut Français de l'Opinion Publique

IgE : Immunoglobuline de type E

IgG : Immunoglobuline de type G

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IPA : *International Probiotics Association*

ISSAP : *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*

ITA : Immunothérapie Allergénique

LGG : *Lactobacillus rhamnosus GG*
Lymphocytes Treg : Lymphocyte T régulateur
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
QPS : *Qualified Presumption of Safety*
PAMPs : *Pathogens Associated Molecular Pattern*
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
PNG : Probiotiques de Nouvelles Générations
PRRs : *Pattern Recognition Receptor*
RA : Rhinite Allergique
SCORAD : *SCORing Atopic Dermatis*
SFB : Bactéries Segmentées Filamenteuses
TCR : *Receptor cell T*
TLRs : *Toll like Receptor*
WGO : *World Gastroenterology Organisation*

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1: Classification des hypersensibilités selon l'EAACI (2004) (1)	15
Figure 2: Phase de sensibilisation du mécanisme de l'allergie IgE dépendante (11)	21
Figure 3: Phase effectrice de l'allergie IgE dépendante (11)	23
Figure 4: Classification de la rhinite allergique selon l'ARIA. Le croisement de 2 paramètres permet d'obtenir un classement en 4 stades: (i) Léger intermittent, (ii) Sévère intermittent, (iii) Léger persistant, (iv) Sévère persistant (13)	25
Figure 5: "Marche atopique" - Prévalence des manifestations atopiques selon l'âge (22).....	30
Figure 6: Impact de l'altération de la barrière cutanée dans la dermatite atopique (23)	31
Figure 7: Réalisation d'un Prick test (30).....	37
Figure 8: Mécanisme d'inhibition de la phospholipase A2 par les corticoïdes (3)	44
Figure 9: Mécanisme d'action de l'immunothérapie adapté du Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011 (37)	51
Figure 10: Composition du microbiote chez l'homme. Adapté de Cheng et al.2013. Les trois phyla principaux sont mis en évidence par un cercle rouge. (42).....	54
Figure 11: Composition et densité du microbiote selon la localisation (41)	55
Figure 12: Evolution du microbiote au cours de la vie (38)	57
Figure 13: Abondance relative des principaux phyla du microbiote à travers les étapes de la vie et des perturbations, mesuré par ARN 16S (16 S) ou approche métagénomique (Deoxyribonucleic Acide or DNA). (43)	59
Figure 14: Hyperperméabilité intestinale : cause et conséquence sur l'immunité (source: Nutergia (46))	61
Figure 15: Cadre pour l'utilisation du terme "probiotique" selon l'Association scientifique internationale pour les probiotiques (53).....	65
Figure 16: Caractéristique d'une souche probiotique (56)	66
Figure 17: Exemple nomenclature pour Lactobacillus rhamnosus GG	66
Figure 18. Mécanismes d'action des probiotiques : activité antibactérienne (1, 2, 3, 4, 5), Renforcement de la barrière (6), immunomodulation (7, 8). IEC : cellules épithéliales, DC : cellule dendritique, IL-10 : interleukines 10 (67)	71

Figure 19: Méthode de sélection des probiotiques de nouvelle génération (comparaison de la composition du microbiote d'un individu atteint de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin ou MICI et d'un individu sain), d'après Martin et al. (72)	73
Figure 20: Lien entre dysbiose et maladies allergiques (75).....	77
Figure 21: Réponse anaphylactique en fonction du contrôle (C), du groupe sensibilisé (M) ou des groupes supplémentés en <i>Lactobacillus plantarum</i> ZDY22013, en <i>Lactobacillus plantarum</i> WLPL04 ou en <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LGG. Résultats exprimés en moyenne +/- l'écart-type. (78)	78

Tableau 1: Classification de l'Asthme selon les signes cliniques avant traitement (GINA 2006) (18)	28
Tableau 2: Antihistaminiques par voie orale utilisés dans le traitement de l'allergie (33) (34)	42
Tableau 3: Antihistaminiques par voie nasale et oculaire utilisés dans le traitement de l'allergie (33) (34).....	43
Tableau 4: Principaux corticoïdes par voie orale disponible en France (33)	45
Tableau 5: Dermocorticoïdes classés selon leur activité anti-inflammatoire (36)	46
Tableau 6: Antileucotriènes utilisés dans le traitement de l'asthme allergique	47
Tableau 7: Exemples de Cromones utilisés dans la rhinite allergique.....	48
Tableau 8: Traitements de prise en charge selon l'allergie (38) (39).....	49
Tableau 9: Différences entre les probiotiques traditionnels et les probiotiques de nouvelles générations.....	74
Tableau 10: Caractéristiques des études citées - Allergies alimentaires.....	79
Tableau 11: Caractéristiques des méta-analyses et revues citées - Dermatite Atopique et eczéma.....	81
Tableau 12: Caractéristiques des méta-analyses et revues citées - Rhinite allergique.....	82
Tableau 13: Caractéristiques des méta-analyses et revues citées - Prévention.....	85

Introduction

Les allergies sont en forte augmentation ces dernières années. En France, un tiers de la population est concerné. Cette expansion a plusieurs origines, telles que le changement de comportement des populations en termes d'hygiène et d'alimentation, l'augmentation de la pollution atmosphérique, les changements climatiques, ...

Qu'elles soient per annuelles ou saisonnières, ces allergies peuvent impacter directement la qualité de vie des personnes atteintes, voir mettre en jeu leur pronostic vital dans les cas les plus extrêmes.

Les allergies constituent aujourd'hui un fort enjeu de santé publique. De nombreux traitements sont déjà utilisés pour traiter les allergies comme les antihistaminiques, les corticoïdes, les antileucotriènes par exemple.

Cependant, nous sommes actuellement dans une société où la qualité de vie prend une place de plus en plus importante, il est donc nécessaire de développer la recherche vis-à-vis de la prise en charge et la prévention de ces pathologies.

Depuis quelques années, nous avons vu l'essor de la micronutrition et une mise en avant du microbiote. Ces domaines sont une piste intéressante pour l'accompagnement à la prise en charge de l'allergie. En effet, il a été observé chez les personnes allergiques des microbiotes déséquilibrés et appauvris par rapport à la population saine. Les probiotiques peuvent-ils avoir un bénéfice dans le traitement ou la prévention des allergies ? Nous nous efforcerons de répondre à cette question dans ce travail.

Dans un premier temps, nous aborderons les allergies via leurs mécanismes, leurs manifestations cliniques les plus courantes, les méthodes de diagnostic et les stratégies de prise en charge traditionnelles. Puis dans un second temps nous nous concentrerons sur le microbiote, les probiotiques et leurs potentiels impacts sur l'allergie.

I. L'allergie : un dérèglement du système immunitaire

1. Généralités

1.1. Définition

La définition de l'hypersensibilité selon l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) est « l'hypersensibilité provoque des symptômes ou des signes cliniques reproductibles objectivement, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux ». (1)

On distingue deux types d'hypersensibilités, l'une dite immunologique c'est l'hypersensibilité allergique, et l'autre dite non immunologique non allergique. Cette classification est illustrée par la Figure 1.

L'hypersensibilité allergique résulte d'un dérèglement du système immunitaire responsable d'une perte de tolérance vis-à-vis de substances généralement inoffensives, les allergènes. Une fois sensibilisée à un allergène, et à chaque nouveau contact avec celui-ci, la personne allergique présente une réponse anormale et excessive de son système immunitaire vis-à-vis de cet allergène conduisant à divers symptômes.

Les allergies se divisent elles-mêmes en deux types : celles successives à la reconnaissance de l'allergène par des immunoglobulines de type E (allergie IgE dépendante) et celles non liées aux IgE (allergies non-IgE dépendantes). Ces dernières peuvent impliquer des immunoglobulines de type G (IgG) ou des lymphocytes T.

Au sein des allergies IgE dépendantes, on différencie les allergies atopiques liées à une prédisposition génétique à produire des IgE en grande quantité à de faibles doses d'allergènes. Cette prédisposition rend les sujets plus sensibles à la survenue de rhinite allergique, asthme, eczéma, allergie alimentaire... Les allergies non atopiques surviennent à la suite de piqûres d'insectes ou de prises de médicaments.

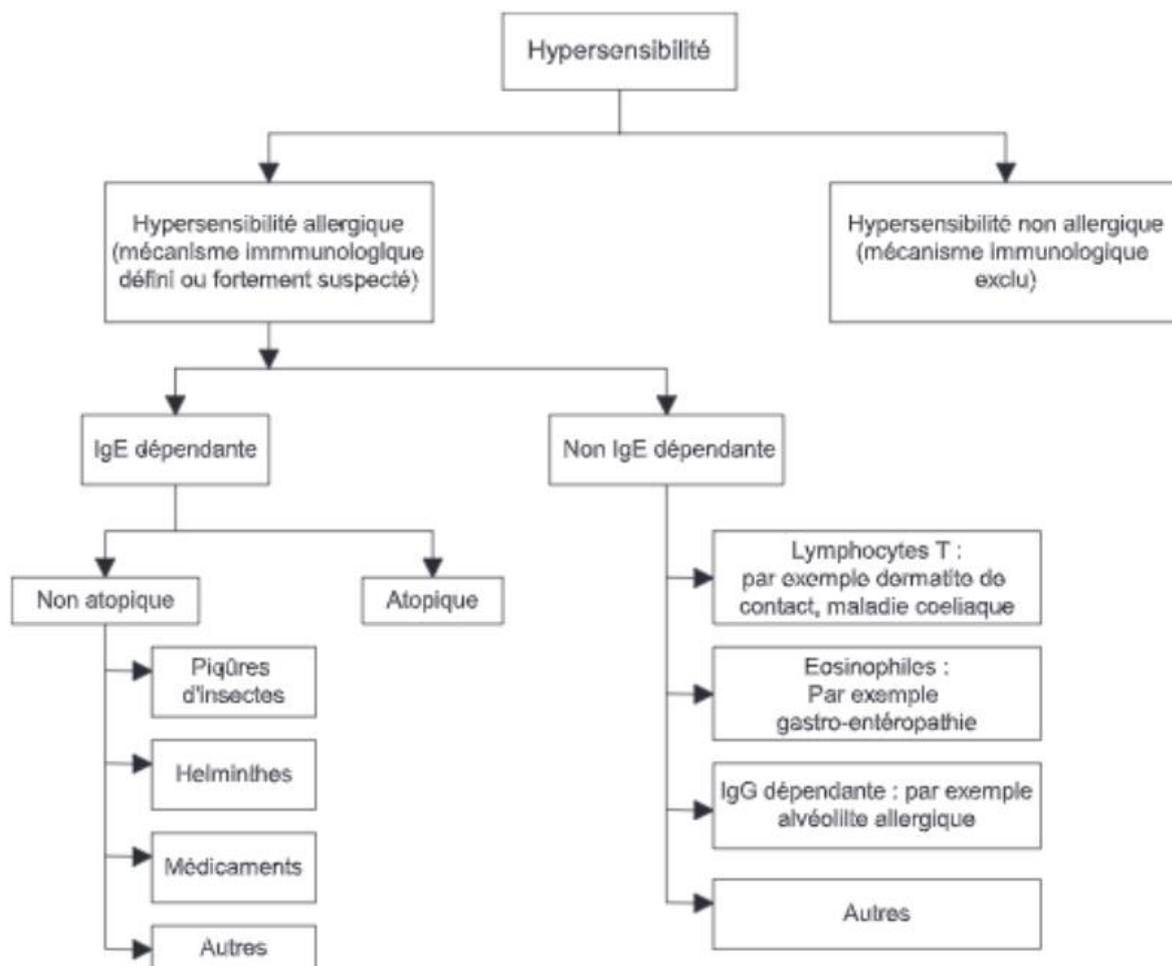


Figure 1: Classification des hypersensibilités selon l'EAACI (2004) (1)

Les hypersensibilités allergiques sont également classées selon les cellules et médiateurs impliqués, il en existe quatre types (classification de Gell et Coombs 1963) :

- Type I ou Hypersensibilité immédiate : dépend des IgE
- Type II : dépend des IgG ou du complément
- Type III : dépend des complexes immuns
- Type IV ou hypersensibilité retardée : dépend des lymphocytes T et des cytokines. (1)

Les allergies telles que la rhinite allergique, l'asthme allergique, les allergies alimentaires, l'anaphylaxie, la dermatite atopique sont des réactions d'hypersensibilité immédiate ou dite de type I. Nous nous concentrerons essentiellement sur ce type d'allergie dans notre travail.

1.2. Epidémiologie

Depuis quelques années, le nombre de personnes allergiques a considérablement augmenté. Aujourd'hui en France, une personne sur trois est atteinte par au moins une pathologie allergique, pour 2 à 3 % de la population dans les années 1970. Cette tendance semble se maintenir, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la moitié de la population sera affectée par une allergie d'ici 2050.

La rhinite allergique est la manifestation la plus courante d'allergie respiratoire, elle touche 20 à 30 % de la population. D'après l'étude INSTANT (3) menée en 2006, la prévalence de la rhinite allergique est plus élevée chez les sujets jeunes (39 % chez les 18-25ans), et chez les femmes (36 % contre 25 % chez les hommes). Elle est souvent associée à l'asthme (26 %) et à l'eczéma (14 %). Enfin, on estime qu'une personne sur trois atteinte de rhinite allergique est susceptible de développer un asthme dans les dix ans.

L'asthme allergique est la forme la plus fréquente d'asthme (80 %). Elle est souvent associée à des antécédents personnels ou familiaux de maladies allergiques. Selon l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de 2006, 6,7 % de la population déclare souffrir d'asthme.

On estime la prévalence des allergies alimentaires en France autour de 2 à 3 % chez les adultes. Celle-ci est difficile à exprimer car les allergies alimentaires ne sont pas toujours confirmées par le test de provocation.

Les réactions anaphylactiques seraient causées pour 30 % des cas par des aliments.

La dermatite atopique concernerait un enfant sur dix selon les données de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Elle apparaît le plus souvent chez le nourrisson, et disparaît dans 50 % des cas avant cinq ans. En augmentation depuis une quarantaine d'années, la prévalence de la dermatite atopique semble se stabiliser dans les pays occidentaux. (3)

Au vue de la grande partie de la population concernée par l'allergie, elle est aujourd'hui intégrée aux problématiques de Santé Publique en France et dans le monde.

Néanmoins celle-ci manque encore de reconnaissance. Selon le sondage de l'Institut Français d'Opinion Publique (IFOP) réalisé par l'association Asthme et Allergies, 45 % des Français ne considèrent pas l'allergie comme une vraie maladie. (4)

1.3. Facteurs déclencheurs

L'allergie est une pathologie multifactorielle, elle est la conséquence d'une association de multiples paramètres : génétiques, environnementaux, liés à l'allergène, au microbiote... Ces facteurs peuvent être classés en deux catégories : endogènes ou exogènes.

Dans les facteurs endogènes, on retrouve le sexe, la génétique, le surpoids, l'alimentation et le microbiote.

Certaines études ont établi que le sexe masculin serait plus à risque d'être sensibilisé à un allergène et présente des concentrations sériques plus élevées en IgE totales, phénomène plus marqué dans l'enfance.(5)

La prédisposition génétique joue un rôle non négligeable sur le risque de développer une allergie. Il est de 80 % si les deux parents sont atteints de la même pathologie allergique, de 40 à 60 % si les deux parents sont allergiques, de 20 à 40 % si l'un des parents est allergique et de 5 à 15 % si aucun parent n'est allergique. (6) Des polymorphismes génétiques ont également été associés à la présence d'un terrain atopique ou de manifestations allergiques. Par exemple, un polymorphisme du gène IL10 a été associé à une allergie alimentaire dans la population japonaise.(7)

Un microbiote moins riche et moins complexe a été retrouvé chez des enfants ayant développé une allergie. Ce lien entre microbiote et allergie sera développé dans la deuxième partie.

Les facteurs exogènes regroupent le mode et lieu de vie, le contact avec d'autres enfants, l'exposition aux allergènes, à la pollution atmosphérique, au tabac, aux microorganismes, l'effort physique, le stress...

Selon David Strachan, ayant proposé la théorie de l'hygiène en 1989, les contacts non hygiéniques notamment entre membres d'une même famille confèrent une protection contre le développement de maladies allergiques. Il avait observé une prévalence vis-à-vis du rhume des foies inversement proportionnelle au nombre de frères ou sœurs du patient étudié. Cette théorie peut être mise en parallèle avec notre mode de vie de plus en plus aseptisé et l'augmentation du nombre d'allergies. Au vue de cette hypothèse, il serait donc bénéfique vis-à-vis des maladies allergiques d'être exposé dès l'enfance aux microorganismes et allergènes présents dans notre environnement par exemple en limitant l'entretien des logements, le contact avec les animaux domestiques, la vie en milieu rural, l'interaction avec

1.4. Les allergènes

Un allergène est un antigène capable, chez les individus prédisposés et dans un environnement favorable, d'induire des réponses immunes de type allergique. Ils ne sont donc normalement pas pathogènes chez le sujet sain.

La capacité d'un allergène à induire une réponse immunitaire disproportionnée augmente avec sa taille, sa complexité moléculaire, sa stabilité physico-chimique et son ubiquité.

Les allergènes peuvent être classés par groupes selon leur voie de pénétration dans l'organisme, on distingue (9) :

- Les pneumallergènes, ils pénètrent par inhalation via les muqueuses bronchiques, ORL et oculaires. Les plus fréquents sont les pollens (essentiellement de graminées telles que le bouleau et d'herbacées comme l'armoise), les acariens, les phanères d'animaux et les moisissures.
- Les trophallergènes ou allergènes alimentaires sont ingérés et pénètrent l'organisme via les muqueuses digestives. Ceux retrouvés les plus fréquemment chez l'enfant de moins de deux ans sont les Allergies aux Protéines de Lait de Vache (APLV) et aux œufs de poules. Pour l'adulte, ce sont d'abord les allergies aux arachides, puis aux noisettes, moutarde, poisson ou blé.
- Les allergènes transcutanés sont caractérisés par un contact via la peau, ce peut être par exemple l'allergie au latex.
- Les allergènes injectables, parmi lesquels on retrouve les médicaments comme les curares ou β -lactamines et les venins d'hyménoptères (guêpes, abeilles).

2. Mécanisme de l'Hypersensibilité immédiate IgE dépendante

L'hypersensibilité immédiate se compose de deux phases : la sensibilisation, qui se traduit par la production et la fixation des IgE au niveau des récepteurs des mastocytes, et la phase effectrice correspondant à la libération de médiateurs pro-inflammatoires induisant les symptômes de l'allergie.

2.1. Phase de sensibilisation

L'allergène issu de l'environnement pénètre à l'intérieur de l'organisme par différentes voies : inhalation, ingestion, oculaire et cutanée. Les tissus frontières de l'organisme situés à l'interface entre l'environnement et le système immunitaire jouent donc un rôle essentiel. Ils contribuent à la défense anti-infectieuse en empêchant la pénétration de certains antigènes issus de l'environnement et à maintenir une tolérance vis-à-vis de ces antigènes en cas de passage.

Les allergènes qui arrivent à pénétrer l'organisme et ainsi atteindre les muqueuses, se retrouvent au contact de nombreuses cellules immunitaires disposées sous l'épithélium. Présentes sous forme immature dans les tissus périphériques, les cellules dendritiques font partie de ces cellules. Elles possèdent un rôle de sentinelles vis-à-vis du système immunitaire. Elles surveillent leur environnement à la recherche de danger via un récepteur de l'immunité innée tel que les *Pattern Recognition Receptor* ou PRRs (dont la famille la plus connue est la *Toll like Receptor* ou TLRs). Ces récepteurs de l'immunité ont la capacité de reconnaître de nombreuses molécules du micro-environnement (par exemple, des *Pathogens Associated Molecular Pattern* ou PAMPs). Ils peuvent alors moduler la nature de la réponse immunitaire en fonction des signaux reçus.

La cellule dendritique est capable d'internaliser l'allergène repéré par différents phénomènes (phagocytose, endocytose, pinocytose). Dans la cellule, ces allergènes seront découpés en petits peptides puis associés aux molécules du Complexe Majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 2, c'est l'apprêtement. Le complexe nouvellement formé CMH-peptide allergénique est ensuite exprimé à la surface de la cellule dendritique.

Une fois activée, la cellule dendritique migre vers les ganglions lymphatiques via la lymphe tout en achevant sa maturation.

Ensuite, la cellule dendritique mature présente le peptide allergénique associé aux molécules de CMH 2 aux lymphocytes T naïfs. L'interaction entre le CMH-peptide et le *Receptor cell T* ou TCR du lymphocyte est une interaction spécifique car seuls les lymphocytes T possédant le TCR capable de reconnaître les peptides de l'allergène initial pourront s'activer. L'activation du lymphocyte T naïf passe également par un signal de costimulation issu de la cellule dendritique via les molécules CD80 et CD86. Pour finir, une dernière étape est nécessaire à la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T effecteurs (Th1, Th2, T17) ou régulateurs (Treg). La cellule dendritique doit envoyer un troisième signal, c'est le signal cytokinique. Cette différenciation lymphocytaire est également appelée la polarisation des lymphocytes T.

Parallèlement à l'induction de la réaction immunitaire à la suite de l'interaction entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T, une deuxième voie est mise en place. Certains allergènes gagnent les ganglions lymphatiques via la lymphe jusqu'aux macrophages du sinus sous-capsulaire. Les macrophages présentent l'allergène aux lymphocytes B, la reconnaissance de l'antigène se fait de manière spécifique via son *Receptor cell B* ou BCR. À la suite de l'activation des lymphocytes B, se met en place une coopération entre les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4 Th2 producteurs d'interleukines 4 (IL4), IL5 et IL13. Cette coopération permet l'envoi de signaux nécessaires à la commutation de classe des lymphocytes B en plasmocytes capables de synthétiser des IgE spécifiques de l'allergène rencontré.

Les IgE synthétisées se retrouvent dans le sang et les tissus, sous formes libres ou fixés à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Leur fixation s'effectue via leur fragment Fc au récepteur de forte affinité FcεRI des mastocytes.

La liaison mastocytes-IgE est appelée « sensibilisation » car elle rend les mastocytes sensibles à l'activation en cas de nouvelle rencontre de l'IgE avec l'antigène spécifique (l'allergène).

