



HAL
open science

Rôle du microbiote intestinal dans les allergies

Jassim Loussaief

► **To cite this version:**

Jassim Loussaief. Rôle du microbiote intestinal dans les allergies. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04906330

HAL Id: dumas-04906330

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04906330v1>

Submitted on 22 Jan 2025

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

THESE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 9 SEPTEMBRE 2024

PAR

Mr LOUSSAIEF Jassim

Né(e) le 28 NOVEMBRE 1997 à PARIS

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES
ALLERGIES**

JURY :

Président : Dr LEROYER Aurélie

Membres : Dr BITTAR Fadi
Dr PICART Gabriel

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Flora GLATIGNY

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI
Mme Mélanie VELIER

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Béatrice BAGHDIKIAN Mme Charifat SAID HASSANE M. Elnur GARAYEV Mme Valérie MAHIOU-LEDDET

A.H.U.

SERVICE CHIMIE ORGANIQUE ET RATTACHES	M. Romain PAOLI-LOMBARDO
---------------------------------------	--------------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET M. Philippe GARRIGUE
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 27 juin 2024

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES ALLERGIES

SOMMAIRE

Table des illustrations.....	1
Liste des abréviations et acronymes.....	2
Introduction.....	3
I) L'allergie.....	4
a. Définition.....	4
b. Classification et mécanismes de l'allergie.....	4
i. Réactions de type I (réactions d'hypersensibilité immédiate).....	4
ii. Réactions de type II (réactions cytotoxiques).....	9
iii. Réactions de type III (réactions d'hypersensibilité semi-retardée).....	10
iv. Réactions de type IV (réactions d'hypersensibilité retardée).....	10
c. Epidémiologie.....	12
i. Prévalence croissante.....	12
ii. Impact socio-économique.....	12
iii. Facteurs de risque et influences environnementales.....	13
d. Manifestations cliniques de l'allergie.....	14
i. Allergie respiratoire.....	14
ii. Manifestations cutanées.....	14
iii. Allergie alimentaire.....	15
iv. Allergie aux venins d'hyménoptères.....	15
v. Allergies aux médicaments et substances biologiques.....	16
II) Le microbiote intestinal.....	17
a. Définition.....	17
b. Rôles du microbiote.....	17
c. Développement et composition du microbiote.....	19
d. Dysbiose.....	20
i. Définition.....	20
ii. Facteurs favorisant les dysbioses.....	20
III) Interactions microbiote intestinal et immunité.....	22
a. Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT).....	22
i. Structure et fonctions.....	23
ii. Influence du microbiote intestinal sur le développement du GALT.....	24
iii. Dysbiose et dysfonctionnement du GALT.....	25

b.	Rôle immunomodulateur du microbiote intestinal.....	25
c.	L'impact d'une dysbiose sur la réponse immunitaire	26
IV)	Microbiote intestinal et sensibilisation allergique.....	27
a.	Microbiote intestinal précoce et développement des allergies.....	27
b.	Perméabilité intestinale et translocation des allergènes	28
V)	Mécanismes de modulation de l'allergie par le microbiote	31
a.	Lymphocytes T régulateurs (Treg) et Th17	31
i.	Lymphocytes T régulateurs (Treg).....	31
ii.	Les lymphocytes Th17	32
iii.	Equilibre Treg/Th17	33
b.	Acides gras à chaîne courte (AGCC)	33
i.	Synthèse des AGCC	33
ii.	AGCC et barrière intestinale	34
iii.	AGCC et immuno-régulation.....	34
iv.	Influence des AGCC sur la réponse allergique	35
c.	Influence de la signalisation TLR induite	35
VI)	Approches thérapeutiques	38
a.	Probiotiques et prébiotiques	38
i.	Définitions.....	38
ii.	Mécanismes d'action.....	39
iii.	Applications cliniques	43
b.	Transplantation de microbiote fécal (TMF).....	46
c.	Interventions diététiques et supplémentation en fibres	47
i.	Impact de la diététique sur le microbiote intestinal.....	47
ii.	Fibres alimentaires et microbiote intestinal.....	48
iii.	Fibres alimentaires et AGCC	49
iv.	Fibres alimentaires et allergies.....	51
VII)	Défis et orientations futures	52
a.	Techniques d'étude du microbiote	52
i.	Techniques de profilage du microbiote	52
ii.	Techniques dépendantes de la culture	53
iii.	Techniques indépendantes de la culture.....	53
iv.	Défis liés au profilage du microbiote	55
v.	Analyse fonctionnelle et métabolomique.....	55
vi.	Intégration d'autres données	55

b.	Médecine personnalisée et thérapies basées sur le microbiote	56
i.	Impact de la composition du microbiote sur la supplémentation en fibres	56
ii.	Impact du microbiote intestinal sur la greffe de souche.....	56
c.	Précautions et risques liés à la modulation du microbiote	58
i.	Variabilité individuelle.....	59
ii.	Sécurité des stratégies modulatrices du microbiote	59
iii.	Effets à long terme et inconnus	59
iv.	Perturbation de l'équilibre écologique.....	60
v.	Développement de la résistance microbienne	60
vi.	Considérations éthiques.....	60
VIII)	Conclusion.....	60
	Références bibliographiques	62

Table des illustrations

Figure 1 : Physiologie de l'hypersensibilité de type 1 (15)	8
Figure 2 : Le microbiote intestinal humain (39)	17
Figure 3 : Organisation du système immunitaire muqueux (100).....	23
Figure 4 : Représentation schématique de la muqueuse, des villosités, des cryptes de Lieberkühn et des cellules de l'intestin grêle (143)	29
Figure 5 : Structure moléculaire de la jonction intracellulaire des cellules épithéliales intestinales (146)	30
Figure 6 : Récepteurs TLR et cascades de signalisation intracellulaire (188)	36
Figure 7 : Distribution des TLRs dans les cellules épithéliales intestinales (191)	37
Figure 8 : Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte (39)	41
Figure 9 : Les mécanismes généraux des AGCC (219)	42
Figure 10 : Structure de la pectine en fonction du degré d'estérification (259)	48

Liste des abréviations et acronymes

AGCC	Acides gras à chaîne courte
ERV	Entérocoques résistants à la vancomycine
FOXP3	Forkhead box P3
GALT	Gut-Associated Lymphoid Tissue
HDAC	Histone désacétylase
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
LPS	Liposaccharides
MALT	Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NGS	Séquençage de nouvelle génération
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
Th17	Lymphocytes T auxiliaires de type 17
TLR	Toll-like receptor
Treg	Tymphocyte T régulateur

Introduction

L'allergie se caractérise par une réaction anormale du système immunitaire à des substances généralement inoffensives appelées allergènes. Cette réaction est due à une hypersensibilité du système immunitaire qui les perçoit comme dangereuses. Elle peut, chez les individus prédisposés, se manifester par divers symptômes, allant de l'urticaire à des signes plus graves comme l'œdème de Quincke. Les causes de l'allergie sont multiples et font intervenir plusieurs facteurs génétiques ou environnementaux.

Le microbiote intestinal, aussi appelé flore intestinale, est un véritable "organe caché" composé de milliards de micro-organismes et qui, bien que souvent méconnu du grand public, joue un rôle crucial dans notre santé. Ce rôle est de plus en plus étudié notamment dans son implication pour le développement des allergies. En effet, le microbiote intestinal est impliqué dans la maturation du système immunitaire. Dès la naissance, la colonisation du tractus gastro-intestinal par des bactéries influence le développement du système immunitaire de l'enfant. Un microbiote intestinal sain et équilibré est essentiel pour une réponse immunitaire adéquate et pour prévenir les allergies.