La phase de sensibilisation est cliniquement muette et peut durer de quelques semaines à quelques années. (10) (11)

L'hypersensibilité de type I est caractérisée par une production excessive en IgE via le phénomène décrit précédemment, cela peut s'expliquer par un déséquilibre du profil cytokinique de l'environnement. Chez le sujet allergique, on retrouve une polarisation

préférentielle des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th2, comme illustré par la Figure 2. Ceux-ci produisent des IL4, IL5, IL13 qui vont favoriser la production de basophiles, mastocytes et éosinophiles ainsi que d'IgE. (12)

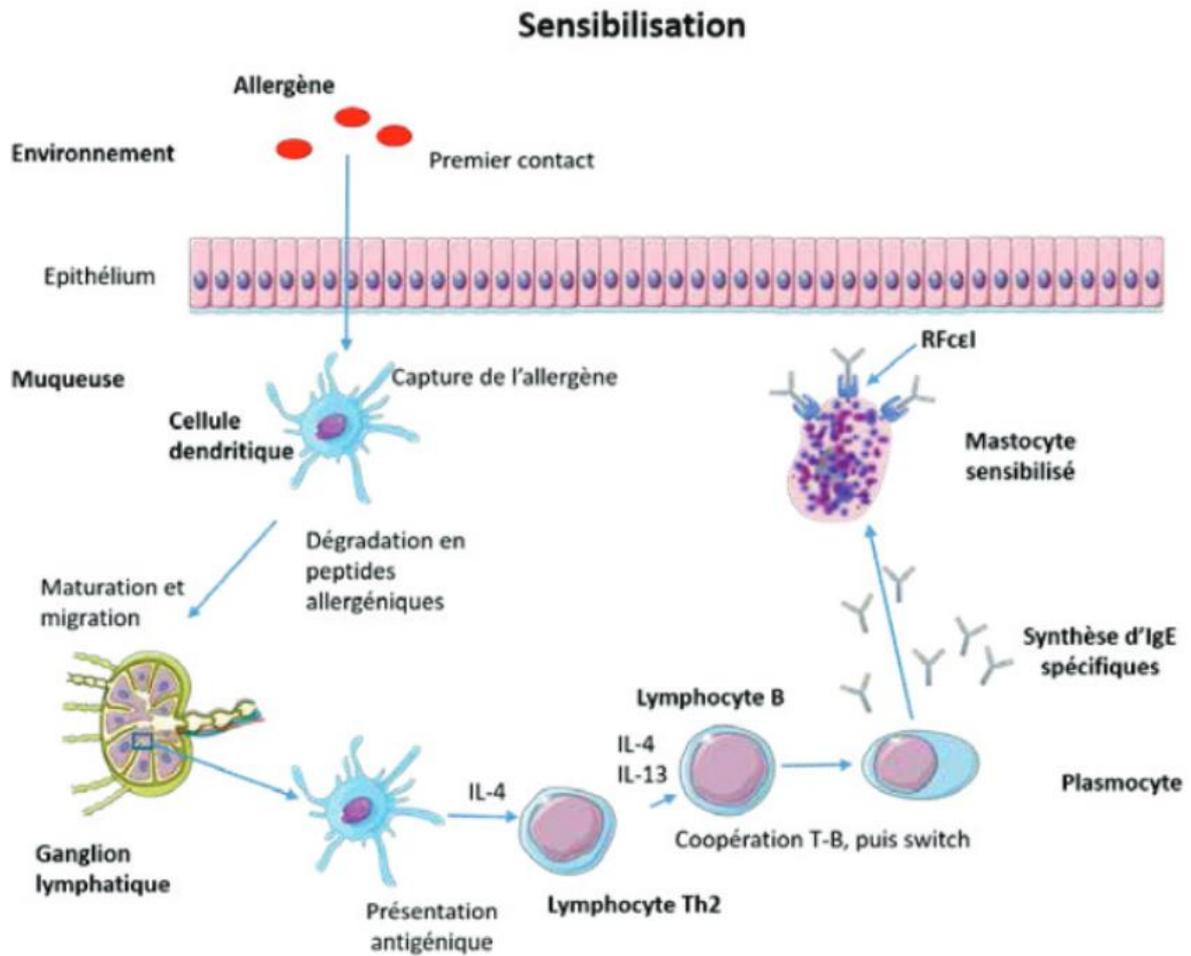


Figure 2: Phase de sensibilisation du mécanisme de l'allergie IgE dépendante (11)

2.2. Phase effectrice ou réaction allergique

Lors d'une nouvelle exposition au même allergène, celui-ci se retrouve au contact des mastocytes (au niveau de la peau et des muqueuses) et des polynucléaires basophiles (au niveau de la circulation sanguine) précédemment sensibilisés. Ils sont porteurs de l'IgE spécifique de l'allergène reliée via leur récepteur de haute affinité FcεRI, comme illustré sur la Figure 3.

La liaison de l'allergène sur une seule IgE est insuffisante pour enclencher un signal d'activation aux cellules. L'activation nécessite que l'allergène soit divalent ou multivalent permettant de relier entre elles au moins deux molécules IgE, c'est l'agrégation des IgE. Elle entraîne la migration et la dégranulation des granules sécrétoires dans le milieu extra-cellulaire. C'est un phénomène très rapide, accéléré par la fusion des granules entre-elles avant leur exocytose. La dégranulation induit la libération de médiateurs préformés responsables des symptômes inflammatoires. On retrouve par exemple des amines vasoactives comme l'histamine, des protéases telles que la tryptase, des facteurs chimiotactiques dont les cytokines. La nature des médiateurs libérés dépend de la cellule libératrice : mastocyte ou polynucléaire basophile.

Ces médiateurs induisent différents effets sur l'organisme, un des médiateurs majeurs est l'histamine. Une fois libérée, elle diffuse à travers les tissus et se fixe sur ses récepteurs, principalement le récepteur H1. Celle-ci déclenche une hypersécrétion du mucus, une bronchoconstriction, une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire et des œdèmes au niveau des muqueuses. Les protéases quant à elles, initient l'inflammation et les dégradations locales des tissus. Les cytokines attirent et activent les leucocytes.

Dans un second temps, l'activation des mastocytes par la stimulation de leur FcεRI conduit également à la production différée de médiateurs néoformés. Ce sont des médiateurs lipidiques dérivés des phospholipides membranaires des granules de sécrétions. Ils sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires par l'action de la phospholipase A2. On retrouve ensuite deux voies, celle des cyclooxygénases qui conduit à la production des prostaglandines et celle de la 5-lipoxygénase qui induit la synthèse des leucotriènes.

Ces médiateurs prolongent les effets de l'histamine précédemment libérée, par similitude de leurs effets pro-inflammatoires. Ils exercent aussi un puissant effet chimiotactique sur les cellules de l'inflammation dont les leucocytes.

Cette phase effectrice rapide est suivie d'une phase tardive survenant six à vingt-quatre heures après le contact de l'allergène. C'est l'arrivée des cellules pro-inflammatoires sur le site d'entrée de l'allergène sous l'influence des facteurs chimiotactiques précédemment sécrétés.

On retrouve différents acteurs tels que les monocytes, les macrophages, les polynucléaires éosinophiles... Ceux-ci jouent un rôle important dans cette phase tardive, leur dégranulation entraîne la libération de médiateurs inflammatoires toxiques pour les tissus environnants. Ils sont responsables de la survenue des lésions tissulaires engendrées lors de l'inflammation.

Lors de la réexposition à l'allergène conduisant à la phase effectrice, on observe de nouveau une stimulation de la boucle de sensibilisation avec activation des cellules dendritiques conduisant à la production d'IgE. Cela conduit à une amplification de la réaction immunitaire allergique. (10) (11)

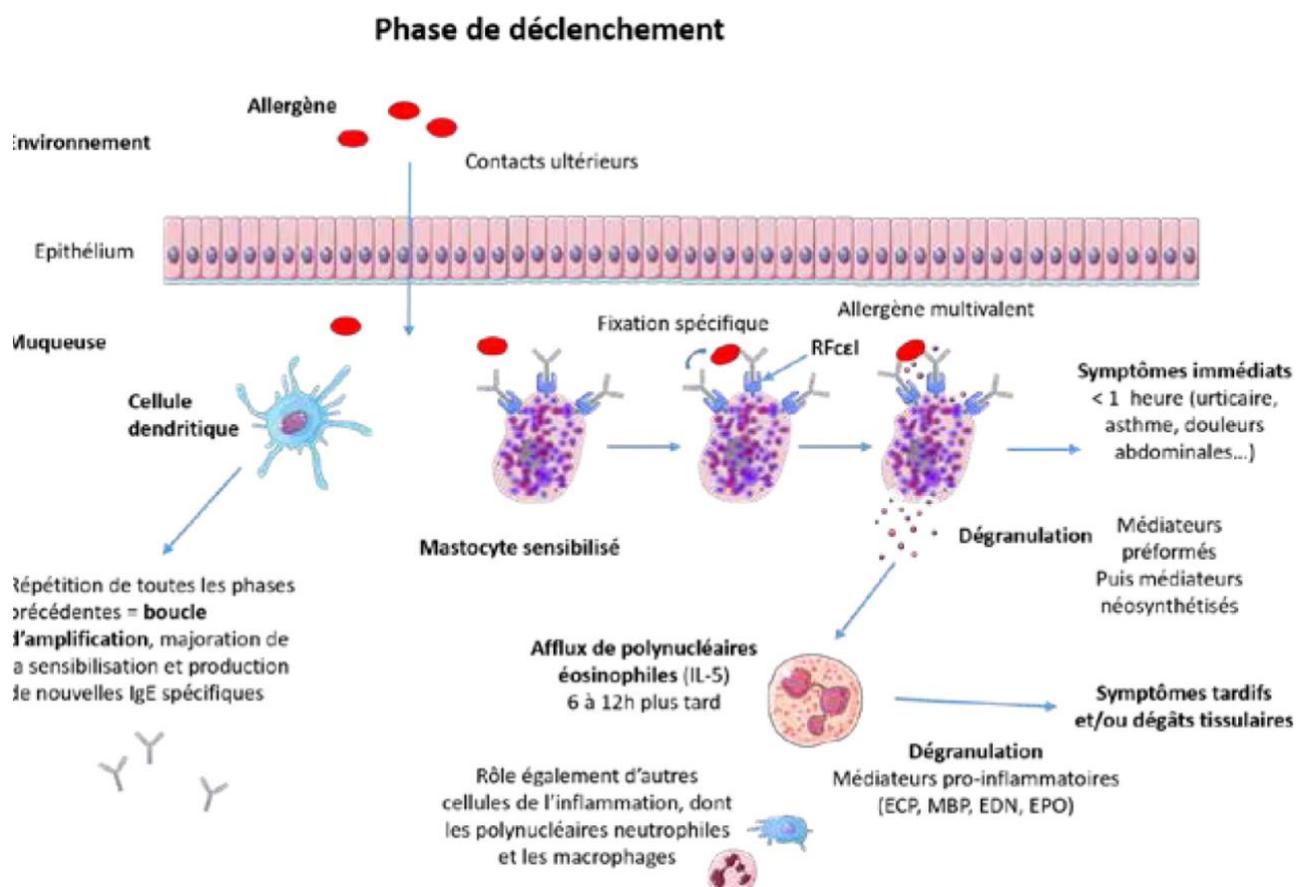


Figure 3: Phase effectrice de l'allergie IgE dépendante (11)

3. Manifestations cliniques

3.1. Rhinite allergique

La Rhinite Allergique ou RA est une maladie respiratoire chronique, bénigne, fréquente qui peut altérer la qualité de vie. Elle est souvent associée à d'autres infections des voies aériennes comme la conjonctivite, la sinusite ou l'asthme. Selon les recommandations de l'*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* ou ARIA, le diagnostic d'une rhinite allergique doit déclencher la recherche d'un asthme allergique et inversement. Les données actuelles ont établi que 40 % des patients atteints de rhinite allergique développent un asthme allergique, et 80 % des patients atteints d'asthme allergique ont une rhinite allergique.

La rhinite allergique est une inflammation des voies aériennes supérieures dépendante des IgE résultant d'une exposition allergénique. L'inflammation induit un remodelage de la muqueuse naso-sinusienne et une hyperactivité nasale spécifique liée à un allergène.

Parmi les symptômes les plus courants, on retrouve une rhinorrhée claire antérieure et/ou postérieure, une congestion nasale, des éternuements, un prurit nasal, buccal ou facial.

Du point de vue historique, la rhinite allergique était initialement classée en rhinite allergique saisonnière (pollen) et rhinite allergique per-annuelle (allergène de l'environnement domestique). Néanmoins, les observations cliniques ont montré que les périodes d'expositions aux allergènes n'étaient pas si tranchées, par exemple certaines personnes peuvent souffrir du pollen toute l'année.

Depuis les années 2000, une nouvelle classification est en vigueur. Elle a été établie et mise à jour en 2007 par l'ARIA. Les rhinites allergiques sont arrangées selon la fréquence des symptômes et le retentissement sur la qualité de vie. La rhinite allergique est intermittente si les symptômes durent moins de quatre jours par semaine ou moins de quatre semaines par an. Elle est persistante si les symptômes se prolongent plus de quatre jours par semaine et plus de quatre semaines par an. La rhinite allergique est également soit légère si elle n'engendre pas de retentissement sur la qualité de vie, soit sévère si elle l'altère. A la suite de cette classification, on obtient quatre stades illustrés par la Figure 4. Ils permettent d'adapter la prise en charge par palier. (13)

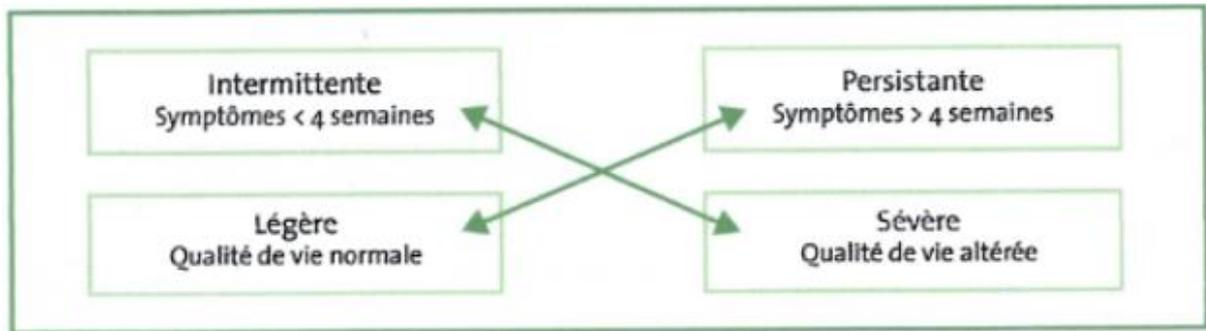


Figure 4: Classification de la rhinite allergique selon l'ARIA. Le croisement de 2 paramètres permet d'obtenir un classement en 4 stades: (i) Léger intermittent, (ii) Sévère intermittent, (iii) Léger persistant, (iv) Sévère persistant (13)

3.2. Conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique est une pathologie fréquente, généralement bénigne. Elle est fréquemment associée à d'autres manifestations comme la rhinite et l'asthme allergique. La sévérité de la conjonctivite dépend des mécanismes impliqués dans l'apparition de la forme clinique, il peut s'agir de mécanismes d'hypersensibilité de type I ou IV.

Le tableau clinique de la conjonctivite allergique repose sur un prurit oculaire, un larmolement important, un œdème des paupières, de la conjonctive et fréquemment une atteinte bilatérale. Néanmoins, les manifestations allergiques sont variées, et permettent de classer les allergies conjonctivales selon cinq formes cliniques.

Les conjonctivites saisonnières et perannuelles sont deux formes cliniques bénignes. La conjonctivite allergique saisonnière est la forme la plus fréquente. Elle apparaît généralement au printemps avec l'augmentation de l'exposition aux pollens (graminées, arbres herbacées). La conjonctivite allergique perannuelle repose sur les mêmes symptômes exprimés de façon plus discrète. Une recrudescence saisonnière peut être observée. Les allergènes les plus fréquemment en cause sont les acariens, phanères d'animaux, blattes et moisissures.

Les conjonctivites vernales sont rares, et s'améliorent à la puberté. Elles apparaissent généralement sur un terrain atopique. Les signes cliniques retrouvés sont une sensation de grains de sable, des larmolements et une photophobie importante. On note également une atteinte de la cornée avec diminution de l'acuité visuelle.

La conjonctivite atopique est une forme d'allergie oculaire rare, chronique et sévère, survenant chez des sujets atopiques. On retrouve une atteinte de la cornée avec une néovascularisation et/ou un amincissement progressif. Elle expose à un risque d'infection important.

La blépharoconjonctivite est uniquement liée à un mécanisme d'hypersensibilité de type IV. Elle est causée par le portage de lentilles de contact, certains collyres, cosmétiques ou allergènes professionnels. (14) (15)

3.3. Asthme allergique

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes. La crise d'asthme se caractérise par une diminution plus ou moins importante du flux aérien liée à une bronchoconstriction, une inflammation bronchique conduisant à un épaissement de la paroi bronchique et une hypersécrétion de mucus. Les symptômes les plus retrouvés sont une oppression thoracique, une dyspnée, des sifflements expiratoires, de la toux particulièrement la nuit et/ou le matin. (16)

L'étiologie allergique de l'asthme peut être difficile à mettre en évidence, elle représenterait néanmoins 80 % des asthmes chez l'enfant et l'adolescent. Une crise d'asthme survenue brutalement à la suite d'une exposition allergénique doit faire penser à un asthme allergique. Les allergènes les plus fréquemment responsables d'asthme allergique sont les acariens, les phanères d'animaux et les pollens.

L'asthme allergique peut être définie comme un asthme associé à une atopie, on retrouvera souvent d'autres allergies jointes, comme la rhinite allergique, la dermatite atopique et/ou l'allergie alimentaire. En conséquence, on réalisera systématiquement un bilan allergologique chez les enfants de plus de trois ans diagnostiqués asthmatiques. (17)

Une classification de référence réalisée par *the Global Initiative for Asthma* (GINA) permet de répartir les manifestations de l'asthme en quatre stades selon des critères cliniques et fonctionnels avant l'instauration d'un traitement. L'asthme est défini en stade intermittent, persistant léger, modéré ou sévère, comme illustré dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

- Le stade intermittent correspond à un asthme dont la présence de symptômes est inférieure à une fois par semaine, caractérisé par de brèves exacerbations et moins de deux symptômes nocturnes par mois.
- Le stade deux ou persistant léger regroupe les asthmes dont les symptômes apparaissent d'une fois par jour à une fois par semaine, avec exacerbations gênant les activités quotidiennes et le sommeil, et des symptômes nocturnes présents plus de deux fois par mois.
- Le stade persistant modéré évoque un asthme dont les symptômes sont quotidiens, avec exacerbations gênant les activités quotidiennes et le sommeil et des symptômes nocturnes plus de deux fois par semaine.

- Pour finir, le dernier stade, sévère persistant est caractérisé par un asthme avec des symptômes quotidiens, de fréquentes exacerbations et des symptômes nocturnes limitant les activités physiques.

Cette classification peut aider à orienter la prise en charge médicamenteuse d'instauration.
(18)

Tableau 1: Classification de l'Asthme selon les signes cliniques avant traitement (GINA 2006) (18)

Intermittent	Persistant Léger
Symptômes < 1 x/ semaine Brèves exacerbations Symptômes nocturnes < 2x / mois VEMS* normal, Variation DEP* < 20 %	Symptômes > 1x/ semaine mais < 1 x/ jour Exacerbations impactant les activités quotidiennes et sommeil Symptômes nocturnes > 2x / mois VEMS* normal, Variation DEP* < 20 – 30 %
Persistant modéré	Persistant Sévère
Symptômes quotidiens Exacerbations impactant les activités quotidiennes et sommeil Symptômes nocturnes > 1x / semaine VEMS* entre 60 et 80 % des valeurs théoriques, Variation DEP* > 30 %	Symptômes quotidiens Exacerbations et symptômes nocturnes fréquents Limitation de l'activité physique VEMS* inférieur à 60 % des valeurs théoriques, Variation DEP* > 30 %

* VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde. DEP : Débit Expiratoire de Pointe

3.4. Urticaire de contact

L'urticaire aiguë est une dermatose inflammatoire répandue, d'une durée inférieure à six semaines. En revanche, une étiologie allergique est rare, représentant environ 5 à 10 % des urticaires. (19) Sa prévalence est supérieure chez les sujets atopiques. L'urticaire allergique est retrouvée chez 50 % des patients atteints de dermatite atopique, rhinite allergique ou asthme allergique. (20)

L'urticaire se présente sous la forme d'une éruption cutanée localisée ou généralisée par plaques rouges, arrondies, bien limitées et en relief. Ces plaques d'urticaires provoquent fréquemment des démangeaisons. Les lésions peuvent évoluer en angioœdème (aspect boursouflé).

Une origine allergique sera fréquemment recherchée pour écarter le risque de réaction anaphylactique face à l'allergène responsable en cas de réexposition.

L'orientation vers une urticaire allergique passe par l'interrogatoire : existence d'un lien entre exposition à un allergène et apparition de l'urticaire, délai d'apparition (moins de 2 heures), durée des symptômes (inférieure à 24 heures) à la suite de l'exposition... Il est également possible de voir apparaître des signes extra-cutanés dans les urticaires allergiques tels que rhinite, asthme, toux, troubles digestifs ou sensation de malaise. Un choc anaphylactique reste possible en cas de réaction sévère. (21)

3.5. Dermatite atopique

La dermatite atopique est une pathologie inflammatoire chronique de la peau fréquente. Elle est le plus souvent liée à d'autres manifestations d'atopie. En lien avec son apparition précoce dans la vie de l'individu, elle est souvent considérée comme la porte d'entrée dans la « marche atopique » menant aux allergies respiratoires (rhinite et asthme allergique), comme illustré Figure 5.

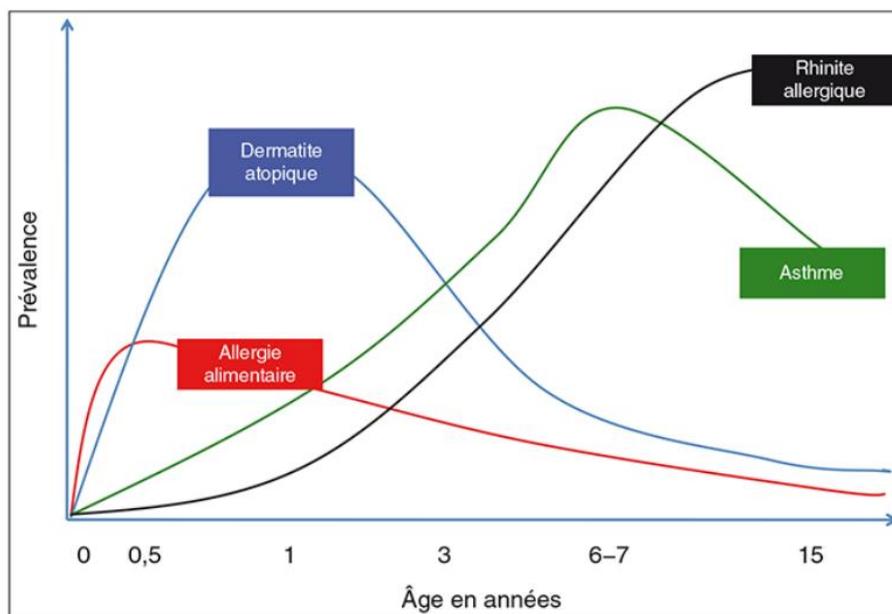


Figure 5: "Marche atopique" - Prévalence des manifestations atopiques selon l'âge (22)

C'est une maladie multifactorielle comme la plupart des allergies. Par exemple, l'altération de la barrière cutanée joue un rôle important dans son développement, comme illustré Figure 6. De plus, l'exposition à un environnement riche en allergènes (pollens, acariens, phanères d'animaux...) est un facteur aggravant chez les personnes atteintes de dermatite atopique.

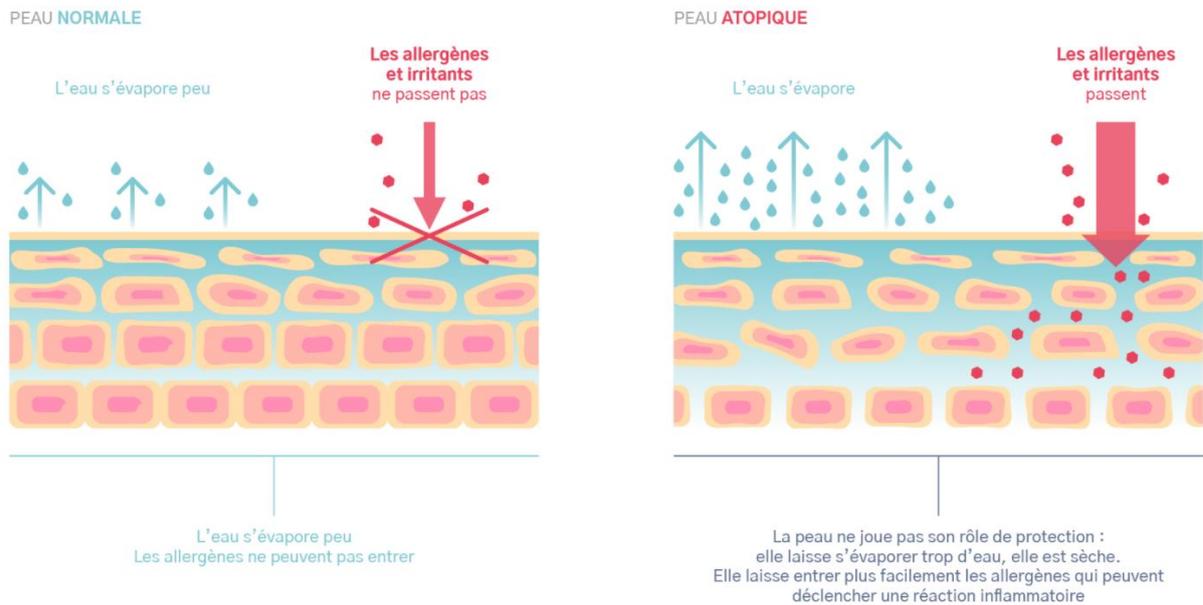


Figure 6: Impact de l'altération de la barrière cutanée dans la dermatite atopique (23)

Cette maladie évolue par périodes de poussées plus ou moins importantes selon les patients et les âges de la vie. La dermatite atopique commence dès les premières années de vie (souvent avant six mois) et s'atténue le plus souvent vers l'adolescence. Elle peut néanmoins perdurer chez l'adulte.

Les manifestations topographiques et les caractéristiques des lésions varient avec l'âge. Les signes cliniques classiquement retrouvés dans toutes les populations sont des lésions aiguës telles que des érythèmes accompagnés de prurit pouvant évoluer en lésions suintantes ou crouteuses. Les atteintes chroniques sont une sécheresse cutanée et une lichénification (épaississement cutané lié au grattage) à partir de l'enfance.

Chez le nourrisson, les lésions cutanées apparaissent essentiellement au visage et sur les membres. On retrouve également fréquemment une atteinte séborrhéique du cuir chevelu avec des squames jaunâtres et gras. Chez l'enfant, elles sont localisées au niveau des plis (coudes, genoux, mains, chevilles ...). Chez l'adulte, l'atteinte cutanée porte classiquement sur le visage, le cou et les plis de flexion tels que les coudes et les genoux. D'autres localisations rares mais typiques peuvent être retrouvées chez l'adulte par exemple l'atteinte des mamelons, des lèvres... (24) (25)

3.6. Allergies alimentaires

L'allergie alimentaire correspond aux manifestations cliniques digestives et extra-digestives liées à un mécanisme immunologique visant un allergène. On a une perte de tolérance associée à une réponse immunologie excessive vis-à-vis de l'allergène alimentaire. Elle peut être IgE médiée ou non. Les manifestations apparaissent de manière immédiate dans les minutes à deux heures après l'ingestion de l'aliment, ou retardées. Elle est fréquente en cas d'antécédents familiaux ou d'atopie.

Elle est à différencier de la tolérance alimentaire appelée également « fausse route », dont les manifestations cliniques à la suite de l'ingestion d'un aliment peuvent ressembler à l'allergie alimentaire mais de mécanisme non immunologique.

Les manifestations cliniques observées lors d'allergie alimentaire sont variées et peuvent s'étendre à différents organes.

Les signes les plus retrouvés sont cutanés, présents dans 70 % des cas. On retrouve principalement des réactions d'urticaire aiguë, d'angioœdème et de dermatite atopique. Ces réactions peuvent être isolées ou associées à d'autres manifestations. Les signes digestifs sont également très fréquents (50 % des cas) mais souvent peu spécifiques, comme des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées. Un syndrome oral dit « de Lessof » peut s'observer. Il traduit un prurit buccal, un œdème ou urticaire labiale et une sensation de picotement vélo-palatin, voire une striction pharyngée. Il apparaît souvent dans le cas d'allergie croisée, manifestation allergique à une substance donnée alors que le sujet est sensible à un autre allergène. Les allergies croisées surviennent le plus souvent entre pollens et/ou aliments (par exemple bouleau/pomme).

Les autres manifestations de l'allergie alimentaire sont respiratoires (asthme, rhinite, rhino-conjonctivite) et systémiques, c'est le choc anaphylactique, la forme clinique la plus grave. Elle est définie comme une « réaction allergique sévère d'apparition rapide qui peut causer la mort ». Les réactions anaphylactiques ciblent plusieurs organes, tels que : prurit, urticaire, troubles digestifs, hypotension artérielle, troubles de la conscience voire choc puis coma.

Les allergènes mis en cause lors d'allergie alimentaire diffèrent selon les habitudes alimentaires et l'âge. Néanmoins, les plus fréquemment retrouvés sont les œufs, les arachides, les fruits, les poissons et les produits laitiers. Certaines allergies alimentaires disparaissent dans la majorité des cas avec l'âge, c'est par exemple le cas de l'allergie aux protéines de lait de vache. (26) (27)

4. Diagnostic

Le diagnostic d'une allergie repose sur la présence de manifestations cliniques caractéristiques associées à la mise en évidence d'une réaction immunologique contre une substance suspectée.

La sensibilisation peut être mise en évidence via des explorations cliniques (tests cutanés) ou biologiques (essentiellement par dosage des IgE spécifiques). Mais les résultats seuls ne permettent pas le diagnostic d'allergie, ils doivent toujours être corrélés à la clinique pour être bien interprétés.

4.1. L'interrogatoire

L'objectif de l'interrogatoire est de déterminer si les symptômes évocateurs peuvent être d'étiologie allergique en établissant l'anamnèse, les antécédents familiaux et l'environnement du patient. (28) (17)

↳ **Terrains familiaux**

Des antécédents d'allergie de types atopiques chez des parents apparentés au premier degré est un argument pour retenir l'hypothèse d'une allergie IgE médiée. Comme évoqué dans la partie sur les facteurs déclenchants de l'allergie, la prédisposition génétique a une place importante chez les enfants dont les parents sont atopiques (30-40 % de risque si seulement un des parents est atopique).

Néanmoins, bien que le terrain familial soit important, l'absence d'antécédent n'élimine pas le diagnostic d'allergie.

↳ **Environnement et conditions de vie**

L'évaluation de l'environnement permet de déterminer les éventuelles sources d'expositions aux allergènes. On évoque les conditions de logement (lieu d'habitation, humidité/aération, présence de moquette, polluants intérieurs...), la présence d'animaux domestiques (chats, chiens, oiseaux, litières d'animaux), l'exposition au tabagisme actif ou passif, les loisirs et vacances....

L'interrogatoire doit être le plus exhaustif possible, car il peut permettre de relier les symptômes à certains types d'allergènes et orienter les explorations allergologiques.

↳ L'anamnèse

On recueille systématiquement la chronologie (date et lieu d'apparition, évolution des symptômes sur la durée, éléments déclencheurs suspectés...) et la nature des symptômes apparus (symptômes, gravité, modalités améliorants et exacerbants les symptômes...).

On évoque également les antécédents du patient : fréquence des derniers symptômes, diagnostic antérieur d'allergie ...

Cet état des lieux permet d'orienter ou non le diagnostic vers une potentielle allergie IgE dépendante. A l'interrogatoire, on suspecte une allergie de type I devant des symptômes qui se répètent systématiquement avec le même allergène, sans effet-dose majeur et avec des délais courts entre l'exposition et le début des symptômes (quelques minutes à moins d'une heure dans la majorité des cas).

L'interrogatoire est associé à un examen physique pendant lequel le médecin recherche les signes d'allergies.

Cette première étape permet d'émettre une hypothèse vis-à-vis d'une étiologie allergique, cependant le diagnostic ne peut être établi qu'après confirmation de celle-ci via une exploration allergologique.

4.2. Les tests cutanés

Les tests permettent de confirmer et déterminer les allergènes responsables.

L'objectif de ces tests est de reproduire localement la réaction allergique vis-à-vis d'un allergène, quel qu'en soit le mécanisme immunologique, et sans induire de réaction généralisée ou sévère chez le patient.

On adapte la lecture des tests en fonction de l'accident initial. Quel que soit le mécanisme exploré, immédiat ou retardé, un test positif indique une sensibilisation mais pas forcément une allergie.

Le diagnostic de l'allergie repose sur la concordance entre la clinique et le résultat des tests.

4.2.1. Les Prick-tests :

Technique ancestrale initialement décrite par Charles Harrison Blackley dans les années 1860 chez des patients atteints de rhume des foins, les *Prick-tests* sont actuellement les tests de première intention dans le diagnostic des maladies allergiques médiées aux IgE.

Les *Prick-test* consistent à faire pénétrer un allergène dans le derme superficiel avec une lancette ou une aiguille, comme illustré Figure 7. On utilise généralement pour cela des extraits allergéniques standardisés.

En cas de sensibilisation, la fixation de l'allergène sur les IgE spécifiques à la surface des mastocytes, induit leur dégranulation locale. On obtient alors une mini réaction allergique avec la libération d'histamine. Celle-ci déclenche une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cela se traduit par l'apparition d'une papule rouge et enflammée au niveau de la zone de pénétration de l'allergène.

Un *Prick-test* positif indique que le patient est sensibilisé à l'allergène testé. Ce test peut être réalisé dès les premiers jours de vie.

Les *Prick-test* sont réalisés sur la face antérieure de l'avant-bras ou sur le dos. Pour la bonne interprétation des résultats, certaines conditions préalables sont nécessaires : attendre quatre à six semaines après une réaction immédiate, laisser un délai de plus de sept jours après l'arrêt des antihistaminiques et l'application de corticoïdes sur la zone de test, ne pas le pratiquer sur des lésions actives d'eczéma ou en cas de grossesse.

Ces tests permettent de tester plusieurs allergènes simultanément. Deux sortent de témoins sont utilisés pour vérifier la bonne interprétabilité du test : des témoins positifs comme l'histamine ou le phosphate de codéine, et des témoins négatifs constitués du solvant des extraits allergéniques standardisés.

La lecture du test s'effectue quinze à vingt minutes après sa réalisation. L'interprétation consiste à mesurer le plus grand diamètre de la papule survenue à la suite du test, en millimètre. Le test est considéré comme positif si le diamètre obtenu mesure 3 millimètres (mm) ou plus que le témoin négatif. Le test n'est pas interprétable si le témoin négatif est positif (dermographisme) ou si le témoin positif est inférieur à 3 mm (peau peu réactive, rechercher une prise d'antihistaminique). (17) (29)

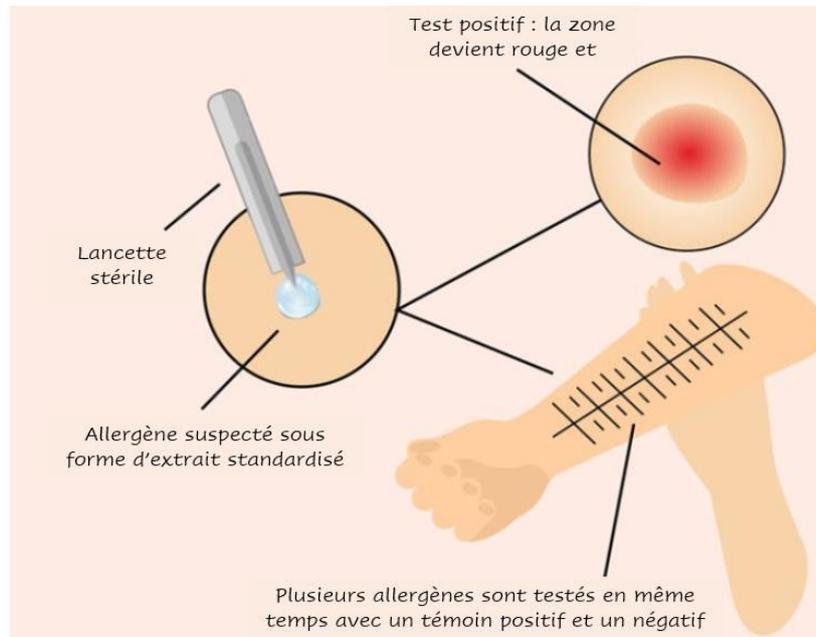


Figure 7: Réalisation d'un Prick test (30)

4.2.2. Autres tests

4.2.2.1. Patchs tests ou tests épicutanés

Ils explorent les hypersensibilités retardées en reproduisant un eczéma de contact lors de l'exposition à l'allergène. Ils consistent à mettre en contact des allergènes suspectés avec la peau sans occlusion, pendant 24 à 48 heures.

La lecture peut se faire en plusieurs temps. La première à 48 heures puis entre le troisième et septième jour après l'application. Ils sont essentiellement utilisés pour l'exploration des toxidermies sévères, dermatites de contact et certaines allergies alimentaires retardées. (17)

4.2.2.2. Les intradermoréactions (IDR)

Ils sont indiqués dans l'exploration de l'hypersensibilité immédiate et retardée, notamment pour les hypersensibilités médicamenteuses et les réactions systémiques aux venins d'hyménoptères.

Il repose sur l'injection dans le derme superficiel de l'avant-bras ou du dos d'une petite quantité d'allergène. La lecture des résultats s'effectue soit dans les quinze à vingt minutes suivant l'injection, soit dans les 24-48 heures ou plus si une réaction retardée est suspectée. Pour l'interprétation du test, on compare la papule obtenue pour un allergène donné à celle du témoin négatif (sérum physiologique). (9) (17)

4.3. Les tests biologiques

Les tests biologiques sont indiqués en seconde intention après les tests cutanés. Le plus courant est le dosage des IgE spécifiques explorant les hypersensibilités immédiates, de même que le dosage de la tryptase sérique ou les tests d'activation des basophiles. D'autres tests recherchent un mécanisme d'hypersensibilité retardée, comme les tests d'activation lymphocytaire.

4.3.1. Dosage des IgE spécifiques

Ce dosage ne permet d'explorer que les réactions IgE dépendantes. Il consiste à mettre en contact le sérum du patient avec l'allergène suspect. Son intérêt est de participer à l'identification des allergènes responsables.

Les dosages d'IgE spécifiques peuvent porter à la fois sur des molécules allergisantes déterminées comme un produit chimique, un aliment ou autre, et sur des mélanges d'extraits allergéniques (par exemple, Trophatop® pour les allergènes alimentaires, Phadiatop® ceux respiratoires). Les allergènes à tester sont choisis selon l'anamnèse du patient.

La principale méthode de dosage repose sur l'immunofluorescence. Si le sérum du patient contient des IgE spécifiques des allergènes testés, ces IgE sont captées, puis relevées par fluorescence.

Les résultats sont exprimés en unités allergéniques par unité de volume (U_A/L ou kU_A/L). L'interprétation des dosages positifs doit être corrélée aux signes cliniques car la présence d'IgE reflète d'abord une sensibilisation à l'allergène testé.

L'avantage de ce dosage est qu'il n'est pas influencé par la prise de médicaments comme les antihistaminiques contrairement aux tests cutanés. (9)

Les dosages d'IgE spécifiques sont référencés à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale ou NABM. Il existe deux modalités de remboursement :

- Soit, un dosage réalisé en dépistage par recherche d'IgE spécifiques de mélanges d'allergènes sur trois mélanges alimentaires et un respiratoire.
- Ou, réalisation dans le but d'une identification par recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes individuels (jusqu'à cinq allergènes par catégorie). (31)

4.4. Tests de provocation ou de réintroduction

Les tests d'explorations peuvent être ensuite complétés par des tests de provocations ou de réintroductions, consistant à introduire l'allergène suspect par la voie habituelle de contact (par exemple voie orale pour allergène alimentaire).

Leurs objectifs sont de confirmer ou exclure le diagnostic d'allergie IgE médiées, déterminer la tolérance ou un seuil réactogène (intérêt dans le cadre d'une immunothérapie).

Au vu du risque imprévisible de réaction sévère, ils sont pratiqués par des équipes spécialisées en milieu hospitalier. (9)

5. Prise en charge thérapeutique des allergies

5.1. Eviction des allergènes

La première étape dans la prise en charge des allergies est l'éviction. Elle consiste à supprimer l'allergène responsable de l'environnement du patient.

Cette solution est efficace mais peut être assez contraignante selon l'allergène concerné. Dans certains cas, l'éviction totale est impossible (exemple : allergie au pollen), on limite alors au maximum les contacts entre l'allergène et le patient.

5.2. Traitements pharmacologiques

Le traitement médicamenteux de l'allergie est symptomatique, il varie selon chaque patient et l'organe atteint. On retrouve essentiellement trois familles de médicaments : les antihistaminiques H1, les antileucotriènes et les corticoïdes par voie orale, nasale ou dermique.

Ces traitements symptomatiques agissent sur la crise allergique mais n'ont pas d'effet sur la cause de l'allergie. A chaque nouvelle exposition, une nouvelle crise peut se manifester. Ces médicaments doivent être pris de façon chronique, sur les périodes d'exposition à l'allergène.
(32)

5.2.1. Les antihistaminiques

Les antihistaminiques sont des agonistes inverses des récepteurs H1 de l'histamine. Lors de la réaction allergique, l'histamine fait partie des médiateurs libérés lors de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

En bloquant l'activation des récepteurs à l'histamine, les antihistaminiques inhibent son effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions œdémateuses.

Les antihistaminiques sont plus ou moins sélectifs des récepteurs H1, on les classe souvent selon leurs effets indésirables en médicaments de première génération (dit « anticholinergiques » ou « sédatifs ») et de seconde génération.

↳ Les Antihistaminiques de première génération

Ils manquent de sélectivité, en plus de l'effet sur les récepteurs H1, ils sont aussi antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Cela leur confère des propriétés anticholinergiques, responsables d'effets indésirables de type atropiniques tels qu'un étourdissement, une sécheresse des muqueuses et une sédation (par leur capacité à diffuser dans le système nerveux central).

Ils sont indiqués en cas de rhino-conjonctivite allergique saisonnière, pour leur effet bénéfique sur l'écoulement nasal, les éternuements et les démangeaisons nasales. Ainsi que dans le traitement symptomatique des dermatoses allergiques (urticaire) ou prurigineuses (eczéma). Compte tenu de leurs effets sédatifs potentiels, on conseillera une administration le soir en une prise.

↳ Les Antihistaminiques de seconde génération

Ce sont des antagonistes non compétitifs des récepteurs H1 de l'histamine. Ils sont souvent préférés aux premières générations car n'engendrent pas les effets sédatifs et atropiniques indésirables, grâce à leur forte sélectivité vis-à-vis des récepteurs H1 et l'absence de passage de la barrière hématoencéphalique. Leur demi-vie est généralement plus longue que ceux de première génération permettant une seule administration par jour.

Ils sont utilisés dans le traitement symptomatique des rhinites et conjonctivites allergiques périodiques, ainsi que dans les dermatoses allergiques ou prurigineuses.

Dans le traitement de l'allergie, les antihistaminiques sont utilisés par voie orale (Encadré orange : antihistaminiques les plus prescrits en 2020 selon la base donnée Open Médic portant sur les remboursements de médicaments prescrits en ville. Données extraites du système national des données de santé (SNDS). (34)

), nasale ou ophtalmique (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). (33)

Tableau 2: Antihistaminiques par voie orale utilisés dans le traitement de l'allergie (33) (34)

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Indications (en lien avec l'allergie)	Posologie adulte
1^{ère} génération				
Dexchlorphéniramine	Polaramine®	Cp sec	Rhinite, conjonctivite allergique, urticaires	1 cp 3 à 4x/ jour
Prométhazine	Phénergan®	Cp enr	Rhinite, conjonctivite allergique, urticaires	20 à 50mg 4 à 5 x/ jour
Kétotifène	Zaditen®	Gélule, Cp LP	Rhinite ou conjonctivite	1 gel matin et soir ou 1 cp LP le soir
Hydroxyzine	Atarax®	Cp pell, sirop	Urticaire	50 à 100mg/j
Cyproheptadine	Périactine®	Cp	Rhinite, conjonctivite allergique, urticaires	1 à 5 cp/ jour
Méquitazine	Primalan®	Cp sec, sirop	Rhinite, conjonctivite allergique, urticaires	10mg/jour en 1 ou 2 prises
2^{ème} génération				
Ebastine	Kestin®, Kestinlyo®	Cp pell ou lyophilisat oral	Rhinite allergique, urticaire	10 à 20mg/ jour en 1 prise
Cétirizine	Zyrtec®	Cp pell sec, sol buv	Rhinite allergique, urticaire	10mg/jour en 1 prise
Lévocétirizine	Xyzall®	Cp pell	Rhinite allergique, urticaire	5mg/jour
Loratadine	Clarityne®	Cp, sirop	Rhinite allergique, urticaire	10mg en 1x/jour
Desloratadine	Aerius®	Cp pell, sol buv	Rhinite allergique, urticaire	5mg en 1x/ jour
Fexofénadine	Telfast®	Cp pell	Rhinite allergique, urticaire	120 ou 180 mg/ jour en 1 prise
Mizolastine	Mizollen®	Cp pell	Rhume des foins, conjonctivite, urticaire	10mg/ jour
Bilastine	Bilaska®, Inorial®	Cp sec	Rhinite allergique, urticaire	20mg/ jour

Rupatadine	Wystamm®	Cp	Rhinite allergique, urticaire	10mg/ jour
-------------------	----------	----	----------------------------------	------------

Encadré orange : antihistaminiques les plus prescrits en 2020 selon la base donnée Open Médic portant sur les remboursements de médicaments prescrits en ville. Données extraites du système national des données de santé (SNDS).
(34)

Tableau 3: Antihistaminiques par voie nasale et oculaire utilisés dans le traitement de l'allergie (33) (34)

DCI	Nom commercial	Indications (en lien avec l'allergie)	Posologie adulte
Antihistaminique par voie nasale			
Azélastine	Allergodil®	Rhinite allergique	1 pulvérisation, 2x/ jour
Antihistaminique par voie oculaire			
Kétotifène	Zalerg®	Conjonctivite allergique	1 goutte 2x/ jour
Azélastine	Allergodil®, Proallergodil®	Conjonctivite allergique	1 goutte 2x/ jour
Epinastine	Purivist®	Conjonctivite allergique	1 goutte 2x/jour
Lévocabastine	Levophta®, Levofree®, Allergiflash®	Conjonctivite allergique	1 goutte 2x/jour

5.2.2. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ce sont des agonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires des stéroïdes.

Les corticoïdes possèdent de nombreuses propriétés, nous nous intéresserons essentiellement à leur activité anti-inflammatoire dans cette partie. Cet effet anti-inflammatoire est obtenu par divers mécanismes tels que :

- La répression de gènes pro-inflammatoires (cytokines),
- L'induction de gènes anti-inflammatoires comme la lipocortine, celle-ci étant capable d'inhiber la formation membranaire des prostaglandines et des leucotriènes par blocage de la phospholipase A2, comme illustré Figure 8,
- Le blocage de la libération de sérotonine, histamine et bradykinine...