Cependant, cet écosystème microbien peut subir des altérations ou peut comporter des défauts dès sa mise en place au début de la vie, ce qui peut conduire à un déséquilibre du microbiote intestinal appelé dysbiose. Lors d'une dysbiose, la porte s'ouvre à de nombreuses maladies.

Les allergies sont devenues un fardeau de plus en plus important pour la santé publique à l'échelle mondiale, représentant une maladie à l'expression clinique très variée. Étant donné l'ampleur de ce problème et les avancées de la recherche sur le microbiote intestinal, il est logique que les scientifiques se tournent de plus en plus vers cet organe complexe. Ils cherchent à comprendre les interactions potentielles entre le système immunitaire et le microbiote, ainsi que les facteurs qui influencent son dysfonctionnement, ce dernier pouvant impacter la tolérance allergique chez les individus.

En effet, des études scientifiques ont montré un lien étroit entre le microbiote intestinal et les allergies. Une dysbiose peut perturber la maturation du système immunitaire et le rendre plus susceptible de réagir de manière excessive à des substances inoffensives, provoquant ainsi des symptômes allergiques.

En comprenant le rôle immunomodulateur du microbiote parmi ses diverses fonctions, il est possible d'envisager la prévention et même le développement de nouvelles solutions thérapeutiques potentielles par des probiotiques ou des interventions diététiques.

I) L'allergie

a. Définition

L'allergie peut être définie comme une réaction inappropriée et excessive du système immunitaire à des substances à priori inoffensives appelées allergènes. Dans le cadre de cette réaction, le système immunitaire de l'individu allergique va, à tort, identifier ces allergènes comme des éléments potentiellement pathogènes et dangereux puis réagir en conséquence. On parle d'hypersensibilité à un allergène. L'allergie résulte de facteurs de risques environnementaux mais aussi génétiques et aura une manifestation clinique différente en fonction de l'allergène impliqué ou de la voie d'exposition.

Ces allergènes sont classés en fonction de leur porte d'entrée. Il existe des pneumallergènes qui pénètrent le corps par voie inhalée, des trophallergènes qui pénètrent l'organisme par voie orale, des dermallergènes ou allergènes de contact (souvent des haptènes) lorsqu'ils sont exposés à la peau et des allergènes à pénétration parentérale (l'allergie aux venins d'hyménoptères concerne 20% de la population à risque de choc, d'œdème etc.)

b. Classification et mécanismes de l'allergie

La classification des réactions allergiques de Gell et Coombs est une classification utilisée pour décrire les réponses immunitaires impliquées dans les allergies. Elle a été développée par les immunologistes Gell et Coombs et classifie les réactions allergiques en quatre types principaux, numérotés de I à IV. Chaque type est associé à des mécanismes immunitaires spécifiques et présente des caractéristiques distinctes. Les type I, II et III ont un mécanisme dépendant d'anticorps alors que le type IV a un mécanisme à médiation cellulaire.

i. Réactions de type I (réactions d'hypersensibilité immédiate)

L'hypersensibilité immédiate est une manifestation clinique démesurée ou inappropriée contre un allergène souvent inoffensif et survenant de manière immédiate (dans les premières minutes après l'exposition).

Elle survient chez des sujets prédisposés par un terrain atopique, c'est-à-dire une prédisposition génétique d'ordre héréditaire à développer une hypersensibilité médiée par des anticorps de type IgE. Des études démontrent une transmission des parents à l'enfant avec, par exemple pour la dermatite atopique, 50 et 70 % de risque pour un enfant d'être atteint si l'un des parents au premier degré l'est aussi. Ce risque monte à 80 % si les deux parents sont atteints (1). Chez les jumeaux monozygotes, si l'un des deux est allergique, le deuxième a entre 64 et 87 % de l'être aussi (2). Mais ces résultats vont différer quand les jumeaux sont élevés séparément ce qui va s'expliquer par la différence d'environnement (exposition à des allergènes) et souligner l'importance de celui-ci dans le développement des pathologies allergiques.

La réponse immunitaire est médiée par des anticorps d'isotype IgE : il s'agit d'une production excessive d'IgE spécifique d'un allergène inhalé ou ingéré.

L'anaphylaxie fait également intervenir les IgE, mais diffère du reste des pathologies de cette catégorie par le fait que le terrain atopique n'augmente pas son risque d'apparition (même s'il influence sa sévérité).

1. Acteurs de l'hypersensibilité immédiate

a. IgE

C'est une classe d'immunoglobuline synthétisée par les lymphocytes B et plasmocytes à IgE. Elles sont composées de 2 chaînes lourdes μ et deux chaînes légères similaires (κ ou λ).

De plus, elles possèdent deux parties principales : un domaine constant de la portion Fc identique pour toutes les IgE et une région variable des portions Fab, unique pour chaque IgE qui lui permet de se lier spécifiquement à un allergène donné. C'est cette spécificité qui permet à l'IgE de jouer un rôle central dans les réactions allergiques. Elles sont en effet impliquées dans la pathologie allergique et dans l'infection parasitaire. Elles ne traversent pas le placenta et leur taux est presque nul à la naissance. On retrouve peu d'IgE circulant dans le sang étant donné qu'elles sont essentiellement fixées aux récepteurs membranaires des cellules effectrices. Pour le dosage, nous avons besoin de techniques sensibles comme ELISA.

À l'âge adulte, elles sont retrouvées sous forme de traces dans le sérum. En effet, les IgE ont une demi-vie très courte du fait de leur fixation aux récepteurs de haute affinité à la surface de certains types cellulaires.

Ces récepteurs sont classés :

- Type I : Fc ϵ -RI récepteur de haute affinité pour la région Fc de l'IgE. Il tient un rôle important dans l'initiation et la modulation de l'inflammation allergique. Il possède une distribution restreinte aux cellules effectrices, c'est-à-dire les mastocytes et polynucléaires basophiles, mais aussi les polynucléaires éosinophiles, cellules dendritiques, monocytes et macrophages.
- Type II : Fc ϵ -RII (ou antigène CD23) est un récepteur de faible affinité présents sur diverses cellules immunitaires, dont les lymphocytes T et B régulant la production d'IgE. L'expression de ce récepteur est modulée par des cytokines (l'interleukine 4, l'IL-4, la stimule et l'interféron gamma IFN- γ l'inhibe) et par le taux d'IgE. Ce récepteur peut se retrouver sous la forme libre (sCD23). L'interaction de CD23 (ou sCD23) avec des IgE et CD21 régule la synthèse de d'IgE(3).

b. Cellules effectrices « primaires »

Les granulocytes basophiles et les mastocytes sont les principales cellules productrices de médiateurs chimiques dans le cadre de l'hypersensibilité de type I. D'autres cellules ont récemment été désignée comme actrices importantes dans cette pathologie : les granulocytes neutrophiles et éosinophiles, les monocytes et macrophages, les plaquettes, les cellules endothéliales et épithéliales de la muqueuse ou encore les lymphocyte B et T comme cités plus haut.

Mastocytes :

Les mastocytes sont des cellules du système immunitaire issues de précurseurs myéloïdes mononucléés localisés dans la moelle osseuse. Après avoir quitté la moelle osseuse, les mastocytes circulent dans le sang sous forme de précurseurs immatures. Sous l'influence de cytokines et de facteurs de croissance, ils vont subir un processus de maturation une fois arrivés dans les tissus et acquérir leurs propriétés fonctionnelles spécifiques. Les mastocytes vont

produire les médiateurs chimiques classiques de l'inflammation et de l'allergie. Par la localisation des tissus concernés, on distingue les mastocytes muqueux et les mastocytes séreux.

Les mastocytes muqueux (MCT) ont des granulations contenant principalement de la tryptase. Ce type est prédominant au niveau des muqueuses et représente un tiers des mastocytes pulmonaires.