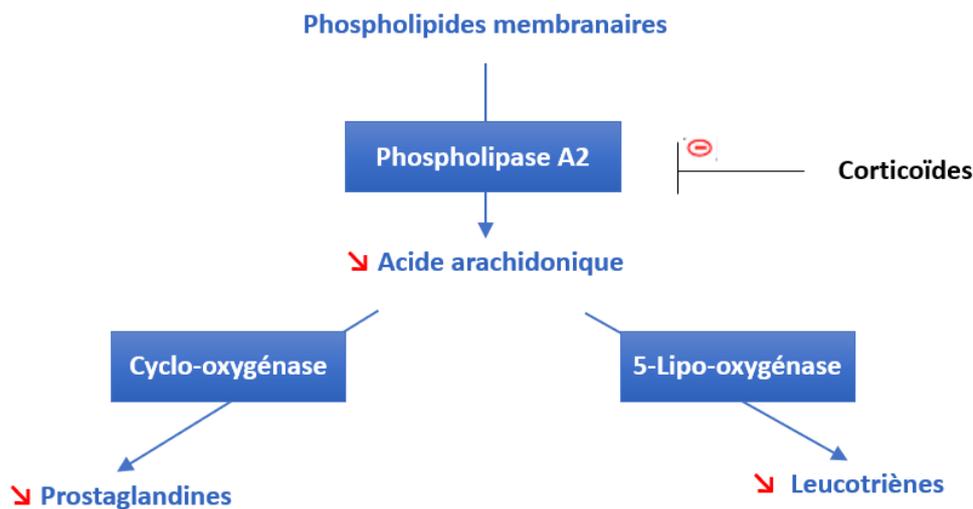


Figure 8: Mécanisme d'inhibition de la phospholipase A2 par les corticoïdes (3)

Dans la prise en charge des allergies, ils peuvent être utilisés par voie orale, nasale, cutanée ou même injectable dans certaines formes aiguës. (33)

↳ **Corticoïdes par voie orale** (Erreur ! Source du renvoi introuvable.Erreur ! Source du renvoi introuvable.)

Ils sont utilisés pour les réactions allergiques sévères telles que l'œdème de Quincke, l'urticaire géante, des états allergiques sévères (rhinite ou asthme allergique) ou le choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.

Les corticothérapies sont souvent de courte durée (moins de dix jours), de posologie de 1 à 2 mg/kg/jour en une prise le matin pour mimer la sécrétion endogène de cortisol.

Les corticoïdes peuvent entraîner de nombreux effets indésirables liés à leurs activités biologiques comme la rétention hydrosodée, l'hypokaliémie, l'ulcère gastroduodéal, l'excitation... Leur courte utilisation dans le traitement de la crise d'allergie, limite souvent ces effets et permet un arrêt brutal du traitement.

Tableau 4: Principaux corticoïdes par voie orale disponible en France (33)

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Posologie adulte
Hydrocortisone	Hydrocortisone Roussel®	Cp 10mg	20 à 40mg/ jour
Prednisone	Cortancyl®	Cp 1mg, Cp séc 5 et 20mg	Attaque : 0,35 à 1,2mg/kg/j Entretien : 5 à 15mg/ jour
Prednisolone	Solupred®	Cp efferv et Cp orodisp 5 ou 20mg, sol buv 1 mg/ml	
Méthylprednisolone	Médrol®	Cp sec 4, 16, 32 et 100mg	Attaque : 0,3 à 1mg/kg/j Entretien : 4 à 12mg/ jour
Bétaméthasone	Célestène®	Cp orodisp 2mg, sol buv en gouttes 0,05%	Attaque : 0,05 à 0,2 mg/kg/j Entretien : 0,5 à 1,5 mg/ jour
	Betnesol®	Cp efferv 0,5mg	
Dexaméthasone	Dectancyl®, Dexsol®, Neodes®	Cp 0,5mg Sol buv 2 mg/5mL Cp 40mg	Attaque : 0,05 à 0,2mg/kg/j Entretien : 0,5 à 1,5mg/ jour
Budésonide	Entocort®, Mikicort®	Gélule 3mg	Attaque : 9mg le matin Entretien : 6mg le matin

↳ **Dermocorticoïdes** (Erreur ! Source du renvoi introuvable.)

Ils agissent sur les rougeurs et les démangeaisons en diminuant la réaction inflammatoire de la peau.

Ils sont répartis en quatre classes selon leur puissance, les classes I à III sont délivrables uniquement sur ordonnance contrairement à la classe IV. Les classes I et II ne doivent être utilisées que sur des périodes courtes et des zones cutanées limitées.

Ils sont utilisés sous différentes formes galéniques. Les crèmes sont indiquées pour les lésions suintantes, les pommades pour les lésions sèches et les lotions lorsque le cuir chevelu est atteint. Ils sont contre-indiqués si la peau est infectée ou présente des plaies.

Quelques effets indésirables peuvent être observés pendant le traitement de type retards de cicatrisation, vergetures, surinfections cutanées... Leur utilisation ne doit pas être prolongée pour éviter de fragiliser la peau.

On recommandera un arrêt progressif de leur application afin d'éviter un effet rebond.

Ils sont classiquement utilisés dans le traitement de la dermatite atopique.

Tableau 5: Dermocorticoïdes classés selon leur activité anti-inflammatoire (36)

Activité anti-inflammatoire	DCI	Nom commercial	Forme galénique	Concentration en %
Très forte	Clobétasol propionate	Dermoveal®	Cr, gel capillaire	0,05
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	Cr, pommade	0,05
Forte	Bétaméthasone valérate	Betneval® Vetneval® Lotion	Cr, pommade, émulsion	0,10
		Célestoderm®	Cr	
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Cr	0,10
	Acéponate d'hydrocortisone	Efficort®	Cr hydrophile ou lipophile	0,127
	Difluprednate	Epitopic 0,05®	Cr, gel	0,05
	Fluticasone	Fluxovate®	Cr	0,05
			Pommade	0,005
	Désonide	Locatop®	Cr	0,10
	Hydrocortisone butyrate	Locoid®	Cr, Cr épaisse, émulsion fluide, lotion, pommade	0,10
	Duflucortolone valérate		Nérisone®	
		Nérisone® Gras	Pommade anhydre	0,10
Modérée	Bétaméthasone valérate	Célestoderm® Relais	Cr	0,05
	Difluprednate	Epitopic 0,02%®	Cr	0,02
	Désonide	Locapred®	Cr	0,10
	Flucinolone acétonide	Synalar®	Solution	0,01
	Désonide	Tridésanit®	Cr	0,05
	Flucortolone base + caproate	Ultralan®	Pommade	0,50
Faible	Hydrocortisone	Aphilan Démangeaison®	Cr	0,50
		Biacort®	Cr	0,50
		Hydracort crème®	Cr	0,50
		Dermaspraid® démangeaison	Cr, solution	0,50
		Mitocortyl® démangeaison	Cr	0,50
		Hydrocortisone Kérapharm®	Cr	1

Les corticoïdes par voie nasale sont essentiellement utilisés dans le traitement de la rhinite allergique pour leur action sur la congestion nasale, le prurit et les éternuements. (32) (33)

5.2.3. Les antileucotriènes

Les antileucotriènes sont des antagonistes des récepteurs aux cystéinyleucotriènes. Les leucotriènes sont des médiateurs produits lors de réaction immunoallergique par les mastocytes et les éosinophiles. Ils proviennent de la transformation de l'acide arachidonique par la lipoxigénase de type 5. Ils induisent une bronchoconstriction, une augmentation de la sécrétion de mucus et de la perméabilité vasculaire et un recrutement des éosinophiles.

Ils sont essentiellement indiqués dans le traitement de l'asthme en association aux bêtamimétiques. Ils peuvent également être utilisés en monothérapie dans le traitement de fond des asthmatiques légers pour diminuer les crises d'asthmes.

Ils apporteraient une amélioration des symptômes de la rhinite allergique saisonnière chez les patients asthmatiques légers à modérés (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). (35)

Tableau 6: Antileucotriènes utilisés dans le traitement de l'asthme allergique

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Posologie adulte
Montélukast	Singulair®	Cp	10 mg/ jour au coucher

5.2.4. Les cromones

Les cromones agissent en inhibant la dégranulation des mastocytes par un effet stabilisateur de membrane lié à une action sur les canaux calciques.

Ces médicaments sont indiqués dans le traitement préventif de l'asthme allergique, la rhinite, la conjonctivite allergique et les manifestations de l'allergie alimentaire.

Ils sont administrés sous différentes formes galéniques, par voie locale au niveau de l'œil et de la muqueuse nasale (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). (32)

Tableau 7: Exemples de Cromones utilisés dans la rhinite allergique

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Posologie adulte
Cromoglicate de sodium	Alairgix rhinite allergique®, Cromorhinol®	Solution pour pulvérisation nasale	1 pulvérisation, 4 à 6x/ jour
	Allergocomod®, Cromabak®, Cromofree®, Opticron®	Collyre solution	1 goutte, 2 à 6x/ jour

5.2.5. Stratégie globale de prise en charge par type d'allergie :

Tableau 8

Tableau 8: Traitements de prise en charge selon l'allergie (38) (39)

Récapitulatif des traitements selon le type d'allergie	
ALLERGIE	TRAITEMENTS DE PRISE EN CHARGE
Rhinite	En première intention, on utilise au choix ou en association des antihistaminiques H1 par voie orale ou nasale, un cromoglicatate de sodium par voie nasale et un corticoïde par voie nasale (dans les formes les plus sévères).
Conjonctivite allergique	La prise en charge repose sur la prise d'antihistaminiques H1 par voie orale ainsi que d'un collyre anti-allergique composé d'antihistaminique H1 ou de cromoglicatate. L'utilisation du collyre antiallergique sera précédée d'un lavage oculaire avec du sérum physiologique ou une solution boratée sous forme de collyre.
Asthme allergique	Le traitement repose souvent sur une association de médicaments. Le traitement de première intention est l'utilisation d'un $\beta 2$ agoniste inhalé d'action courte pour les crises d'asthmes, pouvant être associé à une corticothérapie par voie orale si besoin. Le traitement de fond comporte des corticoïdes inhalés dans un premiers temps, puis si l'asthme est non contrôlé, on peut ajouter de façon progressive un antileucotriène, un anticholinergique inhalé et un $\beta 2$ agoniste inhalé d'action prolongée.
Urticaire de contact	Les médicaments indiqués en cas d'urticaire sont les antihistaminiques H1 par voie orale, ils sont essentiellement utilisés pour réduire l'intensité des démangeaisons.
Dermatite atopique	<p>Lors des poussées inflammatoires, on associe des dermocorticoïdes à activité modérée ou forte et des antihistaminiques H1.</p> <p>Ces traitements sont accompagnés de mesures adjuvantes à appliquer au quotidien comme l'utilisation de crème hydratante ou émolliente et de pain/huile ou gel sans savon pour limiter la sécheresse cutanée.</p>

5.3. Désensibilisation ou Immunothérapie Allergénique (ITA)

L'immunothérapie allergénique permet de réduire ou même faire disparaître les symptômes de la réaction allergique, c'est actuellement le seul traitement étiologique de l'allergie. Elle consiste à administrer progressivement et de façon répétée l'allergène mis en cause. Le principe est de retrouver un état de tolérance normal face à cet allergène.

De multiples mécanismes intervenant à tous stades de la réaction allergique sont mis en jeu pour restaurer une tolérance normale, comme illustré par la Figure 9. L'administration de l'allergène via l'ITA entraîne une désensibilisation rapide des mastocytes et des basophiles, malgré une augmentation du taux d'IgE spécifiques à cet allergène. La diminution de la dégranulation mastocytaire et des basophiles entraîne une diminution de la libération de médiateurs inflammatoires.

L'immunothérapie allergénique conduit également à une modification de réponse des cellules T. La voie d'activation des cellules effectrices Th2 responsable de la production des IL-4, IL-5 et IL-13 est diminuée, ce qui entraîne une baisse de l'activation des mastocytes, basophiles, éosinophiles et de la production des IgE. La réponse lymphocytaire des cellules T tend vers un profil sain d'individus non allergiques, avec une augmentation des Lymphocytes T régulateurs. Les Lymphocytes T régulateurs induisent la production de facteurs suppresseurs tels que les IL-10 et le TGF- β . Associée à ce mécanisme, on observe une production accrue de lymphocytes B régulateurs.

L'ITA entraîne d'abord une augmentation transitoire des IgE, puis une diminution progressive au fur et à mesure des traitements. Parallèlement à ce phénomène, l'IL-10 et le TGF- β vont activer la production d'IgG4 par les lymphocytes B. Les IgG4 participent à l'inhibition de l'activation des médiateurs inflammatoires et de la présentation de l'allergène au lymphocytes T. (36)

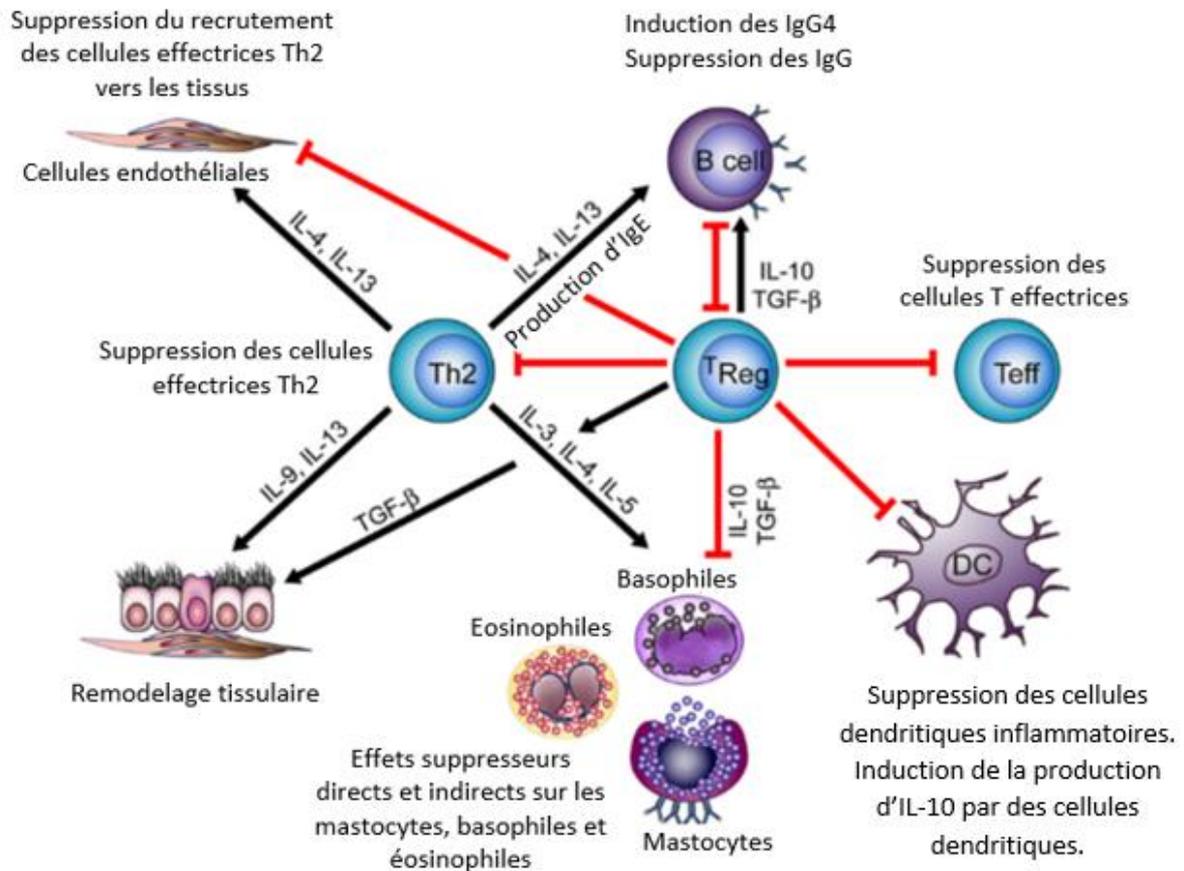


Figure 9: Mécanisme d'action de l'immunothérapie adapté du Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011 (37)

L'immunothérapie allergénique est préférentiellement utilisée pour les rhinites, conjonctivites et asthmes allergiques liés aux pneumallergènes (pollens, acariens, poils d'animaux, venins d'hyménoptères).

On utilise des Allergènes Préparés Spécialement pour des Individus (APSI). Ils s'administrent pendant trois à cinq ans par injections sous-cutanées toutes les semaines, puis tous les mois ; ou par voie sublinguale (tous les jours). On préférera cette dernière moins contraignante et mieux tolérée. (9)

Nous venons de lister les traitements les plus courants de l'allergie, ceux-ci sont variés et permettent de cibler les différentes formes d'allergies. Néanmoins, nous sommes actuellement dans une ère, où nous recherchons de plus en plus des solutions naturelles pour nous soigner. Dans cette optique, pourquoi ne pas s'intéresser au microbiote, les probiotiques ont-ils une place dans la prise en charge de l'allergie ?

II. Perspective d'une nouvelle approche dans l'accompagnement de la prise en charge de l'allergie : place des probiotiques ?

1. Qu'est-ce que le microbiote ?

1.1. Définition

Le microbiote est l'ensemble des microorganismes (bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes) présents dans un environnement défini.

Le microbiome regroupe quant à lui tous les microorganismes, leurs génomes et leurs environnements.

Dans l'organisme, il existe différents microbiotes au niveau du nez, de la bouche, de la gorge, de l'intestin, des poumons, du vagin, de la peau. Leurs compositions en microorganismes sont différentes car leur développement dépend du microenvironnement local (tel que les conditions de pH, d'anaérobiose, du transit...). (38)

1.2. Composition

Le microbiote compte plus de cent trillions de microorganismes. Sa composition est unique à chaque individu autant sur le plan quantitatif que qualitatif, on retrouve cependant un noyau commun de bactéries chez tous les êtres humains en bonne santé (environ un tiers de leur microbiote). Malgré cette diversité interindividuelle en termes de composition, les fonctions du microbiote sont globalement conservées entre les individus.

Un microbiote dit « sain » est caractérisé par une grande diversité des espèces présentes, une résistance et stabilité dans le temps de ces espèces et une grande richesse pour les gènes microbiens intestinaux. (38)

Le microbiote est étudié depuis des années, cependant une des difficultés majeures est de pouvoir cultiver les microorganismes.

De nouvelles technologies permettent aujourd'hui d'identifier phylogénétiquement et/ou quantifier les composants du microbiote par analyse des acides nucléiques directement extraits des selles. La plupart de ces techniques sont basées sur l'extraction de l'Acide

Désoxyribonucléique ou ADN et l'amplification des Acides Ribonucléiques ou ARN ribosomiaux 16S. Les séquences du gène de l'ARN 16S peuvent ensuite être exploitées par *Polymerase Chain Reaction* ou PCR, et séquençage métagénomique pour caractériser les souches du microbiote. (39)

Parmi les espèces bactériennes retrouvées chez l'homme, on retrouve plus de cent soixante espèces appartenant à des phylum différents. Taxonomiquement, les bactéries sont classées en phyla, classes, ordre, famille, genre et espèces. Par exemple :

- Phyla : *Firmicutes*
- Classe : *Bacilli*
- Ordre : *Lactobacillales*
- Famille : *Lactobacillaceae*
- Genre : *Lactobacillus*
- Espèce : *Lactobacillus plantarum* (40)

Les trois phyla bactériens dominants chez l'homme sont *Firmicutes*, *Bacteoidetes* et *Actinobacteria*, illustrés Figure 10. Ils représentent plus de 90 % du microbiote.

Le phylum *Firmicutes* (bactérie Gram positif) est fortement représenté. Il se compose de deux groupes : *Eubacterium rectale-Clostridium coccoïdes* composé des genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrovibrio*, et le groupe *Clostridium leptum* constitué avec des espèces comme *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *Ruminococcus flavefaciens*.

Le phylum *Bacteoidetes* comporte les genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*.

Le phylum *Actinobacteria* est le moins abondant, il est majoritairement représenté par le genre *Bifidobacterium*. (39) (41)

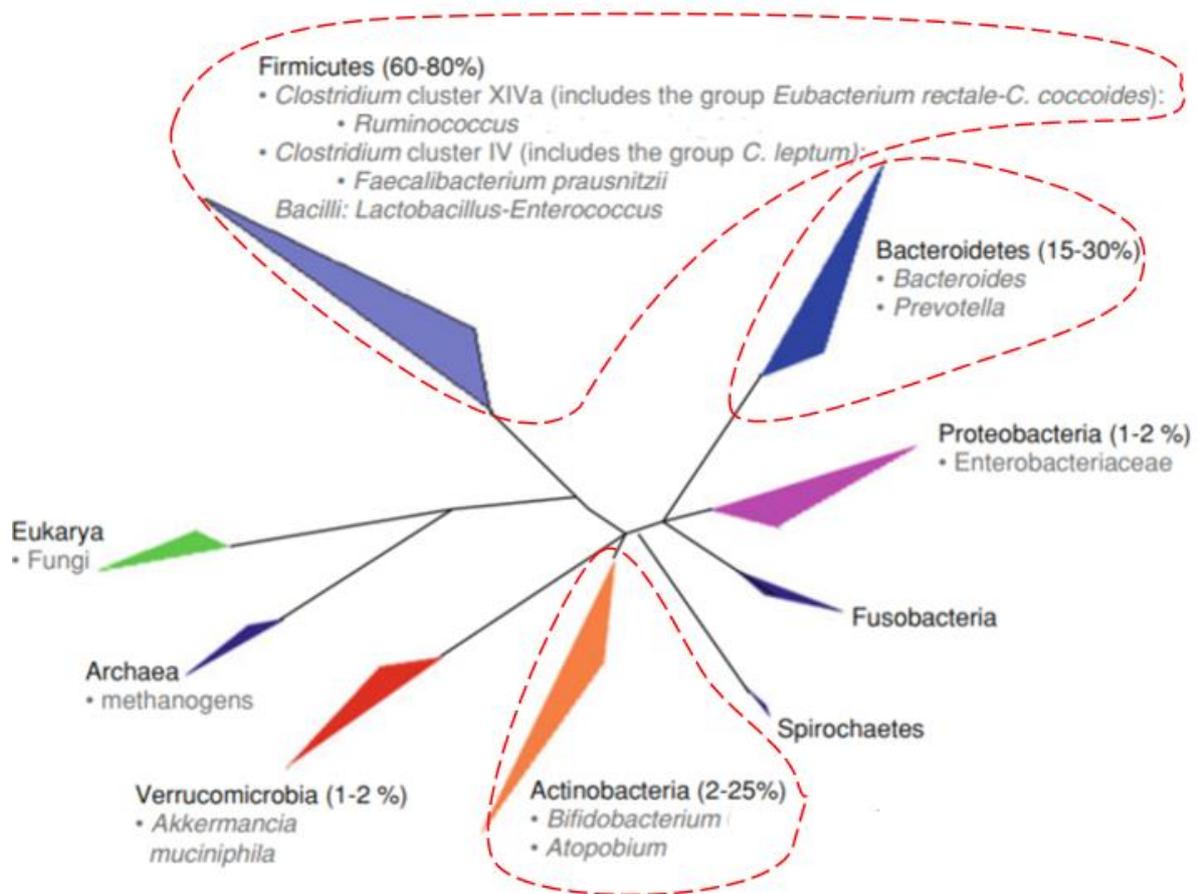
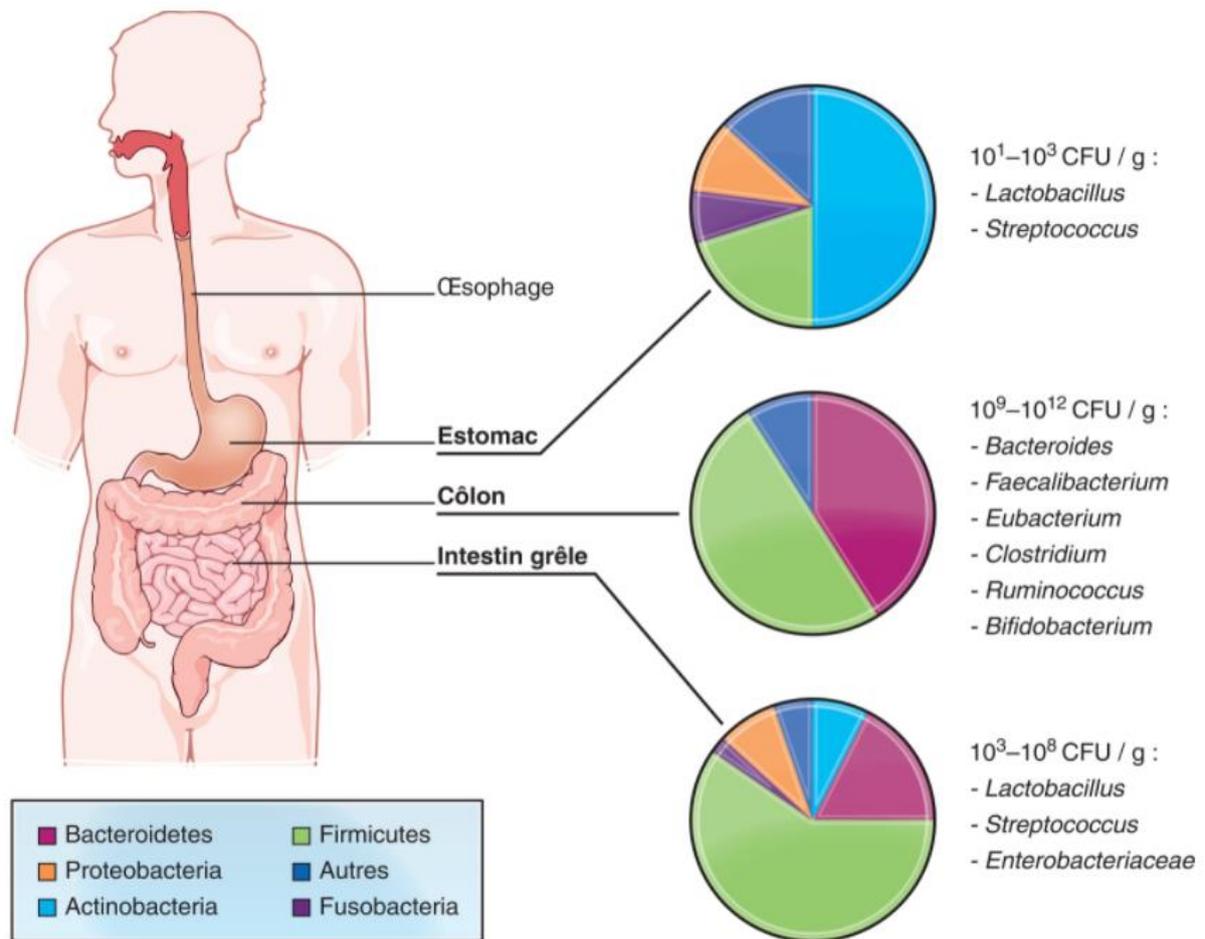


Figure 10: Composition du microbiote chez l'homme. Adapté de Cheng et al. 2013.
Les trois phyla principaux sont mis en évidence par un cercle rouge. (42)

Le microbiote majeur de l'organisme est le microbiote intestinal. Il code plus de trois millions de gènes alors que le génome humain est constitué d'environ vingt-trois mille gènes. Il comporte de 10^{12} à 10^{14} microorganismes, soit deux à dix fois plus que le nombre de cellules qui constituent notre corps.

La composition et l'abondance du microbiote intestinal varient tout le long du tube digestif atteignant une densité maximale au niveau du colon avec 10^{12} bactéries, comme illustré Figure 11. Cette variation s'explique par des différences de pH, d'oxygénation, de temps de digestion, de disponibilité des substrats et des sécrétions qui évoluent selon les organes. (39) (41)



Modifié d'après Dave et al. Translational research 2012

Figure 11: Composition et densité du microbiote selon la localisation (41)

1.3. Facteurs influençant la composition du microbiote

Comme évoqué précédemment, la composition du microbiote est propre à chaque individu. Il existe en effet des facteurs influençant sa composition comme l'éthnie, les habitudes alimentaires et culturelles, l'Indice de Masse Corporelle ou IMC, l'activité physique...

De plus, au-delà des variations interindividuelles, le microbiote évolue au cours de la vie des individus (illustré Figure 12 et Figure 13), selon l'âge, l'alimentation, la localisation anatomique, la prise de médicaments...

1.3.1. Variations entre individus

Le microbiote de chaque individu est caractérisé par un groupe de bactéries de genres différents nommé entérotype. On observe trois entérotypes majeurs : *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*. Un entérotype est une association fonctionnelle harmonieuse d'espèces bactériennes.

Les entérotypes semblent majoritairement établis selon l'ethnie, les habitudes alimentaires et culturelles. Par exemple, des études portant sur l'influence des habitudes alimentaires sur le microbiote ont montré que les africains présentent majoritairement un entérotype *Prevotella*. Leur régime alimentaire est riche en céréales, légumes locaux et protéines animales. Le microbiote européen (en prenant en compte le régime alimentaire de l'ouest riche en lipides et protéines animales) est principalement d'entérotype *Bacteroidetes*.

Parmi les facteurs influençant la composition on retrouve également l'IMC et l'exercice physique.

Des études portant sur l'impact de l'IMC des enfants et la composition du microbiote ont démontré que les enfants d'IMC normaux ou en surpoids possèdent un microbiote plus diversifié que ceux de faible poids. D'autre part, les enfants obèses présenteraient un microbiote appauvri en *Bifidobacterium* et *Bacteroidetes*.

De plus, la pratique d'exercice physique quotidien participe au maintien et au renforcement de la diversité du microbiote. (39)

1.3.2. Evolution au cours de la vie

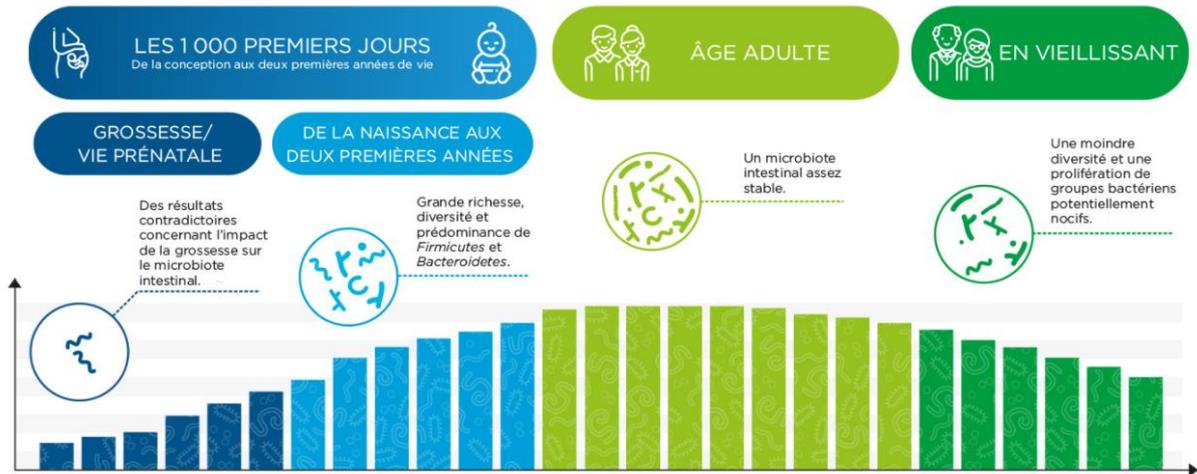


Figure 12: Evolution du microbiote au cours de la vie (38)

1.3.2.1. De la naissance au trois premières années de vie (39)

In utero, le nouveau-né est stérile, c'est au cours de la naissance qu'il est exposé pour la première fois aux microorganismes. Une colonisation massive se débute dès cette première exposition par un microbiote d'abord tout simple.

Les premières bactéries retrouvées à la naissance sont des aérobies-anaérobies facultatives telles que des Staphylocoques, Entérocoques ou Entérobactéries. Puis dans les jours qui suivent, d'autres bactéries colonisent la flore du nouveau-né, ce sont les anaérobies strictes comme les *Bifidobacteriums* retrouvés en dominance, les *Bactéroïdes* et *Clostridium*.

Il existe des facteurs établis qui influencent la mise en place du microbiote. Tout d'abord l'âge gestationnel à la naissance. Des études ont montré que la composition du microbiote d'enfants nés prématurés est moins diversifiée et plus riche en bactéries potentiellement pathogènes (par exemple de la famille des *Enterobacteriaceae*) par rapport à des enfants nés à terme. Cette différence peut s'expliquer par une immaturité des organes chez les prématurés, ainsi qu'un environnement particulier à la naissance exposant ces enfants de façons prolongées aux antibiotiques, à l'hôpital et à l'alimentation entérale.

Ensuite, le mode d'accouchement oriente dès la naissance vers des microbiotes différents. Les nouveau-nés accouchés par voie basse acquièrent un microbiote proche des bactéries intestinales, vaginales et cutanées de la mère. On retrouve en dominance des genres tels que : *Bifidobacterium*, *Esherichia*, *Staphylococcus*, *Bacterides* et *Streptococcus*.

Pour les enfants accouchés par césarienne, ils rencontrent uniquement les bactéries de l'environnement hospitalier (air, personnel soignant) et de la peau de la mère. Des études ont montré que ces enfants nés par césarienne présentent une diversité au niveau de leur microbiote plus faible durant les vingt-quatre premiers mois de vie.

Dès la naissance, la mise en place du microbiote est également influencée par l'alimentation du nouveau-né mais également de la mère si elle allaite.

Des études ont montré que les enfants allaités présentent un microbiote plus diversifié en *Bifidobacterium* et plus pauvre en *Clostridium difficile* et *Escherichia coli* que les enfants nourris au lait maternisé.

De plus, une complémentation en probiotiques pendant la grossesse, combinée à un accouchement par voie basse, augmente les *Bifidobacterium spp.* et les *Lactobacilli spp.* dans le lait.

La diversification alimentaire est ensuite une étape clé dans la diversification du microbiote. L'introduction d'aliment solide coïncide avec des changements de microbiote, on retrouve une abondance de *Bifidobacterium*, *Clostridium* et *Bacteroides* à la suite de cette période.

Au cours des premières années de vie, les profils bactériens se diversifient ensuite au contact des bactéries provenant de l'environnement de l'enfant, de son alimentation, des bactéries cutanées des adultes qu'il côtoie. Ce profil se rapproche du microbiote d'un adulte et se stabilise vers l'âge de trois ans.

1.3.2.2. De l'adulte à la personne âgée (39)

Le microbiote de l'homme adulte reste globalement stable au cours du temps. Néanmoins, il peut être modulé par certains facteurs comme les hormones sexuelles, l'alimentation, la prise de médicaments, la maladie, l'environnement et l'hygiène de vie...

Prenons l'exemple de la prise de médicaments, la classe la plus connue engendrant des perturbations du microbiote sont les antibiotiques du fait de leur mécanisme d'action. Il a été observé que les antibiotiques à large spectre entraînent un dérèglement de la balance *Firmicutes* (diminuées) et *Bacteroidetes* (augmentées). De plus, la diversité et l'abondance bactériennes diminuent sous traitement antibiotique. Cette altération dépend de la classe,

dose, période d'exposition, action pharmacologique et cible bactérienne de l'antibiotique.

On remarque une dernière étape dans l'évolution du microbiote au moment du vieillissement. Plusieurs études ont décrit une diminution de la diversité et de la stabilité du microbiote avec l'âge. Cela peut s'expliquer par des facteurs physiologiques (changement de mode de vie, malnutrition, modification de la digestion) et des facteurs pathologiques (pathologies multiples, polymédication).

Cette modification de composition du microbiote entraîne des modifications de ses fonctions et rend les individus plus sensibles à certaines pathologies. Par exemple, on observe une diminution des *Bifidobacterium spp.* et une augmentation des *Clostridium* et *Proteobacteria* chez le sujet âgé. Or, les *Bifidobacterium* participent à la stimulation du système immunitaire et au bon fonctionnement métabolique. Cet appauvrissement en *Bifidobacterium* est une hypothèse pour expliquer un système immunitaire moins réactif, et des problèmes de malnutrition chez la personne âgée.

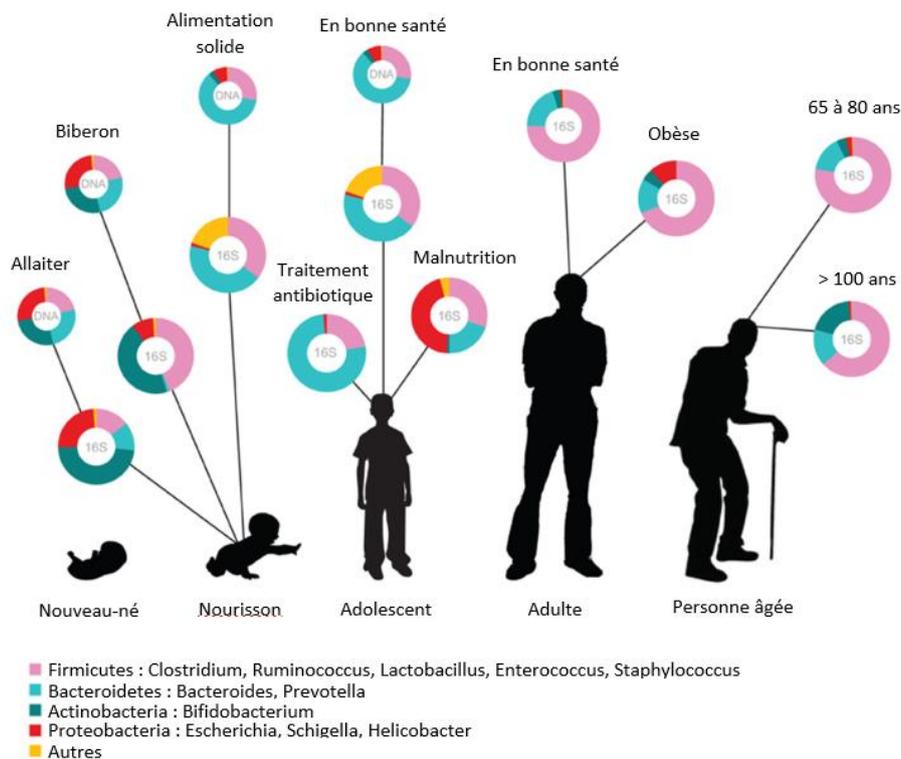


Figure 13: Abondance relative des principaux phyla du microbiote à travers les étapes de la vie et des perturbations, mesuré par ARN 16S (16 S) ou approche métagénomique (Deoxyribonucleic Acide or DNA). (43)

1.4. Fonctions

Le microbiote intestinal joue un rôle central sur de nombreuses fonctions physiologiques de l'homme comme la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, un rôle de barrière face à la colonisation des microorganismes pathogènes, il participe au développement du système immunitaire et aux interactions avec les cellules épithéliales...

1.4.1. Fonctions métaboliques

La principale source d'énergie du microbiote intestinal provient de glucides et protéines contenues dans les fibres alimentaires non digérées par son hôte. La biotransformation de ces substrats par le microbiote colique permet à la fois d'apporter de l'énergie aux bactéries et de produire une diversité de métabolites qui seront par la suite absorbés et utilisés par l'hôte.

1.4.2. Effets de protection et barrière

Le microbiote participe à la protection vis-à-vis des microorganismes pathogènes exogènes par le biais de multiples mécanismes. Il existe un mécanisme de compétition entre les nutriments et les sites d'adhérences épithéliales entre les agents pathogènes et les bactéries commensales. D'autre part, certaines bactéries du microbiote induisent la production de peptides antimicrobiens (par exemple, *Lactobacillus rhamnosus*), par les cellules épithéliales, et produisent elles-mêmes des bactériocines capables de détruire les bactéries pathogènes. Enfin, le microbiote contribue à stimuler la production d'immunoglobulines de type A sécrétées et à maintenir le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales.

Tous ces mécanismes concourent au maintien d'une barrière saine qui bloque le passage de bactéries ou virus pathogènes, de toxiques ou d'allergènes, comme illustré Figure 14. Une barrière saine ne laisse passer que les micronutriments essentiels au bon fonctionnement de notre organisme. En revanche si la muqueuse est altérée, ce qui peut être le cas si le microbiote est déséquilibré (dysbiose), elle devient perméable aux éléments pathogènes comme les allergènes, ce qui peut avoir pour conséquence des réactions allergiques.

Maintenir cette barrière cohésive est donc primordiale chez les personnes souffrant d'allergie.

(44) (45)

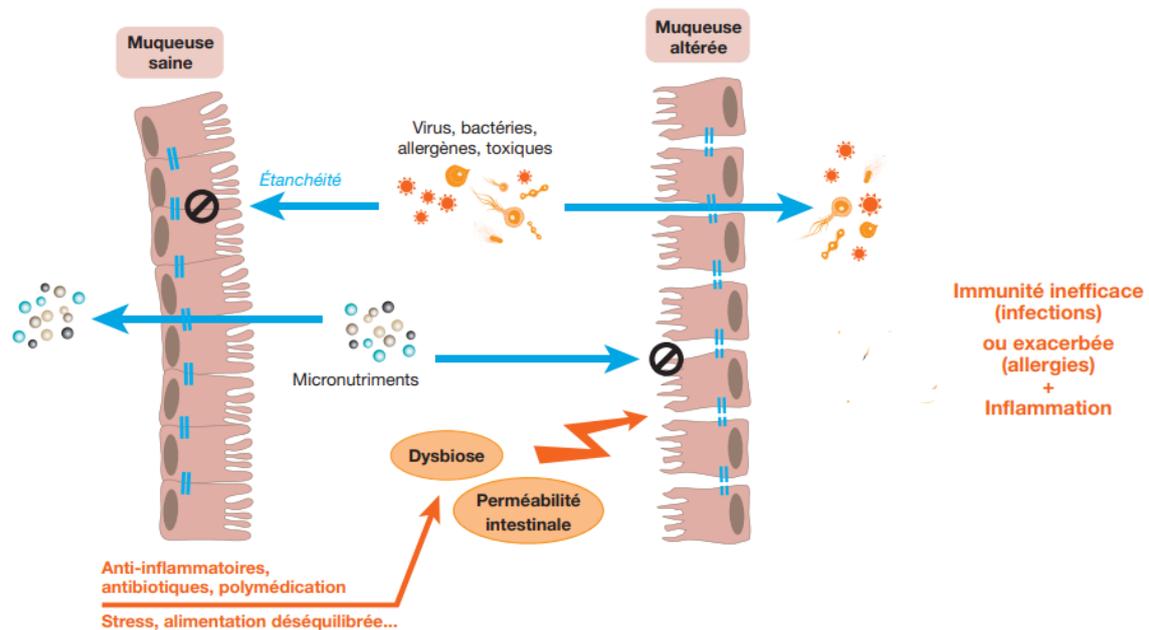


Figure 14: Hyperperméabilité intestinale : cause et conséquence sur l'immunité (source: Nutergia (46))

1.4.3. Fonctions immunitaires

Le nouveau-né possède peu de cellules immunitaires, les bactéries de son microbiote intestinal coopèrent dès la naissance avec le système immunitaire pour mettre en place les structures immunitaires, puis tout au long de la vie pour assurer son bon fonctionnement.

Des études (41) sur des modèles murins axéniques (nés et élevés en milieux stériles) ont démontré le rôle crucial du microbiote intestinal dans le développement, la maturation et les fonctions du système immunitaire.

Ces études ont révélé des anomalies au sein du système immunitaire intestinal chez les souris axéniques, notamment une immaturité des plaques de Payer ayant un rôle dans l'immunité innée et une diminution d'immunoglobuline de type A. Ces anomalies se sont révélées réversibles en quelques semaines par l'implantation d'un microbiote chez les souris axéniques.

Suite à ces études, les rôles de certaines bactéries et de leurs métabolites dans la maturation du système immunitaire ont été mis en évidence.

Les genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, présents rapidement dans la flore du nouveau-

né, possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Ils inhibent les facteurs de transcription de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 β , le TN α et l'interleukine 6.

Certaines bactéries pro-inflammatoires du microbiote ont été mises en évidence, c'est le cas des Bactéries Segmentées Filamenteuses ou SFB issues de la classe des *Clostridiae*. Elles participent à la maturation du système immunitaire intestinal de la souris notamment en induisant les cellules effectrices de la voie Th17. Les souris pauvres en SFB présentaient une diminution de production d'immunoglobuline A et une diminution de la réponse lymphocytaire T (notamment des lymphocytes Thelper 17).

D'autres espèces de *Clostridium*, via les substances issues de leur métabolisme, contribuent au développement des lymphocytes Treg. (47)

Pour résumé, ces études ont établi que les bactéries du microbiote intestinal participent à l'homéostasie du système immunitaire notamment en modulant la production d'immunoglobulines de type A, en participant à l'effet barrière et à la maturation immunitaire adaptative intestinale (différenciation des lymphocytes en lymphocytes helpers ou régulateurs). Elles ont également un rôle dans les signaux de régulation de production de protéines antimicrobiennes et des cellules pro-inflammatoires comme les cytokines. (48) (49)

En conclusion, il existe une relation entre la présence d'un microbiote intestinal, le maintien de l'homéostasie et le bon fonctionnement du système immunitaire.

1.5. La dysbiose (48) (50)

La dysbiose peut être définie comme une rupture de la symbiose entre le microbiote et son hôte. On observe des modifications de la composition du microbiote intestinal qui peuvent être de différentes natures : excès de microorganismes potentiellement délétères ou manque d'organismes bénéfiques, diminution de la biodiversité microbienne. Ces modifications aussi bien qualitatives que quantitatives du microbiote engendrent des effets néfastes notamment des prédispositions à certaines pathologies.

Des études mesurant l'abondance relative de différentes espèces des microbiomes humains ont établi un lien entre des combinaisons de microorganismes et certains problèmes de santé tels que les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies métaboliques, l'ostéoporose, l'allergie, le cancer.

On retrouve différentes causes à cet état : l'alimentation, le mode de vie, la prise de certains médicaments... Ces éléments contribuent à générer des altérations du métabolisme bactérien et orienter vers la prolifération de microorganismes potentiellement pathogènes.

Une des solutions pour rétablir la diversité du microbiote est l'administration de probiotiques.