Les mastocytes séreux (MCTC) expriment la tryptase, mais également la chymase. Ils sont prédominants au niveau du derme, des sous-muqueuses et représentent deux tiers des mastocytes pulmonaires.

La différence dans la composition des granulations a été utile pour la détection et distinction de ces deux types (4). Ils jouent un rôle distinct et une régulation locale très spécifique (5).

Granulocytes basophiles :

Les granulocytes basophiles sont des cellules du système immunitaire issues de précurseurs médullaires de la lignée granulocytaire. Ces progéniteurs donnent également naissance à d'autres cellules, telles que les granulocytes neutrophiles et les éosinophiles. Une fois à maturation, leur localisation est essentiellement sanguine.

Ces cellules vont libérer des médiateurs préformés lors de leur activation (histamine, ECFA et NCFA).

Habituellement, ils sont les polynucléaires retrouvés en plus faible quantité dans le sang (valeurs normales inférieure à 1% des leucocytes), on va observer chez le sujet allergique une augmentation du nombre et donc du rapport au nombre de leucocyte total notamment pendant l'exposition à un allergène (6).

c. Cellules effectrices « secondaires »

Ces cellules effectrices dites « secondaires » ont une activation pendant la phase tardive de l'hypersensibilité de type 1. Leur activité va être liée à l'effet chimiotactique des médiateurs issus des mastocytes notamment. Ces cellules possèdent aussi des récepteurs membranaires spécifiques aux IgE et vont pouvoir être effectives.

Granulocytes éosinophiles :

Les granulocytes éosinophiles sont des leucocytes qui proviennent des progéniteurs myéloïdes dans la moelle osseuse, tout comme les autres types de granulocytes tels que les neutrophiles et les basophiles. Ils prolifèrent et survivent par exposition à divers facteurs dont l'interleukine 5 (IL-5), la cytokine la plus spécifique de cette lignée. Ils vont permettre de réguler localement la réponse inflammatoire après un recrutement en réponse à des chimiokines en libérant des enzymes (élastase), médiateurs lipidiques (leucotriènes et prostaglandines), cytokines (IL-1, 2, 4, 5 etc.) mais aussi des protéines cationiques : major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil peroxidase (EPO) et eosinophil-derived neurotoxin (EDN). Ces dernières ont un potentiel effet cytotoxique, pro-inflammatoire et neurotoxique.

Un rôle de présentateur d'antigène a aussi été démontré pour stimuler la fonction des lymphocytes T CD4+ (7).

Chez le sujet allergique, on observe une augmentation quantitative des granulocytes éosinophiles dans le sang, le chorion de la muqueuse respiratoire, les sécrétions nasales et bronchiques (8–10)

Macrophages :

Les macrophages proviennent de la lignée des monocytes dans la moelle osseuse. Les monocytes sont libérés dans la circulation sanguine et une fois dans les tissus, les monocytes se différencient en macrophages, sous l'influence de signaux locaux spécifiques.

Ces cellules macrophagiques sont retrouvées en grande quantité à la surface de l'épithélium bronchique et dans les expectorations induites (11). L'intensité des symptômes chez les asthmatiques sera corrélée à celle de l'activation IgE-dépendante de ces cellules. Enfin, nous pouvons souligner le rôle que porte les macrophages activés dans la libération d'une gamme de médiateurs, tels que les cytokines, les chimiokines et les enzymes, qui sont retrouvés en quantité plus importante chez le sujet allergique et amplifient l'inflammation (12).

Lymphocytes T :

Les lymphocytes T sont produits dans la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques, puis migrent vers le thymus, un organe lymphoïde central, pour achever leur processus de maturation et de sélection.

Ces cellules participent à la réaction inflammatoire excessive observée lors de la réaction allergique. On observe lors de l'hypersensibilité de type I un infiltrat riche en lymphocytes T CD4+ durant la phase tardive de la réaction allergique. De plus, on constate une augmentation significative de la proportion de lymphocytes T activés dans le sang et la muqueuse bronchique des individus souffrant d'asthme sévère (13). Cette activation se traduit par l'expression d'antigènes d'histocompatibilité de classe II ainsi que de récepteurs membranaires spécifiques pour l'IL-2. Une corrélation se dessine entre l'augmentation de ces lymphocytes T activés, l'accroissement des polynucléaires éosinophiles et la gravité de l'asthme du sujet (14).

2. Physiopathologie de l'hypersensibilité de type I

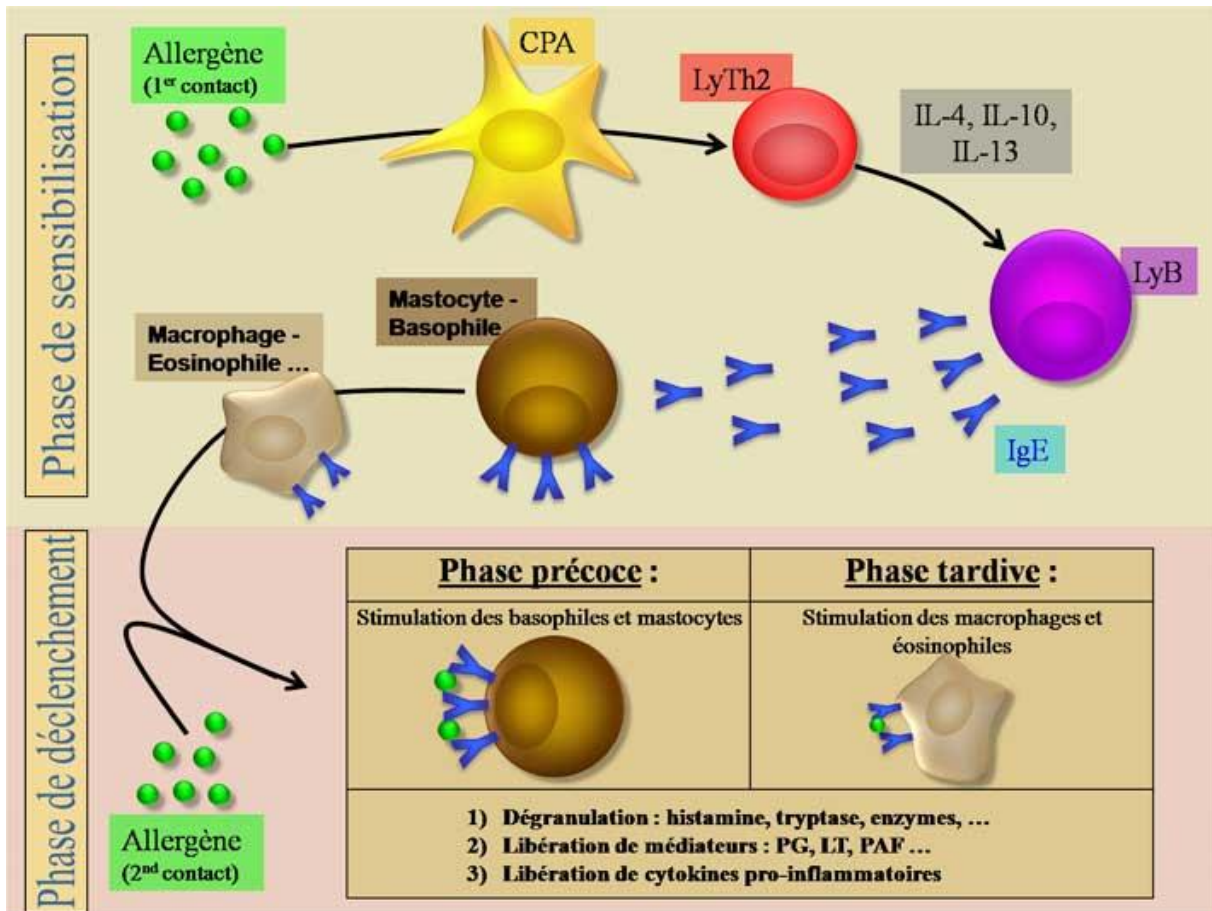


Figure 1 : Physiologie de l'hypersensibilité de type I(15)

L'hypersensibilité de type I se déroule en 2 étapes.