2. Les probiotiques

2.1. Définitions

Le terme probiotique a été introduit en 1954 par Ferdinand Vergin en comparant les effets délétères des antibiotiques sur la flore avec les effets favorables des bactéries bénéfiques « Probioyika ». (51)

La définition de probiotique a ensuite évolué et s'est étoffée au fil des découvertes de la recherche. Selon la définition, donnée par Guarner et Schaafsman en 1998, on peut définir les probiotiques comme des « *microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en certaines quantités, exercent des effets bénéfiques sur la santé au-delà des effets nutritionnels traditionnels* ». (52) Cette définition a été adoptée par la *Food and Agriculture Organization* ou FAO et l'OMS au début des années 2000.

De cette définition découle l'idée que les probiotiques peuvent être à la fois consommés en tant que composant alimentaire, ou souche viable en tant que probiotique.

En 2013, un groupe d'experts a été convoqué par l'*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* ou ISSAP pour discuter du domaine des probiotiques. Ce groupe a légèrement remanié cette définition comme suit : « *micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte* ».

Par exemple le terme « ingéré » a été remplacé par « administré » pour élargir les voies d'utilisation des probiotiques.

Ce groupe d'experts s'est intéressé aux limites de la définition et ont proposé une liste des formes sous lesquelles on peut retrouver les probiotiques tels qu'illustrés Figure 15. La distinction entre les microorganismes caractérisés de probiotiques ou non probiotiques est la preuve d'un effet bénéfique sur la santé. (53)

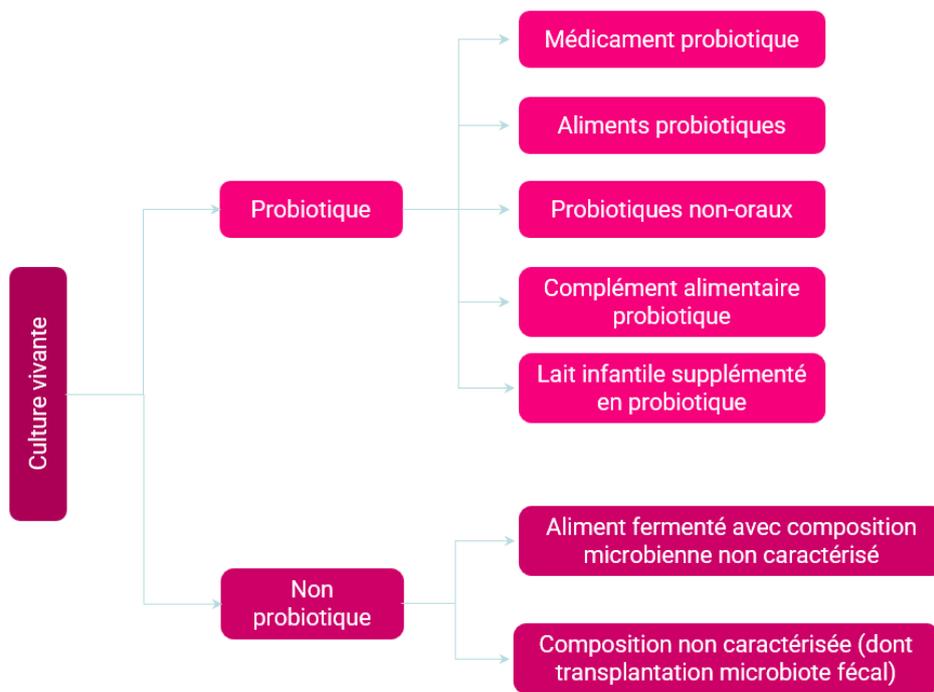


Figure 15: Cadre pour l'utilisation du terme "probiotique" selon l'Association scientifique internationale pour les probiotiques (53)

Les probiotiques sont à différencier des prébiotiques qui ne sont pas des microorganismes. Gibson et al et Schaafsma les ont décrits comme des : « *substances fermentescibles qui possèdent un effet bénéfique sur la flore intestinale* ». (51) Les prébiotiques sont des composés contenus dans notre alimentation (fibres, petits sucres, inuline...) qui constituent une source d'énergie pour la flore intestinale. De même que les probiotiques, leur utilisation en pratique peut être intéressante vis-à-vis de la prévention et du traitement des maladies associées à une dysbiose.

2.2. Caractéristiques des souches

Selon le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ou ANSES) de 2005 et le rapport de la *World Gastroenterology Organisation* (ou WGO) de 2011, un microorganisme ne peut être appelé « probiotique » qu'après avoir démontré des effets bénéfiques sur la physiologie ou la santé de l'Homme. Il doit également être identifié par son genre et sa souche, être vivant et stable dans le produit jusqu'à la date limite de consommation. (54) (55)

Une souche probiotique doit pouvoir à la fois atteindre son site d'action et agir, tout en étant inoffensif pour son hôte. L'ensemble des caractéristiques qui lui sont nécessaires sont résumés sur la Figure 16.

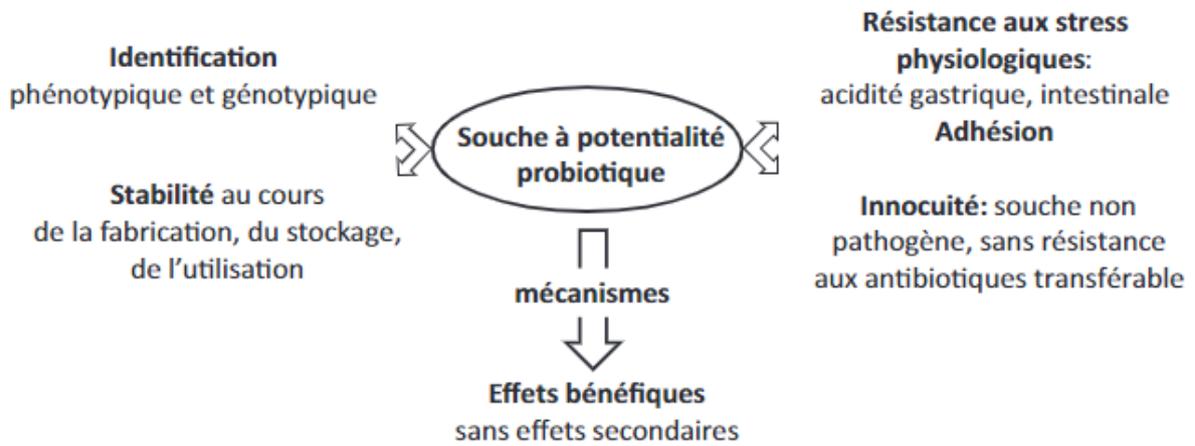


Figure 16: Caractéristique d'une souche probiotique (56)

2.2.1. Identification

La classification des microorganismes utilisés en tant que probiotique suit celle établie par la communauté scientifique. Une souche probiotique est nommée spécifiquement par son genre, son espèce, sa sous-espèce et un caractère alphanumérique, comme illustré Figure 17. Cette identification précise est importante car les propriétés d'un probiotique sont établies pour une souche donnée, plutôt que pour son espèce ou son genre. (57)

Les souches probiotiques les plus courantes sont les *Lactobacillus*, les *Bifidobacterium*, les *Streptococcus* et les levures *Saccharomyces*.

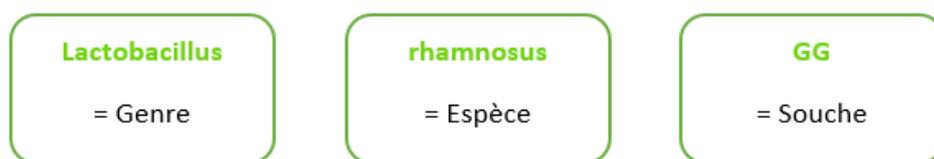


Figure 17: Exemple nomenclature pour *Lactobacillus rhamnosus GG*

Selon la *guideline* de la FAO et l'OMS, les souches doivent être déposées dans la collection nationale de culture de microorganismes.

Les techniques d'identification des souches peuvent varier, elles regroupent les tests phénotypiques et génétiques. Par exemple, via une électrophorèse en champ pulsé, des méthodes d'hybridation ADN/ADN ou un séquençage de l'ADN ribosomique 16S. (58) (59)

2.2.2. Résistance aux stress physiologiques

Pour avoir des effets bénéfiques pour son hôte, les probiotiques ne doivent pas uniquement survivre au passage du tractus digestif mais doivent être capables de proliférer dans l'intestin. Des tests *in vivo* et *in vitro* doivent être réalisés pour dépister les souches potentielles. Les tests les plus courants sont :

- La résistance à l'acidité gastrique,
- La résistance aux acides biliaires,
- L'adhérence aux mucus et/ou aux cellules épithéliales humaines et lignées cellulaires,
- L'activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes,
- La capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces,
- L'activité de l'hydrolase des sels biliaires.

2.2.3. Innocuité

Les recommandations actuelles préconisent des tests de sécurité et d'innocuité vis-à-vis des souches sélectionnées. Ils consistent à évaluer les profils de résistance aux antibiotiques, certaines activités métaboliques, les effets secondaires au cours d'études sur l'Homme et la surveillance épidémiologique des incidents indésirables chez le consommateur.

(59)

2.3. Réglementation

2.3.1. Mise sur le marché en France

En France, les probiotiques se présentent sous différents statuts : médicaments, compléments alimentaires ou composants d'un aliment.

La mise sur le marché des probiotiques médicaments dépend de l'Agence National du Médicament et des Produits de Santé ou ANSM. Pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM, le médicament doit démontrer son efficacité pour une indication donnée. Seuls quatre probiotiques détiennent le statut de médicament en France, il s'agit de l'Ultra-levure[®], Carbolevure[®], Lacteol[®] et Bacilor[®]. Leur indication est le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et des mesures diététiques. (60)

La commercialisation de probiotiques en tant que complément alimentaire ne nécessite pas d'AMM mais doit être déclarée à la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes ou DGCCRF, conformément aux exigences des articles 15 et 16 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. La DGCCRF autorise ou non la commercialisation du complément alimentaire après études du dossier. (61)

Les compléments alimentaires sont définis comme : « *les denrées alimentaires dont le but est de **compléter le régime alimentaire normal** et qui constituent une **source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés**, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* », selon le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. (61)

2.3.2. Les allégations

Un complément alimentaire ne doit pas revendiquer la prévention ou le traitement des maladies, leurs étiquettes peuvent en revanche notifier des allégations de santé. Une allégation de santé est une « allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé » (définition du règlement (CE) n°1924/2006). (62)

Les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires sont évaluées par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments ou AESA conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1924/2006. Les allégations doivent reposer sur des données scientifiques admises ou justifiées par des données. Sur la base de l'évaluation rendue par l'AESA, la Commission européenne statue sur l'autorisation de l'allégation. Actuellement, toutes les allégations de santé concernant les probiotiques ont été rejetées. (63) Cela implique, qu'aucun complément alimentaire contenant des probiotiques ne peut indiquer d'effet bénéfique sur la santé sur son emballage.

2.3.3. Etiquetage

L'étiquetage des probiotiques désignés comme complément alimentaire repose sur deux niveaux d'obligation.

De même que les denrées alimentaires, les compléments alimentaires doivent suivre les directives émises par l'article 9 du règlement UE 1169/2011. Il impose l'étiquetage des mentions suivantes :

- Dénomination de la denrée alimentaire
- Liste des ingrédients,
- Les allergènes majeurs,
- La quantité de certains ingrédients ou catégories d'ingrédients mis en valeur,
- La quantité nette de denrée alimentaire,
- La date de durabilité minimale ou la date limite de consommation,
- Les conditions particulières de conservation et/ou d'utilisation,
- Le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'exploitant responsable des informations

figurant sur l'étiquetage,

- Le pays d'origine ou le lieu de provenance lorsque cette information est requise,
- Un mode d'emploi, lorsque son absence rendrait difficile un usage approprié de la denrée alimentaire,
- Une déclaration nutritionnelle. (64)

L'étiquetage des compléments alimentaires repose également sur le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Il doit renseigner sur :

- « Le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances,
- La portion journalière de produit dont la consommation est recommandée,
- Un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée,
- Une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié,
- Un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants. » (61)

L'International Probiotics Association ou IPA et le *Council for Responsible Nutrition* (CRN) ont également émis quelques recommandations sur l'étiquetage des probiotiques. Il devrait comprendre :

- La quantité de probiotique viable dans le produit exprimé en unités formants colonies ou UFC,
- La quantité de probiotique indiquée doit refléter la quantité de microorganismes vivants à la fin de la durée de conservation indiquée et non au moment de la fabrication,
- Une identification du genre, de l'espèce et de la souche de chaque microorganisme présent dans le produit,
- Les conditions de stockage du produit. (65)

2.4. Mécanisme d'action

Les probiotiques influencent la composition du microbiote, d'une part en augmentant les bactéries bénéfiques et d'autre part en diminuant celles potentiellement pathogènes. Leurs mécanismes d'action sont multiples, exemples illustrés par la Figure 18. Les probiotiques participent à la lutte contre les pathogènes, au maintien de la barrière intestinale et à la modulation du système immunitaire. (65)

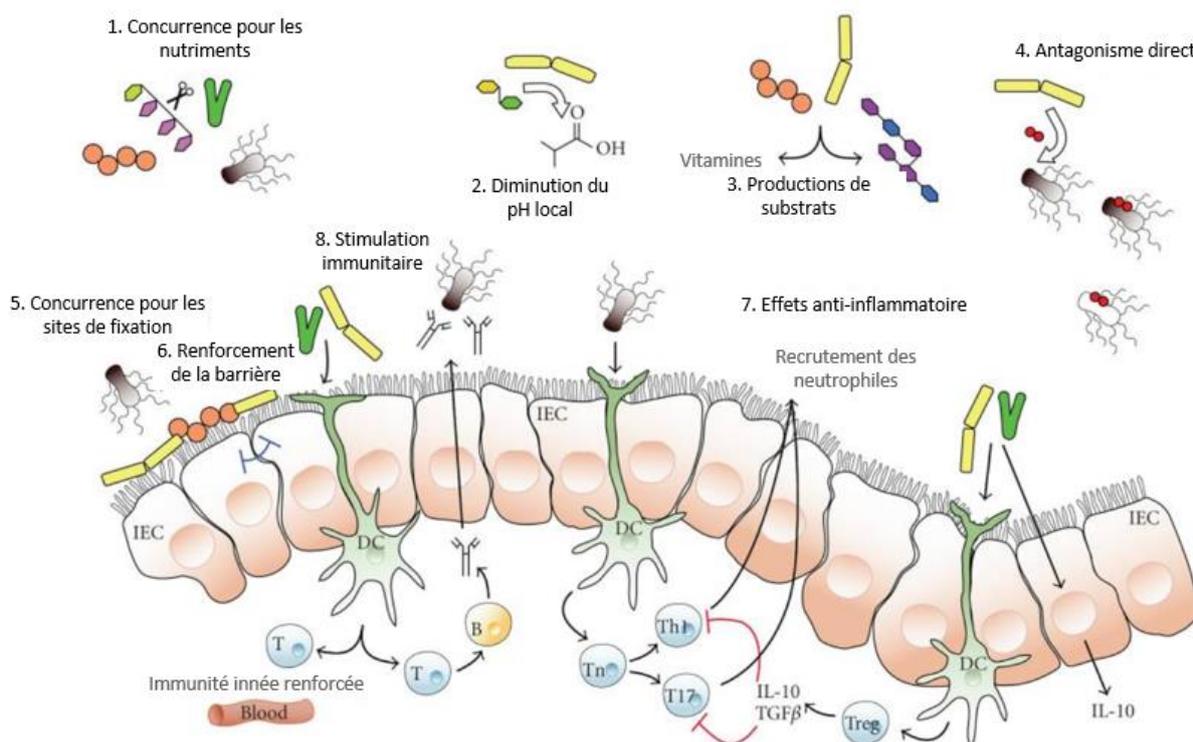


Figure 18. Mécanismes d'action des probiotiques : activité antibactérienne (1, 2, 3, 4, 5), Renforcement de la barrière (6), immunomodulation (7, 8). IEC : cellules épithéliales, DC : cellule dendritique, IL-10 : interleukines 10 (67)

Les probiotiques exercent leur activité antibactérienne via différents mécanismes. Le premier est la production d'un environnement local défavorable aux pathogènes, par exemple par diminution du pH local.

Les probiotiques inhibent aussi la colonisation de bactéries pathogènes par un mécanisme d'exclusion compétitive, ils entrent en concurrence face aux pathogènes pour les nutriments et récepteurs. L'adhésion et la survie des probiotiques au détriment des pathogènes est favorisée par la modification du microenvironnement local. (68)

Le microbiote est également modulé par antagonisme direct, les probiotiques produisent des substances antimicrobiennes assurant la destruction des pathogènes tels que les bactériocines. Le spectre d'activité des bactériocines varie selon la souche, notamment pour

le genre *Lactobacillus* dont certaines bactériocines ne peuvent inhiber que des bactéries apparentées alors que d'autres sont actives sur un spectre plus large d'agents pathogènes. (69)

Le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale est assuré par divers procédés comme la production de mucus, de peptides antimicrobiens, d'immunoglobuline A sécrétatoires et du complexe d'adhésion de la jonction épithéliale. Si celle-ci est altérée, des antigènes bactériens et alimentaires peuvent atteindre la sous-muqueuse et induire des réponses inflammatoires.

Les probiotiques peuvent assurer le maintien de la barrière intestinale en renforçant les jonctions serrées. Par exemple, une étude a montré que la souche *Lactobacillus plantarum* MB452 améliore la fonction de barrière intestinale en augmentant le niveau d'expression des gènes impliqués dans la formation des jonctions serrées.

L'intégrité de la barrière intestinale peut également être préservée grâce à la sécrétion de mucus favorisée par l'augmentation de l'expression de mucine par les probiotiques. (68)

Les probiotiques peuvent exercer un effet immunomodulateur et interagir avec les cellules de l'immunité innée et adaptative : cellules épithéliales et dendritiques, les monocytes et macrophages et les lymphocytes.

Certaines souches probiotiques exercent des effets pro-inflammatoires. Les bactéries probiotiques sont reconnues par les cellules dendritiques et présentées aux lymphocytes T régulateurs, favorisant ainsi la différenciation en lymphocytes B et la sécrétion des Immunoglobulines A (IgA).

D'autres probiotiques induisent au contraire des réponses anti-inflammatoires, par stimulation de l'expression des cytokines dont l'interleukine 10 et d'autres mécanismes encore mal connus. (70)

2.5. Utilisation courante des probiotiques

Les applications actuelles des probiotiques sont nombreuses et touchent de nombreux domaines : la gastro-entérologie, l'immunologie, l'infectiologie, la dermatologie...

Les principales indications des probiotiques sont : la diarrhée associée ou non à la prise d'antibiotiques, les inconforts digestifs, les mycoses vaginales, les infections hivernales... (66)

2.6. Les probiotiques de nouvelle génération ?

Avec l'essor des connaissances sur le microbiote intestinal humain et le lien établi entre la dysbiose et certaines maladies, le concept de Probiotiques de Nouvelles Générations ou NGP est apparu. Martín R et Langella P ont défini les NPG comme des : « microorganismes vivants identifiés sur la base d'analyses comparatives du microbiote qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte ». (71)

Les NGP sont identifiés et sélectionnés à partir de la comparaison des microbiotes de patients et d'individus sains, voir Figure 19. Ces NGP visent à prévenir ou traiter une maladie précise en combinaison aux traitements usuels. Leur administration à un patient atteint de la maladie cible permettrait sa régression.

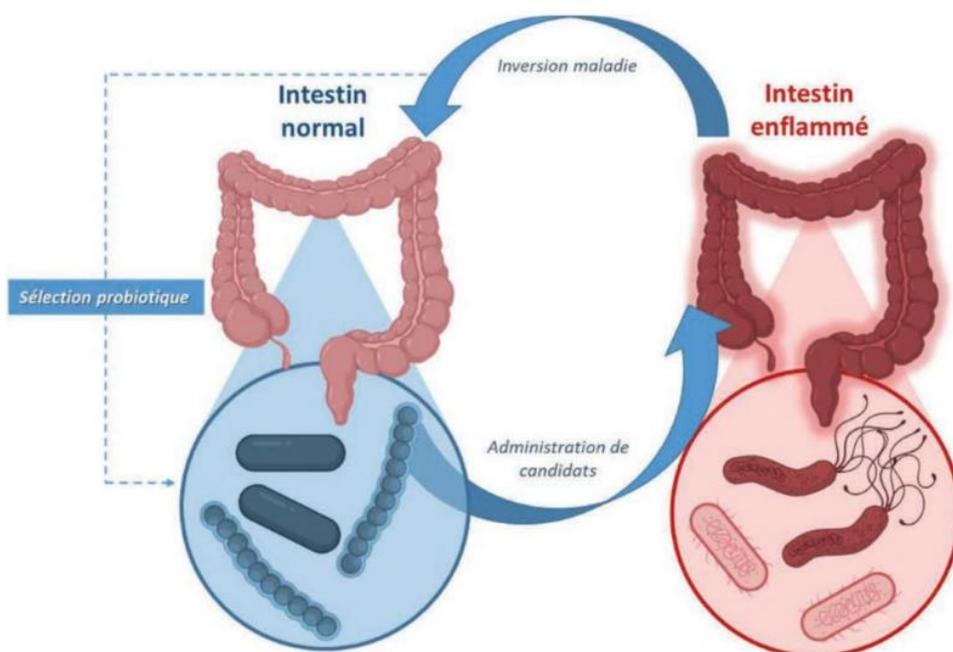


Figure 19: Méthode de sélection des probiotiques de nouvelle génération (comparaison de la composition du microbiote d'un individu atteint de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin ou MICI et d'un individu sain), d'après Martin et al.

(72)

Le Tableau 9 compare les probiotiques dits traditionnels avec ces probiotiques de nouvelles générations. (72)

Tableau 9: Différences entre les probiotiques traditionnels et les probiotiques de nouvelles générations

	Probiotiques traditionnels	Probiotiques de nouvelles générations ou PNG
Cible	Ils ciblent les personnes en bonne santé pour une utilisation préventive, quelques indications de traitement selon les souches.	Pour les patients atteints d'une maladie, ils sont utilisés en traitement en complément des stratégies thérapeutiques traditionnelles.
Identification	Les souches sont identifiées, puis testées <i>in vivo</i> puis <i>in vitro</i>	Ils sont obtenus par comparaison entre le microbiote d'un individu sain et d'un individu atteint d'une pathologie. Les souches sont identifiées et isolées grâce aux outils d'analyses du microbiote et de métabolomique. Elles ont toutes une origine humaine ou animale.
Sécurité	Ils sont répertoriés et ont été considérés comme sûrs par l'AESA via la qualification <i>Qualified Presumption of Safety</i> ou QPS. La <i>Food Drug Administration</i> ou FDA des Etats-Unis les a qualifiés de <i>Generally Recognized As Safe</i> ou GRAS.	Nouvelles souches, nous n'avons pas encore de recul sur leur innocuité. Des études sont encore nécessaires pour évaluer leur efficacité et leur sécurité.
Statut	Ils font parties d'aliments ou de compléments alimentaires pour la majorité. Il existe cependant 4 probiotiques ayant reçu une AMM : Bacilor®, Carbolevure®, Ultra-Levure® et Lacteol®.	Leur statut n'est pas encore défini mais au vu de l'objectif de ces PNG : traiter une pathologie spécifique, il serait cohérent de les faire rentrer dans le cadre réglementaire des médicaments.