La première étape correspond à la phase de sensibilisation. Lors de la première exposition à un allergène, les cellules présentatrices d'antigène (comme les cellules dendritiques) captent et traitent l'allergène, puis le présentent au niveau des organes lymphoïdes secondaires aux lymphocytes T CD4⁺ (auxiliaires ou « helpers »). Ce processus va permettre aux lymphocytes T CD4⁺ activés de se différencier préférentiellement vers un type 2 (Th2) spécifique de l'allergène. Une réponse de type Th2 va aboutir à la libération de cytokines telles que l'interleukine-4 (IL-4) et l'interleukine-13 (IL-13) qui, lors de la coopération avec les lymphocytes B, vont orienter la production d'anticorps en faveur du type IgE. Les IgE spécifiques de l'allergène se fixent alors aux récepteurs FcεRI présents sur les mastocytes et les basophiles par affinité : c'est ce qu'on appelle la cytophilie. Aucune réaction clinique ne se produit à ce stade.

La seconde étape se développe lors d'une réexposition à l'allergène (ou de structure proche dans le cas des réactions croisées), celui-ci se lie aux IgE préalablement fixées sur les mastocytes et les basophiles sensibilisés. La fixation de l'allergène sur le complexe IgE-récepteur crée un phénomène de pontage qui induit l'activation de la cellule. On va ainsi observer une dégranulation massive et immédiate qui permettra la libération des médiateurs préformés de l'allergie à partir de leurs granules intracellulaires (notamment l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes).

Les médiateurs inflammatoires induisent des effets locaux, tels que la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la contraction des muscles lisses. Cela entraîne des symptômes caractéristiques de l'allergie, tels que le gonflement, les démangeaisons, l'écoulement nasal, les étouffements et les difficultés respiratoires. Dans les cas les plus graves, une réaction allergique généralisée peut se produire, provoquant une chute de la pression artérielle (choc anaphylactique) et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

ii. Réactions de type II (réactions cytotoxiques)

Les réactions d'hypersensibilité de type II (ou réactions cytotoxique) font intervenir des anticorps de nature IgG ou IgM. Les cibles sont des cellules ou des tissus. Ces anticorps seront capables d'activer le complément et des cellules effectrices cytotoxiques portant des récepteurs pour le fragment Fc.

Il existe 2 sous types d'hypersensibilité de type II : IIa et IIb.

1. Type IIa

Il s'agit du sous-type le plus fréquent, dont le mécanisme d'action est médié par l'action pathogène d'anticorps dirigés contre des antigènes membranaires. Leur action cytotoxique est dépendante de deux grands mécanismes : la cytotoxicité dépendante du complément (CDCC) et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

a. Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDCC)

Ce système est dépendant de l'activation du complément. Celle-ci peut se faire de deux façons différentes :

Tout d'abord par la voie lytique avec la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) aboutissant à la lyse de la cellule cible. En effet, les anticorps IgG ou IgM se lient aux antigènes présents à la surface des cellules cibles, puis la protéine C1q se lie aux anticorps fixés, amorçant ainsi la formation d'un complexe d'attaque membranaire (MAC). Ce complexe d'attaque membranaire consiste en une série de protéines du complément qui se polymérisent sur la membrane de la cellule cible. Lorsque le complexe d'attaque membranaire se forme sur la cellule cible, il induit une perturbation de l'intégrité membranaire par création de pores. Cette perturbation provoque une augmentation de la perméabilité membranaire et l'entrée d'ions et de molécules d'eau dans la cellule. En conséquence, la cellule subit un gonflement osmotique et finalement éclate, phénomène connu sous le nom de lyse cellulaire aboutissant à la destruction de la cellule cible.

L'activation peut aussi se faire par le dépôt du C3b directement à la surface de la cellule cible ou par la protéine C réactive. Ceci va aboutir à l'opsonisation de la cible permettant sa phagocytose par les macrophages (16).

b. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

Contrairement au mécanisme précédent, celui-ci est indépendant du système du complément. Ce mécanisme permet la lyse ciblée d'une cellule spécifique marquée par des anticorps liés à des antigènes au niveau de leur membrane.

Des cellules effectrices vont reconnaître les anticorps par leur fraction Fc. De cette interaction va résulter l'activation des cellules cytotoxiques : il s'agira le plus souvent de lymphocytes *natural killer* (NK), mais il peut aussi s'agir de macrophages, granulocytes neutrophiles ou éosinophiles.

2. Type IIb

Les anticorps seront dirigés contre des récepteurs cellulaires et pourront agir comme des ligands agonistes ou antagonistes. Des exemples de manifestation clinique seront donnés plus loin.

iii. Réactions de type III (réactions d'hypersensibilité semi-retardée)

L'hypersensibilité de type III ou semi-retardée est associée à la formation de complexes immuns, c'est-à-dire la combinaison d'un ou plusieurs déterminants antigéniques et d'anticorps spécifiques, généralement de la classe IgG et IgM.

La formation d'un complexe immun est un mécanisme de défense permettant l'élimination spécifique d'antigènes. Ce n'est donc pas systématiquement un phénomène pathologique mais il va le devenir lorsqu'il persiste dans la circulation et les tissus et va provoquer des réactions inflammatoires inappropriées notamment en activant le système du complément et en recrutant des granulocytes neutrophiles. L'activation du complément conduit à la libération de médiateurs inflammatoires, tels que les anaphylatoxines et les facteurs de chimiotaxie, qui attirent les cellules inflammatoires vers la zone où les complexes immuns s'accumulent.

Ce complexe immun peut se former avec un antigène introduit dans l'organisme ou avec un antigène du soi ce qui explique le lien étroit entre ce type d'hypersensibilité et les maladies auto-immunes.

Les complexes immuns sont éliminés par précipitation ou par les cellules phagocytaires au niveau du foie, de la rate ou des poumons. Lorsque cette élimination est insuffisante, les immunocomplexes s'accumulent en quantités excessives, notamment dans les vaisseaux sanguins, les reins et les articulations, et déclenchent des réactions inflammatoires destructrices. Le potentiel pathogène des complexes immuns est donc étroitement lié à l'aptitude de l'organisme à les éliminer, une aptitude qui est à son tour influencée par des paramètres tels que la taille du complexe. En effet, les complexes immuns de grande taille subissent une élimination facilitée, tandis que ceux de dimensions réduites persistent dans la circulation sanguine, mais présentent une capacité réduite à initier la cascade de fixation du complément. Les entités de taille modérée se révèlent apparemment les plus pathogènes, car elles persistent dans le système et ont la capacité de déclencher le processus de fixation du complément (17).

iv. Réactions de type IV (réactions d'hypersensibilité retardée)

L'hypersensibilité de type IV, également appelée réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire, repose sur l'intervention de cellules immunitaires, principalement les lymphocytes T CD4+ et, dans certains cas, les lymphocytes T CD8+. Contrairement aux réactions d'hypersensibilité de type I à III qui impliquent des anticorps, la sensibilité de type IV est médiée par des interactions cellulaires directes. Elle se situe au carrefour de l'immunité adaptative (lymphocytes T) et de l'immunité innée (macrophages notamment). Elle est essentielle à la défense de l'organisme de parasites et bactéries intracellulaires.

Le mécanisme d'action de l'hypersensibilité de type IV nécessite plus de 24h à se développer d'où l'appellation d' « hypersensibilité retardée ».

Il existe 3 types de réactions d'hypersensibilité retardée : de type tuberculinique, granulomateuse et de contact.

Il s'agit du même mécanisme immunologique (cellulaire) mais différent par les antigènes impliqués, l'aspect histologique des lésions et des signes cliniques associés.

1. Hypersensibilité retardée de type tuberculinique

Cette hypersensibilité est démontrée historiquement chez le murin avec le bacille de Koch. Elle comporte une étape préalable de sensibilisation lors de laquelle la réaction mettra du temps à se mettre en place et la guérison mettra du temps à s'exprimer. Lors de la deuxième exposition, la réaction sera bien plus rapide et l'organisme bien plus efficace à neutraliser le pathogène. En effet, lors du second contact il y a une reconnaissance de l'antigène spécifique par des lymphocytes T CD4+ sensibilisés précédemment lors d'une première exposition. Ces lymphocytes T sensibilisés, également appelés lymphocytes T auxiliaires, libèrent des cytokines inflammatoires (notamment IFN- γ , IL-2 et IL-17) et des chimiokines. Ces cytokines activent ensuite des cellules immunitaires, en particulier les macrophages résidentes dans les tissus. Les macrophages activés participent à provoquer une inflammation locale par la libération de cytokines et d'enzymes lytiques et joue un rôle dans la phagocytose pour détruire le pathogène. On observera cliniquement les signes locaux de l'inflammation avec un œdème, une induration locale, un infiltrat cellulaire et un possible érythème.

Tout antigène protéique, d'origine microbienne ou non, introduit par voie intradermique pourra déclencher ce type de réponse.

2. Hypersensibilité retardée de type granulomateux

Cette réaction se produit lorsque l'antigène ne peut être éliminé. Ceci conduit ainsi à sa persistance au sein des macrophages et à une stimulation chronique et durable des lymphocytes T. Il s'agit en quelque sorte d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type tuberculinique qui a pris une tournure indésirable et échappant à tout contrôle. Sur le plan histologique, l'élément caractéristique réside dans la formation d'un granulome à cellules épithélioïdes, avec en son centre des cellules épithélioïdes et macrophages fusionnés (cellules géantes de Langhans ou Syncytia) et en périphérie une couronne de lymphocytes et de fibroblastes qui vont synthétiser une capsule fibreuse de collagène.

Le délai d'apparition de cette manifestation est significativement retardé, nécessitant entre 21 et 28 jours pour observer la mise en place de ce type de phénomène.

On distingue les granulomes immunologiques lorsque la particule est antigénique, provenant par exemple d'une infection chronique (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* etc.), des granulomes non immunologiques lorsqu'il s'agit de corps étrangers non phagocytés et inertes (talc, amiante, particules de silice).

3. Hypersensibilité retardée de contact

Il s'agit d'un mécanisme très fréquent, intervenant dans de nombreuses dermatoses allergiques. Le délai d'apparition est lui aussi retardé (48 à 72 heures) après le second contact. L'antigène est souvent un haptène de taille trop faible pour être immunogène mais il possède des propriétés

lipophiles. Il va pouvoir pénétrer la peau et se combiner aux protéines cutanées pour devenir un antigène immunogène et allergisant. Ils seront ainsi présentés par des cellules de Langerhans. On peut citer comme exemples d'haptènes impliqués les métaux lourds (nickel, chrome), les solvants organiques (trichlorobenzène) ou les matières plastiques (résines, caoutchouc). On observe un eczéma au niveau du site de contact avec l'allergène traduisant cliniquement l'infiltration cellulaire au niveau de l'épiderme et du derme.

c. Epidémiologie

i. Prévalence croissante

L'allergie est devenue un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, touchant un nombre croissant d'individus de tous âges. Cette augmentation est d'autant plus marquée ces trente dernières années. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'allergie représente la 4^{ème} affection chronique dans le monde avec 400 millions de personnes souffrant de rhinite allergique et 300 millions d'asthmatiques tandis que les allergies alimentaires touchent aujourd'hui 250 millions d'individus (18). En 2050, c'est la moitié de l'humanité qui sera affectée par au moins une pathologie allergique (19).

En France, les allergies sont également en constante augmentation. Selon des études nationales, environ 30 % de la population française souffre d'une maladie allergique, avec une prédominance chez les enfants et les jeunes adultes. Les maladies allergiques les plus courantes comprennent la rhinite et conjonctivite allergique, la dermatite atopique, l'asthme et les allergies alimentaires. Parmi ces affections, la dermatite atopique et la rhinite allergique sont les plus fréquentes, touchant chacune plus d'un quart de la population (20,21).

Les pays développés sont les principaux concernés par cette hausse et des pistes pour expliquer cette tendance sont explorées comme par l'urbanisation et l'évolution des modes de vie, les normes d'hygiène modernes, la réduction de l'exposition microbienne et la modification des habitudes alimentaires.

ii. Impact socio-économique

La préoccupation liée à cet enjeu majeur de santé publique découle donc non seulement de la prévalence croissante des maladies allergiques mais également de leur impact significatif sur la qualité de vie des individus et des coûts économiques associés à leur prise en charge.

L'allergie exerce un impact considérable sur la qualité de vie des individus et représente une charge significative pour le système de santé et l'économie française. Les symptômes allergiques, tels que les éternuements, le prurit, la toux et la congestion nasale, peuvent altérer la productivité au travail, perturber les activités quotidiennes et entraîner une diminution de la qualité du sommeil.

Sur le plan économique, les coûts directs liés aux soins de santé (consultations médicales, médicaments, hospitalisations) et les coûts indirects (absentéisme au travail, réduction de la productivité) sont significatifs. L'asthme coûte en France environs 1,5 milliards d'euros par an (22) et le coût de la rhinite allergique est estimé à 1 milliard d'euros par an. De plus, un asthme présentant un contrôle insuffisant entraînera des coûts en moyenne six fois supérieurs à ceux d'un asthme bien contrôlé (23) soulignant davantage l'importance d'accorder une attention

particulière au bon traitement et suivi de l'asthme ainsi que de toutes les autres pathologies allergiques.

iii. Facteurs de risque et influences environnementales

Les facteurs de risque pour le développement d'allergies sont variés.

La pollution atmosphérique se présente comme un facteur potentiellement aggravant pour les phénomènes allergiques et plus précisément les allergies respiratoires. En effet, des études corroborent le fait que l'exposition aux niveaux actuels de pollution atmosphérique est liée au développement d'asthme et à une augmentation de la morbidité chez les enfants (24). De plus, les villes caractérisées par les concentrations les plus élevées d'ozone affichent un risque de décès lié à des affections respiratoires trois fois plus élevé que celles ayant des concentrations plus faibles (25).

L'environnement joue un rôle important au point d'avoir un impact sur le système immunitaire par action immunomodulatrice précoce. L'exposition agricole des femmes enceintes pourrait refléter un modèle naturel d'immunothérapie qui façonnerait de façon précoce le système immunitaire du futur nouveau-né réduisant ainsi la probabilité qu'il développe des pathologies allergiques (26). Il est également intéressant de noter qu'une exposition élevée à des germes et toxines liés aux animaux de ferme ainsi que la consommation de lait cru semble diminuer le risque pour l'enfant de développer de l'asthme (27). On peut lier ceci à la théorie hygiéniste qui affirme qu'une diminution de l'exposition aux éléments pathogènes extérieurs par la hausse des normes d'hygiène et les progrès de la médecine dans les pays industrialisés serait responsable d'un problème de maturation du système immunitaire chez l'enfant et l'augmentation de l'incidence de pathologies allergiques. En effet, les enfants issus de familles nombreuses et exposés à un environnement infectieux présentent une prévalence réduite de pathologies allergiques, suggérant que l'exposition précoce aux infections pourrait offrir une protection contre ces affections (26) comme plus haut. En conclusion, un mode de vie avec une hygiène moins élevée et une proximité supérieure au monde agricole pourrait représenter un facteur protecteur aux pathologies allergiques (28) tandis que des normes d'hygiène trop stricte et une médicalisation excessive à un jeune âge, comme une utilisation précoce d'antibiotiques, pourrait au contraire représenter un facteur de risque (29).