Un deuxième type de PNG est en train de voir le jour, ce sont le plus souvent des bactéries lactiques et des Bifidobactéries génétiquement modifiées pour pouvoir acheminer des principes actifs intéressants. Cela revient à utiliser une souche probiotique spécifique et caractérisée comme véhicule pour délivrer une molécule d'intérêt pouvant faire régresser une maladie donnée.

Les principales fonctions attribuées aux probiotiques de nouvelles générations sont l'amélioration des processus inflammatoires, l'action contre les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin ou MICI et le renforcement de la barrière intestinale.

Les souches PNG les mieux caractérisées sont *Faecalibacterium praunitzii* et *Akkermansia mucinphila*. Elles se trouvent en quantités réduites chez les patients atteints de MICI, leur utilisation en complément des traitements habituels est donc une piste intéressante. (72)

Les probiotiques de nouvelles générations sont prometteurs. Leur intérêt réside dans leur cible plus spécifique, une souche vise le traitement d'une maladie. Cette nouvelle génération de probiotiques est à ses débuts, il est maintenant nécessaire de les intégrer à la législation et d'effectuer des essais cliniques chez l'Homme pour prouver leur efficacité et leur innocuité.

3. Impact du microbiote et des probiotiques sur l'allergie

3.1. Données de la littérature

3.1.1. Relation entre dysbiose et allergie

Nous avons précédemment vu que la dysbiose pouvait être à l'origine de multiples maladies. C'est le cas par exemple des allergies.

De nombreuses études ont établi des différences en termes de quantité et de diversité entre les personnes en bonne santé et celles souffrant d'une maladie allergique.

Toutes allergies confondues, on observe globalement une diminution des genres *Lactobacillus* (phylum *Firmicutes*) et *Bifidobacterium* (phylum *Actinobacteria*) chez les personnes développant une allergie et une augmentation des espèces *Escherichia coli* (phylum *Proteobacteria*), *Clostridium difficile* (phylum *Firmicutes*) et *Staphylococcus aureus* (phylum *Firmicutes*). (73) (74)

Il est cependant difficile d'établir un profil bactérien spécifique menant au développement d'allergie du fait de la diversité des études. Les résultats variables obtenus peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité des populations étudiées, de la taille des échantillons et des méthodes d'études, une variabilité de la définition ou de l'évaluation de l'allergie...

Dans le cas de l'asthme, le microbiote des personnes atteintes serait plus riche en protéobactéries pathogènes tel que *Haemophilus spp.* Des études sur des jeunes enfants ont révélé un risque accru d'asthme infantile ou de respiration sifflante chez les nouveau-nés colonisés par certaines bactéries comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Morexella catarrhalis*. (75)

La dermatite atopique a clairement été corrélée avec une variation de la diversité du microbiome notamment cutané. Lors des poussées, celle-ci tend à diminuer, alors qu'elle se retrouve restaurée lors des rémissions. La baisse de diversité pendant les phases de poussées de la maladie est associée à une augmentation de certaines espèces de *Staphylococcus* (*S.aureus* et *S.epidermidis*). Le rôle de ce déséquilibre n'est pas encore bien défini, il reste à déterminer s'il est la cause ou la conséquence des altérations cutanées. (76)

On retrouve également des profils de microbiomes protecteurs vis-à-vis des maladies

allergiques. Par exemple, un microbiote diversifié ou une colonisation précoce en *Lactobacillus* sont associés à une diminution des allergies. (77)

Comme résumé par la Figure 20, les altérations dans la diversité et composition du microbiote provoquées par l'environnement et l'hygiène de vie impactent le fonctionnement du microbiote. Les fonctions physiologiques qu'il assure se retrouvent altérées, notamment les mécanismes immunologiques avec des déséquilibres entre la voie Th1 impliquée dans les phénomènes de tolérance et la voie Th2 promotrice de l'inflammation impliquée dans les maladies allergiques.

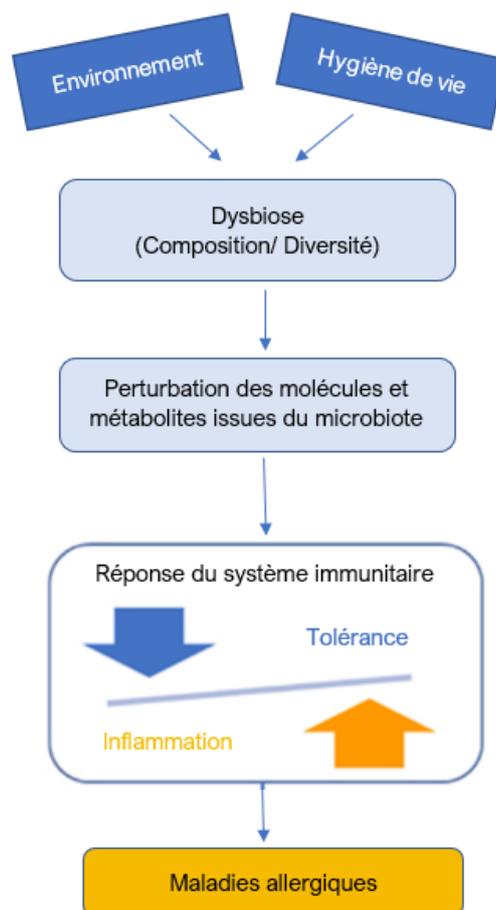


Figure 20: Lien entre dysbiose et maladies allergiques (75)

3.1.2. Les probiotiques dans le traitement de l'allergie

3.1.2.1. Allergies alimentaires

Fu et al. ont étudié l'effet de trois Lactobacilles sur l'immunorégulation et le microbiote intestinal via un modèle murin allergique induit par la β -lactoglobuline, une protéine allergène majeure du lait. Les trois souches choisies sont *Lactobacillus plantarum* ZDY2013, *Lactobacillus plantarum* WLPL04 et *Lactobacillus rhamnosus* LGG.

Leurs données ont montré une diminution de la réponse anaphylactique chez les groupes ZDY2013 et LGG (1,33 +/- 0,82 et 1,25 +/- 0,71 point respectivement), par rapport aux témoins (2,67 +/- 0,82 point) comme illustré Figure 21.

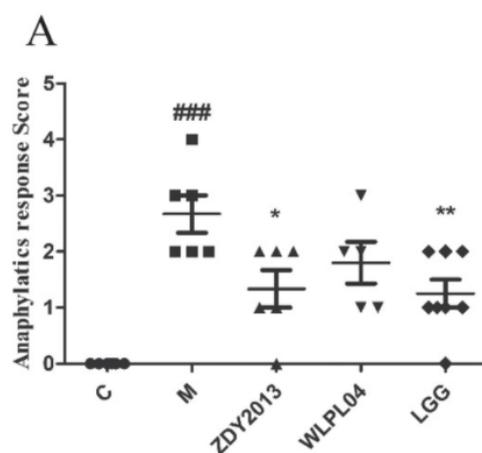


Figure 21: Réponse anaphylactique en fonction du contrôle (C), du groupe sensibilisé (M) ou des groupes supplémentés en *Lactobacillus plantarum* ZDY2013, en *Lactobacillus plantarum* WLPL04 ou en *Lactobacillus rhamnosus* LGG. Résultats exprimés en moyenne +/- l'écart-type. (78)

Cette étude a constaté un effet immunorégulateur, les souches choisies pourraient avoir un effet protecteur contre l'allergie en induisant une réponse cellulaire Th1 ou Treg. Par exemple, l'administration de ZDY2013 et LGG a conduit à l'augmentation du TGF- β , une cytokine aux propriétés immunosuppressives.

L'effet bénéfique de la supplémentation en probiotiques impacte également les jonctions serrées et donc le maintien de la barrière intestinale. Cela suggère le rôle de ces souches sur le développement de l'allergie. (78)

Une méta-analyse regroupant 10 études (853 enfants) a étudié l'impact de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) sur l'allergie au lait de vache chez l'enfant. Les données ont montré un effet global bénéfique de la supplémentation en LGG. L'utilisation de LGG pendant 12 à 36 mois a permis d'améliorer la tolérance immunitaire chez les enfants atteints d'allergie alimentaire (RR :2,22 ; IC à 95% :1,86-2,66). (79)

L'intérêt des probiotiques dans la prise en charge de l'allergie alimentaire n'est pas encore très bien démontré. Les études citées sont résumées dans le Tableau 10.

Toutefois, les études sur des modèles murins ont permis de mettre en évidence quelques souches immunomodulatrices comme *Lactobacillus plantrum* et *Lactobacillus rhamnosus GG*, potentiellement intéressantes dans le traitement des allergies. De plus, des études chez les enfants atteints d'allergie au lait de vache suggèrent qu'une supplémentation en *Lactobacillus rhamonosus GG* serait bénéfique.

Tableau 10: Caractéristiques des études citées - Allergies alimentaires

Sources	Nombres études/ population	Sous-groupes population	Probiotiques	Evaluation Allergie	Conclusion
Fu et al.	/	Modèle murin sensibilisé à la β -lactoglobuline	<i>Lactobacillus plantrum</i> ZDY2013 et WLPL04, <i>Lactobacillus rhamanosus GG</i>	/	Soulage symptôme anaphylaxie, améliore fonction de barrière, immunomodulateur → potentiel effet sur le traitement des allergies alimentaires
Tan et al.	10 études 853 enfants	Enfants < 3 ans	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Score SCORAD	Effet bénéfique des LGG sur la tolérance orale chez les enfants atteints d'allergie au lait de vache

3.1.2.2. Dermatite/eczéma atopique

Une méta-analyse réalisée par Huang et al., relève un effet bénéfique de la supplémentation en probiotiques chez les enfants atteints de dermatite atopique (80). La gravité de la dermatite atopique a été évaluée par l'indice *SCORing Atopic Dermatis* ou SCORAD, ce score repose sur la surface corporelle touchée par la dermatite atopique, les caractéristiques et symptômes cliniques, une échelle analogique sur le prurit et la perte du sommeil (81). Ces effets seraient plus importants chez les enfants de 1 à 18 ans (-4,5, IC95% : -7,45 à -1,54). Parmi les souches étudiées, seuls *Lactobacillus salivarius* (LS) et *Lactobacillus fermentum* (LF) et un mélange de probiotiques ont permis de réduire les valeurs de SCORAD chez les enfants atteints de dermatite atopique. (80)

Makrgeorgou et al. ont étudié les probiotiques dans le traitement de l'eczéma. Selon cette revue réalisée en 2018, les probiotiques font peu ou pas de différence dans les symptômes de l'eczéma, ni dans la qualité de vie des patients atteints d'eczéma. (82)

Une revue réalisée en 2018 par Petersen et al. porte sur le rôle du microbiote intestinal dans la dermatite atopique. Les dix-huit études interventionnelles regroupent un total de 2 802 participants. Les souches utilisées étaient soit des Lactobacilles soit des Bifidobacterium. Les résultats obtenus par ces études se sont révélés hétérogènes, pour huit d'entre elles la supplémentation en probiotiques par voie orale a entraîné une réduction de la gravité de la dermatite atopique. La réduction de la gravité de la dermatite a été associée à une altération concomitante du microbiote intestinal dans six de ces études. (83)

Une revue de 2022 réalisée par Sodré et al. montre des résultats encourageant sur l'utilisation des probiotiques dans la dermatite atopique chez l'adulte. Dans la majorité des études sélectionnées par la revue, la prise de probiotiques par des adultes atteints de dermatite atopique a permis de diminuer leur score SCORAD et de réduire leur prurit. (84)

Les résultats de toutes ces publications (résumé Tableau 11) sont assez hétérogènes. Malgré tout, on observe globalement un effet positif de la supplémentation en probiotiques sur les symptômes associés à l'eczéma et la dermatite atopique.

Tableau 11: Caractéristiques des méta-analyses et revues citées - Dermatite Atopique et eczéma

Sources	Nombres études/ population	Sous-groupes population	Probiotiques	Evaluation Gravité Dermatite atopique	Conclusion
Huang et al. 2017	13 études 1070 enfants	Enfants < 1 an ou entre 1 et 18 ans	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>souche GG (LGG)</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> (<i>LF</i>), <i>Lactobacillus</i> <i>salivarius (LS)</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> (<i>LP</i>) ou mixture	Score SCORAD	Effet bénéfique pour <i>LF</i> et <i>LS</i> . Effet plus important chez les enfants de 1 à 18 ans
Markrgeorgou et al. 2018	39 essais 2599 participants	1 à 55 ans 4 semaines à 6 mois de traitement	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i>	Score SCORAD	Pas d'effet bénéfique sur l'eczéma
Petersen et al. 2018	18 études interventionnelles 2802 participants		<i>Lactobacilles (L. acidofiles</i> , <i>L.paracei</i> , <i>L.salivarius)</i> et <i>Bifidobacterium (B.lactis</i> , <i>B.animalis</i> , <i>B.bifidum)</i>	Score SCORAD	Effets hétérogènes selon les études
Sodré et al. 2022	7 articles	Adulte 8 à 16 semaines	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , mélanges, <i>Streptococcus</i> <i>thermophilus</i>	Score SCORAD	Reduction du SCORAD et amélioration du prurit avec les probiotiques

3.1.2.3. Rhinite allergique

Une revue réalisée par Zajac et al. en 2015 suggère un effet bénéfique des probiotiques dans la rhinite allergique. Elle a mis en évidence une amélioration globale de la qualité de vie chez les patients atteints de rhinite allergique (Mean Difference -2,23, IC 95% : -4,07 ; -0,40) et dans les symptômes nasaux. (85)

Une autre revue réalisée en 2022 a montré des résultats encourageants de la supplémentation en probiotiques sur la qualité de vie des personnes atteintes de rhinite allergique. L'analyse des vingt-huit études de cette revue a montré que les probiotiques ont amélioré significativement les symptômes de la rhinite allergique par rapport au groupe témoin. Néanmoins, leur utilisation conjointe avec un antihistaminique par rapport à un antihistaminique seul n'a pas apporté de soulagement significatif sur les symptômes de la rhinite allergique. (86)

Malgré une grande hétérogénéité des études (publications résumées dans le Tableau 12), les deux revues tendent à montrer l'intérêt que peuvent avoir les probiotiques dans l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de rhinite allergique.

Tableau 12: Caractéristiques des méta-analyses et revues citées - Rhinite allergique

Sources	Nombres études/ population	Sous-groupes population	Probiotiques	Evaluation Gravité Rhinite allergique	Conclusion
Zajac et al. 2015	23 études	4 semaines à 12 mois	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Tetragenococcus halophilus</i> , <i>Bacillus clausii</i>	Questionnaire qualité de vie, médication symptomatique, score total symptômes rhinite	Effet bénéfique des probiotiques sur la rhinite allergique
Luo et al. 2022	28 études	6 semaines à 6 mois	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Tetragenococcus halophilus</i> , <i>E.coli</i> , <i>mixture</i>	Score total des symptômes de la rhinoconjonctivite, score total des symptômes nasaux	Effet bénéfique des probiotiques sur la rhinite allergique

3.1.3. Les probiotiques dans la prévention de l'allergie

La méta-analyse réalisée par Szajewska et al. (87) n'a trouvé aucun effet entre l'administration de la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG ou LGG pendant la grossesse, l'allaitement ou chez le nourrisson et la diminution du risque de développer de l'eczéma, de l'asthme et une rhinite allergique. Néanmoins plusieurs limites sont identifiables sur cette méta-analyse comme le ciblage sur une seule souche (LGG), des données limitées (ne portent que sur cinq études et 889 participants), une hétérogénéité des définitions de l'eczéma et de l'asthme.

Une autre méta-analyse réalisée en 2015 par Cuello-Garcia et al. (88) regroupant vingt-neuf études, a conclu à un effet bénéfique des probiotiques dans la prévention de l'eczéma chez le nourrisson. Leur analyse a révélé une diminution du risque d'eczéma grâce aux probiotiques qu'ils soient utilisés au cours du dernier trimestre de grossesse (risque relatif ou RR : 0,72 ; IC à 95% : 0,61-0,85), pendant l'allaitement (RR : 0,61 ; IC à 95% : 0,50-0,74) ou chez le nourrisson (RR : 0,81 ; IC à 95% : 0,70-0,94). En revanche, cette méta-analyse n'a pas montré d'effet préventif des probiotiques sur le développement d'allergie alimentaire, de rhinite allergique et d'asthme.

Des revues publiées en 2018 et 2022 obtiennent des résultats similaires. Elles observent globalement une diminution de l'eczéma atopique chez les enfants lors d'une cure de probiotiques par la mère en fin de grossesse et quelques mois après l'accouchement. D'après, Colquitt et al. cet effet est d'autant plus visible pour les souches *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* et si l'enfant présente un risque héréditaire élevé de développer une allergie. (89) (90)

En 2015, l'Organisation mondiale des allergies ou WAO a établi des lignes directrices sur l'utilisation des probiotiques dans la prévention de l'allergie. Les recommandations suggèrent l'utilisation des probiotiques chez les femmes enceintes à haut risque d'allergie chez leurs enfants, chez les femmes qui allaitent des nourrissons à haut risque de développer une allergie et chez les nourrissons à haut risque de développer des allergies. L'Organisation Mondiale des Allergies précise toutefois que ces recommandations visent principalement la prévention de l'eczéma, et que le niveau de preuves est de faible qualité. (91)

Zhang et al. (92) ont réalisé une méta-analyse portant sur les probiotiques dans la prévention de l'atopie et les hypersensibilités alimentaires chez le jeune enfant. Les auteurs ont inclus dix-sept essais randomisés incluant 2947 enfants. Ils ont conclu que l'administration de probiotiques apporte un effet bénéfique sur la prévention de l'atopie et de l'hypersensibilité allergique s'ils sont administrés chez la femme enceinte puis chez l'enfant pour l'atopie (RR 0,78, IC 95% 0,66-0,92) et l'hypersensibilité alimentaire (RR 0,77 IC95% 0,61-0,98). Cet effet a essentiellement été observé chez les familles présentant un haut risque d'allergie.

Au sujet de l'asthme allergique, une revue a étudié la supplémentation en probiotiques pendant la grossesse ou la petite enfance. Ils n'ont trouvé aucune corrélation entre l'utilisation de probiotiques et un effet protecteur sur le développement d'asthme ou de respiration sifflante infantile. (93)

Les résultats de l'utilisation des probiotiques dans la prévention des allergies sont hétérogènes (résumé

Tableau 13). On peut cependant les regrouper par pathologie. Par exemple pour le cas de l'asthme allergique et la rhinite allergique, aucun effet préventif n'est ressorti des études. Dans le cas de l'allergie alimentaire, on observe un effet préventif essentiellement chez les enfants à haut risque d'allergie. Le domaine le plus documenté est la dermatite atopique et l'eczéma. Malgré des résultats contradictoires, on observe une tendance vers une diminution du risque de développer de l'eczéma allergique ou une dermatite atopique si la mère a pris des probiotiques pendant la grossesse et les premiers mois de vie de l'enfant.

Tableau 13: Caractéristiques des méta-analyses et revues citées - Prévention

Sources	Nombres études/ population	Période utilisation	Probiotiques	Durée suivie	Conclusion
Szajewska et al. 2018	5 études 889 enfants	Pré et post-natal	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	-	Pas d'effet préventif
Cuello-Garcia et al. 2015	29 études	Pré et post-natal	-	> 4 semaines	Réduction du risque d'eczéma
Garcia-Larsen et al. 2018	28 essais 6705 participants	-	-	-	Réduction de l'eczéma
Colquitt et al. 2022	5 essais	Pré et post-natal	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> et <i>HN001, mélanges</i>	variables	
Zhang et al. 2016	17 études 2947 enfants	Pré et post-natal	<i>Lactobacillus Bifidobacterium</i> ou mixture	1, 2 ou 3 ans	Effet bénéfique si pré et post-natal
Azad et al. 2013	20 essais 4866 enfants	Pré et post-natal	<i>Bifidobacterim,</i> <i>Lactobacillus</i>	-	Pas d'effet préventif sur l'asthme

3.1.4. Discussion

Comme énoncé précédemment, les maladies allergiques sont associées à une dysbiose, il a été constaté chez les personnes souffrant de manifestations allergiques une diminution globale de la diversité de leur microbiote. Les microbiotes étant propre à chaque individu, la caractérisation précise d'un profil type de microbiote dit allergique est difficile. Cependant quelques tendances ont été observées : par exemple, une diminution de certaines souches dominantes chez l'individu sain comme celles des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

L'effet des probiotiques sur les symptômes de l'allergie est encore mal défini. Néanmoins, certaines souches ont démontré un pouvoir immunomodulateur comme *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus rhamnosus GG*. Ces résultats encouragent l'utilisation des probiotiques dans le traitement et surtout dans la prévention des manifestations allergiques. Les souches les plus étudiées sont des *Lactobacillus* (dont LGG) et des *Bifidobacterium*, utilisées seuls ou en association.

Les résultats sont encore très hétérogènes d'une étude à l'autre. Cela peut s'expliquer par les nombreuses divergences au sein de ces dernières. La variabilité autour des souches sélectionnées est importante. Les études n'utilisent pas toujours les mêmes souches, de plus celles-ci peuvent être étudiées seules ou en association. De la même manière, les modalités de la supplémentation en probiotiques sont variables que ce soit sur la durée de suivi, la dose utilisée ou la formulation.

Les études diffèrent également sur la taille de l'échantillon choisie et le moment de la supplémentation (pendant la grossesse, dans les premiers mois de vie, dans l'enfance ou à l'âge adulte). Une autre source de divergence est la méthode utilisée pour caractériser l'allergie (score SCORAD, questionnaire sur la qualité de vie...).

Toute cette diversité rend difficile la comparaison des résultats d'une étude à l'autre. De nouvelles études sont encore nécessaires pour établir les souches les plus aptes à agir sur la prévention et le traitement des allergies, ainsi que sur les modalités de leur utilisation.

La perspective d'avenir apportée par les probiotiques de nouvelles génération, se situe pleinement dans cette problématique.

3.2. Conseils pour la pratique à l'officine : comment intégrer les probiotiques dans la prise en charge de nos patients allergiques ?

3.2.1. Principales références disponibles à l'officine

3.2.1.1. Laboratoire Pileje (94)

↳ **Lactibiane Tolérance**

Il est composé de cinq souches microbiotiques :

- *Bifidobacterium lactis* LA303
- *Lactobacillus acidophilus* LA201
- *Lactobacillus plantarum* LA301
- *Lactobacillus salivarius* LA302
- *Lactobacillus lactis* LA304

Lactibiane Tolérance est disponible sous forme de gélules dosées à 10 milliards ou de sachets dosés à 4, 40 ou 20 milliards.

Conseils d'utilisation : prendre une gélule ou un sachet par jour, à avaler avec un verre d'eau. A prendre trente minutes avant un repas.

↳ **Lactibiane Enfant**

Il est composé de cinq souches microbiotiques dosées à 4 milliards par sachet :

- *Bifidobacterium longum* LA101
- *Lactobacillus helveticus* LA102
- *Lactococcus lactis* LA103
- *Streptococcus thermophilus* LA104
- *Lactobacillus rhamnosus* LA801

Conseils d'utilisation : prendre un sachet par jour, à diluer dans un biberon ou un verre d'eau. A prendre trente minutes avant un repas. Il convient chez l'enfant à partir de trois mois.

Lactibiane enfant existe aussi sous forme de gouttes. Donner 1 ml par jour avec la pipette doseuse fourni avec le flacon. Il convient chez l'enfant dès la naissance.