Certains phénomènes induits par le réchauffement climatique sont indirectement liés à l'augmentation de l'incidence des allergies. En effet, l'augmentation de la température va entraîner une floraison et pollinisation plus précoce des espèces qui pollinisent à la fin de l'hiver et donc augmenter la quantité de grains de pollen (30).

De plus, l'augmentation de la quantité de dioxyde de carbone sera liée à une possible augmentation de la quantité d'allergènes par grain de pollen (donc une augmentation de leur pouvoir allergisant) et de la production de pollen étant un composant essentiel à la photosynthèse (31).

Toutes ces implications, en plus de leur caractère irritant pour les voies respiratoires, placent les polluants atmosphériques en facteur aggravant concernant les pathologies allergiques.

d. Manifestations cliniques de l'allergie

Les pathologies allergiques présentent une diversité de manifestations cliniques selon les types d'hypersensibilité impliqués. Les quatre principaux types d'allergie - de type I à IV - se caractérisent par des mécanismes immunologiques distincts et peuvent donc avoir des présentations cliniques différentes.

i. Allergie respiratoire

Les manifestations respiratoires figurent parmi les symptômes les plus courants de l'hypersensibilité de type I. Ces symptômes peuvent se manifester avec une gravité variable voire devenir potentiellement fatals comme par exemple les manifestations d'œdème de Quincke qui va obstruer les voies respiratoires ou les crises d'asthme aigu grave des suites d'une exacerbation. Les allergènes responsables des allergies respiratoires sont principalement des pneumallergènes tels que les acariens, les poils d'animaux, les pollens, les moisissures et les allergènes professionnels volatils.

Les allergies respiratoires se manifestent au niveau nasal par une rhinite avec des symptômes tels que les éternuements à répétition, l'écoulement et l'obstruction nasale. À cette rhinite peut souvent être associé des signes conjonctivaux d'intensité variable (rougeur et gêne oculaire, larmolements etc) et des signes sinusaux (céphalées et asthénie) (32).

L'asthme d'origine allergique est l'asthme extrinsèque (atopique) à début précoce, en comparaison à l'asthme intrinsèque (non atopique) à début tardif.

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire et obstructive caractérisée par une obstruction réversible du flux aérien. Sur le plan fonctionnel, elle se caractérise par un syndrome obstructif et une hyperréactivité bronchique responsable de bronchospasmes. Au niveau anatomopathologique, l'asthme se caractérise par une inflammation chronique des voies aériennes avec œdème muqueux, une bronchoconstriction réversible et une hyperactivité bronchique, traduite par une augmentation de la sécrétion et de la viscosité du mucus bronchique, ainsi que des changements structurels dans la paroi bronchique, incluant fréquemment une desquamation de son épithélium.

D'un point de vue clinique, on retrouvera une toux, respiration sifflante, dyspnée, une sensation d'oppression thoracique, un risque de cyanose et une possible tachycardie. On parle d'exacerbation lorsque les symptômes persistent plusieurs heures voire plusieurs jours malgré la prise d'un traitement de crise.

ii. Manifestations cutanées

La principale manifestation cutanée de l'hypersensibilité de type I est la dermatite atopique. Il s'agit d'une maladie cutanée inflammatoire chronique évoluant par poussées. Elle concerne principalement les nourrissons et les enfants mais peut aussi persister à l'âge adulte.

Son développement est lié au dysfonctionnement de la barrière épidermique et de la fonction immunitaire. On retrouve chez les patients concernés une prédisposition génétique, en citant notamment une mutation du gène codant la profilaggrine (33). La profilaggrine est un précurseur de la filaggrine, une protéine épidermique essentielle à la fonction de barrière de la peau. Mais cette mutation ne suffit pas à elle seule, ce qui démontre l'existence d'autres facteurs environnementaux.

La dermatite atopique est caractérisée par une sècheresse cutanée associée à des lésions inflammatoires qui impliquent prurit, rougeur puis formation de croûtes.

Le grattage chronique peut entraîner des complications comme des surinfections ou un épaissement local de la peau en plaque (lichénification)

Dans le cadre de l'hypersensibilité de type I, on peut aussi retrouver de l'urticaire associée ou non à un angioœdème. Bien que ces signes ne soient pas spécifiques de l'allergie, on peut noter que l'allergie aux protéines de lait de vache est la première étiologie d'urticaire aiguë chez le nourrisson (34).

L'urticaire se manifeste par une éruption papuleuse érythémateuse qui peut provoquer un prurit. Cette éruption évolue par poussées éruptives mais est généralement transitoire et peut migrer. Elle résulte de l'extravasation de liquide vers le derme.

L'angioœdème aigu (aussi appelé œdème de Quincke) est un gonflement du derme profond et du tissu sous-cutané par fuite liquidienne. L'angioœdème sera souvent accompagné d'une urticaire prurigineuse. La clinique est illustrée par un gonflement local au niveau du visage, de la bouche ou des voies respiratoires supérieures quelques minutes à quelques heures. On note la présence possible de prurit et de paresthésie par compression nerveuse.

iii. Allergie alimentaire

L'allergie alimentaire « vraie » est à distinguer des fausses allergies alimentaires et des intolérances alimentaires qui elles n'impliquent pas le système immunitaire mais peuvent être dues à la consommation d'aliments riches en histamine (vin, bière, fraises, tomates, etc.) ou en tyramine (chocolat, avocat, etc.).

Les symptômes vont se déclencher après ingestion du ou des aliments allergènes. Certains peuvent présenter une allergie croisée entre eux ou à d'autres allergènes non-alimentaires. L'allergie alimentaire IgE dépendante se manifeste par des signes digestifs (diarrhées, nausées et vomissements, douleurs abdominales) ou extra-digestifs, généralement sous forme d'œdème labial et pharyngé, de signes cutanés (urticaire) et respiratoires (rhinite allergique, crise d'asthme). Les cas les plus graves peuvent présenter des œdèmes de Quincke, des crises d'asthme importantes voire un choc anaphylactique.

L'allergie alimentaire IgE indépendante est moins bien connue et plus difficile à diagnostiquer. Sa clinique sera essentiellement des signes digestifs tardifs (vomissements en jet, diarrhées, ballonnements abdominaux).

iv. Allergie aux venins d'hyménoptères

Relativement fréquentes selon la saison et la zone géographique, les allergies aux venins d'hyménoptères peuvent avoir une manifestation clinique allant de la réaction locale bénigne à des réactions généralisées sévères, parfois mortelles. La France est surtout concernée par les piqûres de guêpes et d'abeilles. La réaction allergique à médiation IgE sera dirigée contre les principaux composants des venins d'insectes qui constitueront les allergènes cibles (souvent des glycoprotéines de haut poids moléculaire avec une activité enzymatique (35).

Les réactions locales bénignes sont les réactions les plus fréquentes, se produisant même chez le sujet non allergique. La piqûre déclenche une réponse inflammatoire locale, principalement en raison de la présence d'éléments pro-inflammatoires dans le venin comme l'histamine ou des kinines.

Cette réaction peut persister pendant quelques heures. Lorsque la taille de la zone de réaction inflammatoire dépasse les 10cm de diamètre, elle est qualifiée de réaction loco-régionale.

Elle peut atteindre un stade généralisé de gravité modérée par la présence d'urticaire sur tout le corps du patient.

Enfin, la réaction généralisée peut se révéler sévère par un choc anaphylactique (gonflement peau et muqueuse, dyspnée, signes digestifs, perte de connaissance).

v. Allergies aux médicaments et substances biologiques

Le concept d'hypersensibilité médicamenteuse englobe toutes les réponses indésirables résultant de l'administration d'un médicament, qu'elles aient une nature et mécanisme d'action allergique ou non (pseudo-allergie ou « intolérance »). Elle est fréquente mais rarement grave et n'est allergique que dans 10% des cas (36).

La fréquence des réactions allergiques aux médicaments est dépendante de plusieurs facteurs. Tout d'abord, elle est influencée par la classe médicamenteuse. Les plus fréquemment en cause sont les antibiotiques, en particulier les bêtalactamines et les sulfamides. C'est un exemple très fréquent mais seul parmi une multitude de médicaments ou substances biologiques qui peuvent être eux aussi responsables d'une réaction allergique. Des médicaments différents avec une posologie et des modalités d'administration différentes sont autant de paramètres qui vont conditionner la fréquence de ces réactions mais aussi la diversité des symptômes (37).

L'allergie médicamenteuse est le plus souvent médiée par IgE. C'est le cas de l'exemple cité plus haut des bêtalactamines. On retrouvera alors de façon générale des symptômes cutanés (crise d'urticaire généralisée, angioœdème), respiratoires (rhinite, asthme), et dans les cas les plus graves un choc anaphylactique.

Certains médicaments vont pouvoir provoquer des réactions allergiques qui entrent dans la catégorie des réactions d'hypersensibilité retardée. On observera alors des signes de dermatose photoallergique lors de l'exposition au rayonnement solaire ou des éruptions maculo-papuleuse

Enfin, d'autres médicaments vont être responsables d'hypersensibilité semi-retardée ou de toxidermies médicamenteuses (syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson) avec comme signe de gravité une fièvre, altération de l'état général ou un décollement de la peau.

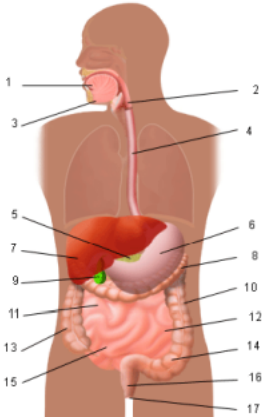
L'éviction du médicament sera donc la solution de première intention sauf dans les rares cas où celui-ci se montre indispensable et que la balance bénéfico-risque à cette réintroduction est positive (sera effectuée sous surveillance).

II) Le microbiote intestinal

a. Définition

Le microbiote intestinal fait référence à l'ensemble des micro-organismes, incluant les bactéries, virus, champignons et protozoaires, résidant dans le tractus gastro-intestinal.

On inclut ce microbiote dans la liste des autres microbiotes oraux, vaginaux, cutanés ou respiratoires. Chacun de ces microbiotes évolue dans une région aux caractéristiques physico-chimiques distinctes (acidité, nutriments, humidité etc). Cette population complexe et dynamique évolue en symbiose avec l'organisme hôte, participant activement à de nombreuses fonctions physiologiques et métaboliques essentielles. Leur nombre est estimé à un ordre de 10^{13} bactéries selon des études récentes (38).

Estomac et duodénum	<ul style="list-style-type: none">• Héberge de très petites quantités de micro-organismes : $< 10^3$ cellules par gramme de contenu• Surtout des lactobacilles et des streptocoques• L'acide, la bile et les sécrétions pancréatiques suppriment la plupart des microbes ingérés• L'activité motrice phasique propulsive empêche une colonisation stable dans la lumière (également valable pour l'intestin grêle)	
Jéjunum et iléon	<ul style="list-style-type: none">• Le nombre de bactéries augmente progressivement de 10^4 dans le jéjunum à 10^7 cellules par gramme de contenu dans l'iléon distal	
Gros intestin	<ul style="list-style-type: none">• Forte population d'anaérobies : jusqu'à 10^{12} cellules par gramme de contenu luminal	

1, bouche; 2, pharynx; 3, langue; 4, oesophage; 5, pancréas; 6, estomac; 7, foie; 8, côlon transverse; 9, vésicule biliaire; 10, côlon descendant; 11, duodénum; 12, jéjunum; 13, côlon ascendant; 14, sigmoïde; 15, iléon; 16, rectum; 17, anus.

Figure 2 : Le microbiote intestinal humain (39). Le microbiote intestinal forme un écosystème diversifié et dynamique incluant des bactéries, des archaea, des eucaryotes et des virus qui se sont adaptés à vivre à la surface de la muqueuse intestinale ou dans l'intestin

L'être humain et son microbiote intestinal sont liés par une relation symbiotique mutualiste, c'est-à-dire qu'elle est bénéfique pour les deux parties.

b. Rôles du microbiote

Le microbiote intestinal est un acteur multifonctionnel essentiel pour la santé humaine. On peut en citer les principales fonctions.

Nous pouvons d'abord citer un rôle digestif et métabolique. Les bactéries du microbiote jouent un rôle majeur dans la digestion des aliments. Le régime alimentaire va potentiellement influencer l'équilibre du microbiote et générer des métabolites qui seront utiles à l'hôte. Le microbiote va permettre de digérer les fibres alimentaires constituées de polysaccharides que notre propre système digestif ne peut pas décomposer par manque de matériel enzymatique suffisant (40). Les nutriments contenus dans ces fibres vont constituer les principales sources d'énergie du microbiote intestinal. Ces bactéries fermentent ces fibres pour produire des acides

gras à chaîne courte (AGCC) : le butyrate, l'acétate et le propionate (41). Ces AGCC, appelés aussi post-biotiques, vont représenter une source d'énergie assimilable pour les cellules épithéliales du colon (42).

Le microbiote va aussi jouer un rôle dans le métabolisme du cholestérol, lui-même influencé par les habitudes alimentaires du sujet. Une modification de ce métabolisme peut exposer la personne à un risque plus important de développer des troubles du colon (43).

Le microbiote participe à la synthèse de nutriments, y compris des vitamines essentielles telles que la vitamine K et certaines vitamines B.

Par exemple, aucun organisme eucaryote ne peut fabriquer de vitamine B₁₂. Seules quelques bactéries et archées possèdent les enzymes requises pour sa synthèse. À noter que cette synthèse n'a pour l'instant pas été démontrée chez l'humain qui obtient sa vitamine B₁₂ de la viande, du poisson et du lait (d'où l'importance d'une supplémentation en vitamine B₁₂ en cas de régime végétalien). Ceci permet malgré tout de souligner l'importance métabolique du microbiote intestinal de façon étendue à tout le règne animal.

La ménaquinone (vitamine K₂), possède une chaîne latérale terpénoïde de longueur variable. Celle à chaîne longue est synthétisée par les bactéries de la flore intestinale par fermentation du bol alimentaire (44). Elle joue un rôle important dans l'équilibre osseux et cardiovasculaire en maintenant une densité minérale osseuse satisfaisante par carboxylation de l'ostéocalcine ou en prévenant la calcification vasculaire en agissant sur la protéine matricielle gla, une protéine anti-calcifiante dépendante de la vitamine K (45–47).

De plus, nous pouvons citer le rôle des bactéries du microbiote intestinal dans la synthèse de valine, leucine et d'isoleucine (48,49). Ce sont des acides aminés dits « essentiels », car non produits par le corps humain. Ils peuvent servir de source d'énergie dans les muscles (après transformation en glucose) et participent à la synthèse de protéines.

Ainsi, les animaux élevés sans microbiote (dits axéniques) ont besoin d'apports énergétiques 20 à 30 % fois supérieurs à ceux d'un animal normal (40) ce qui souligne une fois de plus l'importance du microbiote intestinal pour le métabolisme de l'hôte.