Une étude, réalisée en 2018 par la laboratoire Pileje (95), a évalué le mélange des cinq souches composant Lactibiane enfants dans la prévention de l'inflammation chronique de la peau chez la souris. Ils ont observé chez les souris ayant reçu des probiotiques une inflammation au niveau de la peau réduite et une modulation de la réponse immunitaire. Celle-ci se traduit par une diminution des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17 et IL-22, et une augmentation de cytokines anti-inflammatoires l'IL-4 et l'IL-10. Ces résultats montrent le potentiel de ce mélange de cinq souches pour aider à conserver l'intégrité de la peau. Cette association de souches semble pertinente dans les maladies inflammatoires cutanées comme la dermatite atopique.

↳ **Babybiane Starter**

Il est composé de 2 souches microbiotiques dosées à 4 milliards par sachets :

- *Lactobacillus rhamnosus* LA 702
- *Bifidobacterium infantis* LA704

Conseils d'utilisation : prendre un sachet par jour pendant un mois, puis un sachet un jour sur deux pendant deux mois. A diluer dans un verre ou un biberon. Il convient aux enfants dès la naissance.

↳ **Lactibiane Topic AD**

Il se présente sous la forme d'un baume émoullent, indiqué pour les peaux sèches à tendance atopique. Il est composé :

- D'une technologie microbiotique : *Lactobacillus* ferment lysate
- D'un prébiotique : α -gluco-oligosaccharide
- LPCa et vitamine B3

Conseils d'utilisation : appliquer une à deux fois par jour sur les zones sèches/atopiques du visage et du corps.

3.2.1.2. Laboratoire Nutergia (96)

↳ **Ergyphilus plus**

Il est composé de quatre souches microbiotiques dosées à 6 milliards de bactéries par gélule :

- *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Lactobacillus paracasei*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Bifidobacterium bifidum*
1020.....

Conseils d'utilisation : deux à quatre gélules par jour. Conservation au réfrigérateur (+4°C).

↳ **Ergyphilus enfants**

Il est composé de 3 souches microbiotiques dosées à 3 milliards par sachet :

- *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Lactobacillus fermentum*
- *Bifidobacterium infantis*

Conseils d'utilisation : prendre un sachet par jour à diluer dans un biberon, de l'eau ou une compote. Conservation au réfrigérateur (+4°C). Il convient aux enfants dès la naissance, jusqu'à 8 ans.

↳ **Ergyphilus baby**

Il est composé de 4 souches microbiotiques dosées à 3 milliards pour 8 gouttes :

- *Bifidobacterium breve*
- *Bifidobacterium infantis*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus rhamnosus* GG

Conseils d'utilisation : prendre 8 gouttes par jour dans une cuillère, bien homogénéisé la solution en agitant le flacon avant chaque utilisation. Conservation au réfrigérateur (+4°C). Il convient aux enfants dès la naissance.

3.2.1.3. Laboratoire Mayoly Consumer Healthcare

↪ **Probiolog Derma ATP (97)**

Il est composé de trois souches microbiotiques dosées à 1 milliard par gélule :

- *Bifidobacterium longum*
- *Bifidobacterium latiss*
- *Lactobacillus casei*

Conseils d'utilisation : prendre une gélule par jour au moment d'un repas.

3.2.2. Cas de comptoir

3.2.2.1. CAS 1

Une mère de famille se présente à l'officine enceinte de 6 mois. Celle-ci a déjà un petit garçon de 4 ans souffrant de dermatite atopique. Elle a lu quelque part que les probiotiques auraient un effet préventif sur les allergies. Elle vous demande des conseils.

Questionnement :

- *Il y a-t-il d'autres membres de la famille souffrant d'allergie ?* Oui le père est asthmatique.
- *L'enfant de 4 ans a-t-il déjà eu des probiotiques en prévention ou traitant pour son atopie ?* Non
- *Prévoyez-vous d'allaiter l'enfant ? Avez-vous prévu une naissance par voie naturelle ou césarienne ?* Elle ne souhaite pas allaiter car elle a eu une mauvaise expérience avec son premier enfant. L'accouchement est prévu par voie basse.

L'enfant à naître est à risque de développer des allergies car deux parents proches le sont. En suivant les recommandations de la WAO, on peut conseiller à la maman une supplémentation préventive pendant la fin de sa grossesse, puis à son nourrisson dans ses six premiers mois.

Conseils :

- Pendant la grossesse : Lactibiane tolérance ou Eryphilus plus, prendre une ou deux gélules par jour dix jours par mois ou une gélule par jour un jour sur deux.
- Pour le nourrisson : Babybiane starter, prendre un sachet par jour pendant un mois, puis un sachet un jour sur deux pendant deux mois, puis un sachet par jour dix jours par mois. Les sachets peuvent être dilués dans un petit biberon de lait ou de l'eau. Ou Eryphilus baby, prendre huit gouttes par jour pendant 3 mois, puis dix jours par mois.

3.2.2.2. CAS 2

Un adolescent de 17 ans se présente à la pharmacie, il vient renouveler une ordonnance de bétaméthasone. Pendant la délivrance il se plaint de devoir revenir souvent récupérer sa crème car il a très souvent des plaques d'eczéma au niveau des coudes et des genoux. Il demande s'il n'existerait pas d'alternative préventive.

Questionnement :

- *Utilisez-vous des produits de douches neutres spécifiques pour les peaux atopiques ?*
Non.
- *Hydratez-vous quotidiennement la peau avec une crème ou un baume nourrissant ?* De temps en temps.
- *Avez-vous déjà essayé autre chose que les dermocorticoïdes ?* Non

L'adolescent souffre probablement de dermatite atopique au vu de l'eczéma répété et de sa localisation caractéristique. On pourra lui conseiller une cure de probiotiques pour refaire sa flore intestinale combinée à une crème supplémentée en probiotiques pour une action locale au niveau de sa peau.

Conseils :

- Ergyphilus plus ou Lactibiane tolérance, prendre une ou deux gélules par jour pendant un mois, puis une ou deux gélules par jours dix jours par mois.
- Lactibiane Topic AD, appliquer une fois par jour sur les zones atteintes
- En complément conseiller un produit de lavage à pH neutre en privilégiant les huiles ou crèmes lavantes ou les pains de savon surgras sans parfum.
- Rappeler l'importance de bien hydrater la peau quotidiennement avec une crème ou un baume pour peaux atopiques (gamme Lipikar, Exomega, Xeracalm, Relipid + ...).

3.2.3. CAS 3

Une maman vient vous voir à l'officine avec son petit garçon de 5 ans. Elle vous explique que tous les ans à cette période de l'année il fait des réactions allergiques aux pollens.

Questionnement :

- *Quels sont ces symptômes ?* Il éternue souvent, ses yeux sont rouges et le démangent et il a le nez qui coule régulièrement.
- *Lui avez-vous déjà donné quelque chose pour calmer ses symptômes ?* L'année dernière le médecin lui a prescrit un antihistaminique, la desloratadine il me semble.
- *Avez-vous déjà essayé de lui donner des probiotiques ?* Non

Le jeune garçon souffre de rhinite allergique saisonnière, ses symptômes apparaissent à la période des pollens. Pour diminuer ses symptômes, on peut proposer à la maman de faire une cure de probiotiques en amont de la période pollinique.

Conseils :

- Lactibiane enfant ou Ergyphillus enfant, commencer environ un mois avant l'arrivée des pollens, à prendre un sachet par jour pendant un mois, puis 10 jours par mois pendant la période à risque.
- Faire des lavages de nez quotidiens au sérum physiologique pendant la période à risque ou dès les premiers symptômes.
- En cas de rougeurs et de démangeaisons au niveau des yeux, penser à faire des lavages oculaires et si besoin utiliser un collyre antihistaminique.

Conclusion

Cette thèse a pour objectif de déterminer le bénéfice que pourraient avoir les probiotiques dans la prise en charge de l'allergie en termes de traitement ou de prévention. Les probiotiques permettent-ils d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'allergie ?

Les résultats actuels sont assez hétérogènes, mais une tendance ressort des études portant sur ce sujet. Bien qu'il n'y ait pas encore d'effet clairement établi des probiotiques sur l'allergie, certaines souches ont montré des propriétés immunomodulatrices. De plus, le lien entre une dysbiose et l'état allergique a été observé.

Certaines souches comme *Lactobacillus rhamnosus GG*, et certains *Bifidobacterium* ont permis une diminution du risque d'eczéma ou de dermatite atopique chez des enfants supplémentés en probiotiques via leur mère pendant la grossesse ou dès la naissance. Une diminution du prurit a été également observée chez des adultes souffrant de dermatite atopique. De plus, une supplémentation en probiotiques a eu des effets bénéfiques sur la qualité de vie des personnes atteintes de rhinite allergique.

La majeure difficulté rencontrée lors de la comparaison des études citées est la diversité des modalités : la population étudiée (âge, symptômes, taille de l'échantillon), la durée de traitement, les souches utilisées... Cela rend les résultats difficilement comparables et interprétables.

Il est important de continuer les recherches sur ce sujet pour mieux caractériser les souches à conseiller en cas d'allergie, et surtout leurs modalités d'utilisation.

En pratique, les probiotiques ne sont pas à utiliser comme seul traitement des allergies mais plutôt comme un complément au traitement traditionnel évoqué dans la première partie, pour améliorer la qualité de vie du patient.

Bibliographie

1. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-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.
2. Abbas, Abul K., MBBS; Lichtman, Andrew H., MD, PhD; Pillai, Shiv, MBBS, PhD; Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique - Hypersensibilités : Affections causées par des réactions immunitaires [Internet]. Elsevier Masson; 2020 [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000119>
3. Fédération nationale des observatoires régionaux de la santé (FNORS), Bonnet C, Leclerc C, Noel C, Guillon M, Le Rétif S, et al. Approche synthétique des besoins de la population dans les domaines couverts par certaines formations du 3ème cycle d'études médicales [Internet]. 2021 [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/notes_de_synthese_fnors_ondps__besoins_de_la_population_en_lien_avec_les_fst_et_options.pdf
4. Gomant F, Legrand F. Les Français et les allergies de l'air intérieur [Internet]. 2021 [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ifop.com/publication/les-francais-et-les-allergies-de-lair-interieur/>
5. Gabet S. Sensibilisation allergénique au cours des huit premières années de vie, facteurs et morbidité associés dans la cohorte de naissances PARIS. 2017.
6. Polonovski J-M. et al. Rhinite allergique. *Impact Internat*. 1999. 109-111 p.
7. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 juin 2008;121(6):1331-6.
8. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis – The epidemiological evidence. *Immunobiology*. 27 juin 2007;212(6):433-9.
9. Association des Collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française. *Immunopathologie* [Internet]. Elsevier Masson, 2e édition. 2018 [cité 21 juill 2021]. (Chapitre 1, 3-30). Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294756481000012>
10. Hoarau, Cyrille; Vitte, Joana; Chollet-Martin, Sylvie. *Immunologie fondamentale et immunopathologie*, Chapitre 22, 173-181- La physiopathologie de l'hypersensibilité allergique

- immédiate (HSI) [Internet]. 2018 [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294756580000225>
11. Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 avr 2020;2020(521):20-31.
 12. Moncef Guenounou, Bernard David. Cytokines et applications cliniques - Les cytokines dans la physiopathologie et l'exploration de la réponse allergique. *Revue Francophone des Laboratoires*. déc 2000;2000(328):51-6.
 13. Dutau G, Lavaud F. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) : la classification des rhinites allergiques en évolution. *Revue Française d'Allergologie*. 1 oct 2018;58(6):421-6.
 14. Berthélémy S. Conseil à un patient se plaignant d'une conjonctivite d'origine allergique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 juin 2012;51(517):31-4.
 15. Creuzot-Garcher C. Les différentes formes cliniques de l'allergie conjonctivale. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 1 mars 2007;30(3):288-91.
 16. Global Initiative for Asthma. Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme (pour les adultes et les enfants de plus de 5 ans). 2016.
 17. Brouard J, Pouessel G. *Allergologie de l'Enfant Et de l'Adolescent*. Elsevier Health Sciences; 2021. 356 p.
 18. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2006.
 19. Mathelier-Fusade P. Place du bilan allergologique dans l'urticaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 nov 2014;141:S565-9.
 20. Soria A, Francès C. Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 2014;35(9):586-94.
 21. Pr M-S.Doutre, Pr A.SORIA, Groupe GUS (urticaire) de la SFD. l'urticaire [Internet]. [dermato-info.fr](https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/l%E2%80%99urticaire). 2019 [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/l%E2%80%99urticaire>
 22. N AC. Allergie respiratoire en pédiatrie et marche allergique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/allergie-respiratoire-en-pediatrie-et-marche-allergique>
 23. Fondation Eczéma. Comprendre la dermatite atopique | Fondation Eczéma [Internet]. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fondationeczema.org/comprendre/types-eczema/eczema-atopique>
 24. Letertre O, Boralevi F. La dermatite atopique. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 1 déc

2020;3(4):370-80.

25. Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermate atopique de l'adulte. La Revue de Médecine Interne. 1 févr 2016;37(2):91-9.

26. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. Allergie et intolérance alimentaire chez l'adulte [Internet]. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. 2013 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/allergie-et-intolerance-alimentaire-chez-ladulte/>

27. Rancé F, Deschildre A, Dutau G. Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. 1 mars 2008;48(2):73-90.

28. ASSIM (Association des Collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française). Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement - Immunopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. 2018 [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294756481000012>

29. Gupta N, Agarwal P, Sachdev A, Gupta D. Allergy Testing — An Overview. Indian Pediatr. nov 2019;56(11):951-7.

30. Dr. Ankit Parakh. Skin Prick Test (Allergy Test) [Internet]. 2021 [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ankitparakh.com/skin-prick-test-allergy-test/>

31. Prevotat L. Aide au diagnostic biologique de l'allergie IgE-dépendante. Les Biologistes indépendants.

32. Berthélémy S. Le traitement des allergies. Actualités Pharmaceutiques. juin 2011;50(507):19-24.

33. Etienne-Selloum, Nelly. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique - Médicaments antalgiques, anti-inflammatoires, des allergies et de l'asthme [Internet]. Elsevier Masson. 2015 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294735189000046#hl0007626>

34. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments en 2020 | L'Assurance Maladie [Internet]. Ameli. 2020 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-base-complete-depenses-medicaments-2020>

35. Montélukast : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/montelukast-18075.html>
36. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2016;137(2):358-68.
37. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 janv 2011;127(1):18-27.
38. ENSM European Society of Neurogastroenterology and Mobility. A propos du microbiote intestinal [Internet]. *Gut Microbiota for Health*. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/a-propos-du-microbiote-intestinal/>
39. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 10 janv 2019;7(1):14.
40. Sneath PHA, McGOWAN V, Skerman VBD. Approved Lists of Bacterial Names. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1 janv 1980;30(1):225-420.
41. CDU-HGU, collégiale des universitaires en héato-gastro-entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive -Microbiote et immunité intestinale [Internet]. Elsevier Masson SAS. 2014 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000138>
42. Cheng J, Palva A, De Vos W, Satokari R. Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health: From Birth to 100 Years of Age. *Current topics in microbiology and immunology*. 19 nov 2011;358.
43. Ottman N, Smidt H, de Vos W, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2012;2:104.
44. Sokol H. Définition et rôles du microbiote intestinal. *La revue du praticien* [Internet]. sept 2019 [cité 3 août 2021];(1026). Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/definition-et-roles-du-microbiote-intestinal>
45. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(6):418-23.
46. Balard Patricia. Autour des probiotiques: l'immunité [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://pro.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/outils-a-telecharger/thematiques-scientifiques/documents/AUTOUR-DES-PROBIO-09-14.pdf>

47. Kolopp-Sarda MN. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 juill 2016;2016(484):39-47.
48. Joël Doré, Marteau P. *Le microbiote intestinales - un organe à part entière*. 2017.
49. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol*. oct 2010;10(10):735-44.
50. Ipci K, Altintoprak N, Muluk NB, Senturk M, Cingi C. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. févr 2017;274(2):617-26.
51. Masson E. Probiotiques, Prébiotiques, Symbiotiques : définitions [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/79233/probiotiques-prebiotiques-symbiotiques-definition>
52. Klaenhammer TR. Probiotic bacteria: today and tomorrow. *J Nutr*. févr 2000;130(2S Suppl):415S-416S.
53. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2014;11(8):506-14.
54. Boclé. Effets des probiotiques et et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. *févr 2005*;128.
55. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotiques et Prébiotiques. 2011.
56. Butel MJ. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux*. 1 juin 2014;16(2):33-43.
57. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotiques et prébiotiques. 2017.
58. Europe Interational Probiotics Associatio. Criteria to qualify a microorganism designated as « probiotic » in foods, beverages and dietary supplements. 2018.
59. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, éditeurs. *Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations : World Health Organization; 2006. 50 p. (FAO food and nutrition paper).
60. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
61. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352

mars 20, 2006.

62. Parlement européen. Règlement (CE) n o 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [Internet]. OJ L déc 20, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj/fra>
63. Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>
64. Ministère de l'économie des finances et de la relance. Compléments alimentaires - Quel étiquetage ? [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-quel-etiquetage>
65. International Probiotics Association, Council for Responsible Nutrition. Best Practices Guidelines for Probiotics [Internet]. 2017 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://internationalprobiotics.org/download/best-practices-guidelines-probiotics-ipa-crn/>
66. World Gastroenterology Organisation (WGO) [Internet]. World Gastroenterology Organisation (WGO). [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org>
67. O'Toole PW, Cooney JC. Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* [Internet]. 2008 [cité 23 févr 2022];2008. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/ppmc/articles/PMC2648622/>
68. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *ANM*. 2012;61(2):160-74.
69. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of Action of Probiotics: Recent Advances. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1 févr 2009;15(2):300-10.
70. Lu K, Dong S, Wu X, Jin R, Chen H. Probiotics in Cancer. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2021 [cité 23 févr 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2021.638148>
71. Martín R, Langella P. Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Front Microbiol*. 21 mai 2019;10:1047.
72. Lecerf JM, DELZENNE N. Microbiote intestinale et santé humaine. *Elsevier Health Sciences*; 2021. 263 p.
73. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their

Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [cité 1 sept 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.720393>

74. Melli LCFL, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, Solé D, de Moraes MB. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1 mars 2016;44(2):177-88.

75. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez Longo MN, Luengo O, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2018 [cité 23 août 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01584>

76. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Seminars in Immunology*. 30 nov 2013;25(5):370-7.

77. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*. 16 mars 2012;148(6):1258-70.

78. Fu G, Zhao K, Chen H, Wang Y, Nie L, Wei H, et al. Effect of 3 lactobacilli on immunoregulation and intestinal microbiota in a β -lactoglobulin-induced allergic mouse model. *Journal of Dairy Science*. 1 mars 2019;102(3):1943-58.

79. Tan W, Zhou Z, Li W, Lu H, Qiu Z. *Lactobacillus rhamnosus* GG for Cow's Milk Allergy in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 22 oct 2021;9:727127.

80. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 6 sept 2017;7:392.

81. Schallreuter KU, Levenig C, Berger J, Umbert J, Winkelmann RK, Wegener L, et al. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *DRM*. 1993;186(1):23-31.

82. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 nov 2018;11:CD006135.

83. Petersen EBM, Skov L, Thyssen JP, Jensen P. Role of the Gut Microbiota in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Dermato-Venereologica*. 2019;99(1):5-11.

84. Sodr e CS, Vieira MS, Estefan JL, Moraes C, Cavalcante FS, dos Santos KRN, et al. The effect of probiotics on the clinical status of adult patients with atopic dermatitis: a systematic review. *Eur J Med Res*. 15 juin 2022;27:94.

85. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A Systematic Review and Meta-analysis of Probiotics for the Treatment of Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. juin 2015;5(6):524-32.

86. Luo C, Peng S, Li M, Ao X, Liu Z. The Efficacy and Safety of Probiotics for Allergic Rhinitis:

A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 19 mai 2022;13:848279.

87. Szajewska H, Horvath A. Lactobacillus rhamnosus GG in the Primary Prevention of Eczema in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 18 sept 2018;10(9):1319.

88. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1 oct 2015;136(4):952-61.

89. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, Cunha S, Chivinge J, Robinson Z, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 28 févr 2018;15(2):e1002507.

90. Colquitt AS, Miles EA, Calder PC. Do Probiotics in Pregnancy Reduce Allergies and Asthma in Infancy and Childhood? A Systematic Review. *Nutrients.* 28 avr 2022;14(9):1852.

91. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 27 janv 2015;8(1):4.

92. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine.* févr 2016;95(8):e2562.

93. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 4 déc 2013;347:f6471.

94. Accueil [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/>

95. Holowacz S, Guinobert I, Guilbot A, Hidalgo S, Bisson JF. A Mixture of Five Bacterial Strains Attenuates Skin Inflammation in Mice. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry.* 17(2):125-37.

96. Fiches produits individuelles [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://pro.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/outils-a-telecharger/fiches-produits/fiches-produits-individuelles.php>

97. Probiolog Derma - votre allié pour le confort des peaux exigeantes [Internet]. Probiolog. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-derma-atp-2/>



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

LA PRISE EN CHARGE DE L'ALLERGIE, PERSPECTIVE D'UNE NOUVELLE APPROCHE : LES PROBIOTIQUES

Résumé

Le nombre de personnes atteintes d'une maladie allergique augmente depuis quelques années. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que la moitié de la population sera affectée par une allergie d'ici 2050. Face à ce nouvel enjeu de Santé Publique, il est intéressant de se tourner vers de nouvelles thérapeutiques, par exemple l'utilisation de probiotiques. En effet, il existerait un lien entre la dysbiose et l'apparition de manifestations allergiques. Les personnes souffrant d'allergie présentent des microbiotes quantitativement et qualitativement plus pauvres.

Les études sur ce domaine sont encore insuffisantes. De plus, il existe une grande hétérogénéité entre celles-ci ce qui rend la comparaison des résultats difficile. Malgré cela, les résultats observés sur l'utilisation de probiotiques chez les personnes atteintes d'allergie, notamment la rhinite allergique et la dermatite atopique, sont encourageants. Les souches *Lactobacillus rhamnosus GG* et certaines *Bifidobacterium* ont permis la diminution des manifestations allergiques chez des enfants supplémentés en probiotiques via leur mère pendant la grossesse ou dès la naissance.

D'autres études sont nécessaires pour mieux évaluer l'intérêt des probiotiques dans la prise en charge de l'allergie, ainsi que leurs modalités de prise.

TITLE

THE MANAGEMENT OF ALLERGY, PERCEPTION OF A NEW APPROACH: PROBIOTICS

Summary

The number of people affected by an allergic disease has been increasing in recent years. The World Health Organization estimates that half of the population will be affected by an allergy by 2050. Faced with this new public health issue, it is interesting to turn to new therapies, for example the use of probiotics. Indeed, there is a link between dysbiosis and the appearance of allergic manifestations. People suffering from allergy have poorer microbiota in quantitative and qualitative terms.

Studies in this field are still insufficient, there is a great heterogeneity between them which makes the comparison of results difficult. Despite this, the results observed on the use of probiotics in people with allergies, particularly allergic rhinitis and atopic dermatitis, are encouraging. *Lactobacillus rhamnosus GG* and some *Bifidobacterium* strains have been shown to reduce allergic manifestations in children supplemented with probiotics via their mothers during pregnancy or from birth.

Further studies are needed to better evaluate the value of probiotics in the management of allergy, as well as the way they are taken.

Mots-clés

Probiotiques, Allergie, Microbiote, Dysbiose