Les interactions entre les bactéries du microbiote et les cellules immunitaires commencent dès le plus jeune âge et sont cruciales pour la maturation et la régulation du système immunitaire. Une fine régulation permet d'éviter une réponse inflammatoire locale délétère (50).

Un microbiote intestinal équilibré empêche la prolifération excessive de bactéries pathogènes. Les acides gras vus précédemment vont par exemple abaisser le pH du côlon ce qui appliquera une sélection des bactéries présentes (51). Le pH plus bas limite la croissance de bactéries pathogènes comme *Clostridium difficile* (52). Le microbiote va également favoriser la production de mucus protecteur et renforcent les jonctions serrées entre les cellules intestinales (53), ce qui limite le passage non contrôlé de substances potentiellement nocives et l'inflammation locale (54).

Le microbiote intestinal communique avec le système nerveux central via « l'axe intestin-cerveau » (55). Cette communication, aurait des implications pour la santé mentale et le bien-être émotionnel (56).

c. Développement et composition du microbiote

Le développement du microbiote intestinal commence dès la naissance. L'intestin du nouveau-né est stérile, mais il est rapidement colonisé par les premiers micro-organismes provenant principalement de la mère et de l'environnement immédiat (57).

La méthode d'accouchement (voie vaginale ou césarienne) semble exercer une influence significative sur la diversité bactérienne qui va coloniser le tube digestif du nouveau-né. En effet, des études montrent que les bébés nés par voie vaginale tendent à hériter essentiellement du microbiote maternel alors que ceux nés par césarienne présentent souvent des communautés bactériennes associées à l'environnement hospitalier (58). Ce rôle de l'environnement est d'autant plus souligné que le choix entre l'accouchement à l'hôpital et à domicile serait lié à des différences significatives dans la colonisation résultante de l'intestin du nouveau-né (59).

Enfin, le type d'alimentation exercera aussi une influence sur le développement du microbiote intestinal du nourrisson. On observera une différence significative entre la flore intestinale du nourrisson allaité et celui nourri au biberon (60). Ce point sera développé dans le chapitre sur les facteurs de dysbiose.

Au fil du temps, le microbiote se développe en une communauté diversifiée de micro-organismes et la composition du microbiote varie considérablement d'une personne à l'autre en fonction de facteurs déjà cités, comme l'alimentation ou l'environnement, mais également la génétique (61) et l'âge (62).

Le microbiote intestinal est caractérisé par une grande diversité taxonomique. Tout au long du tractus digestif, il existe une diversité par les variations de pH, de potentiel d'oxydo-réduction d'aérobie/anaérobie ou encore de vitesse de transit. Cette diversité se révèle essentielle pour la stabilité et l'homéostasie de l'écosystème intestinal. Elle est associée à une meilleure santé intestinale (63).

La composition du microbiote intestinal de chaque individu est unique bien qu'on puisse dresser une classification des bactéries selon leur phylotype et leurs fonctions métaboliques. Elles peuvent être classées en groupes tels que les *Bacillota*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* et *Cyanobacteria*. Chacun de ces groupes joue un rôle spécifique dans les processus digestifs et métaboliques.

Les recherches sur le microbiome sont portées par le développement des techniques d'analyse métagénomique en s'affranchissant des contraintes de cultures (64). Les progrès technologiques ont permis d'accélérer la vitesse de séquençage et réduire les coûts par de nouvelles technologies de séquençage (NTS) dites «à haut débit» (65).

Il existe deux grandes stratégies de séquençage en métagénomique : la stratégie globale et la stratégie ciblée.

Pour cette étude, on se base souvent sur deux grandes techniques (66):

- La métagénomique globale qui fragmente et séquence tous les ADNs de l'échantillon sans distinction avant de réassembler les séquences par techniques informatiques pour reconstruire les génomes bactériens.

- La métagénomique ciblée sur le gène codant l'ARN 16S, un gène uniquement présent chez les bactéries qui permet un séquençage sélectif avec des régions suffisamment variables pour distinguer les différentes espèces.

Alors que la méthode ciblée sera plus simple dans la réalisation et le traitement de données, la méthode globale sera plus précise par le séquençage de l'ensemble du génome de la bactérie et non pas seulement d'un seul gène.

d. Dysbiose

i. Définition

Le terme « dysbiose » désigne le déséquilibre d'un microbiote, ici précisément du microbiote intestinal. Il s'oppose au terme « eubiose » qui définit lui l'équilibre du microbiote. Ces déséquilibres peuvent être associés à divers problèmes de santé, tels que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'obésité, le diabète et les allergies (67,68).

Ce déséquilibre peut s'exprimer par la réduction de la diversité bactérienne et métagénomique ou par l'excès de présence de bactéries pathogènes ou la perte de bactéries bénéfiques (69).

Les éléments du microbiote jouent des rôles variés et complémentaires pour la santé de l'hôte. De plus, certaines interactions entre l'hôte et les bactéries impliquent plusieurs espèces différentes, tandis que d'autres reposent sur des relations spécifiques avec des micro-organismes particuliers (70). Ainsi, il est important d'avoir un microbiote diversifié pour que l'organisme hôte puisse tirer le meilleur parti des fonctions communes et spécifiques des bactéries.

Le microbiote intestinal peut contenir des pathobiontes. Ce sont des micro-organismes qui ne sont pas nuisibles lorsqu'ils sont en faible quantité en contexte d'eubiose. Cependant, s'ils se multiplient, ils peuvent participer à l'émergence de maladies (71).

Un pathobionte se distingue d'un micro-organisme opportuniste. Ce dernier est caractérisé par sa capacité à devenir pathogène uniquement lorsque le système immunitaire de l'hôte est affaibli ou dysfonctionnel (72).

Les multiplications de pathobiontes les plus documentées sont celles des protéobactéries et notamment de la famille des *Enterobacteriaceae*, qui comporte des membres comme *Escherichia coli*, *Shigella* et *Klebsiella* (73).

ii. Facteurs favorisant les dysbioses

Alimentation

Le régime alimentaire est un déterminant clé de la variation du microbiote intestinal humain et a un impact durable (74). En effet, il a été démontré que la composition des espèces bactériennes du microbiote et la production de métabolites sont fortement influencées par les habitudes alimentaires de chaque individu (75).

Comme vu précédemment, l'alimentation influence la composition bactérienne du microbiote dès le plus jeune âge (76). Les nourrissons allaités présentent une prolifération excessive d'*Actinobacteria* et une inhibition des *Firmicutes* et des *Proteobacteria* alors que les nourrissons nourris au biberon présentent une augmentation des *Clostridies*, des *Streptocoques*, des *Bactéroïdes* et des Entérobactéries (77).

Nous avons vu que les fibres alimentaires vont constituer les principales sources d'énergie du microbiote intestinal mais vont aussi être essentielles pour maintenir l'intégrité de la fonction de barrière muqueuse de l'intestin (78). Un régime insuffisant en fibres alimentaires va donc forcément avoir un impact sur le microbiote et donc être un facteur possible de dysbiose.

Les régimes riches en protéines et en matières grasses ont été associés à une abondance d'espèces tolérantes aux sels biliaires, telles que les Bactéroïdes, les Bilophila et les Alistipes, et à une suppression des Firmicutes (74,79).

Antibiothérapie

L'utilisation des antibiotiques va pouvoir éliminer les bactéries pathogènes mais risquent aussi de détruire les bactéries bénéfiques, provoquant ainsi une dysbiose (80).

Les antibiotiques perturbent le mécanisme d'exclusion compétitive par lequel le microbiote inhibe les agents pathogènes (81). La composition et l'abondance du microbiote peuvent être affectées pendant plusieurs jours ou semaines voire être définitivement altérées (82). Ces effets dépendent du type d'antibiotique et de la durée du traitement (83). De plus, des traitements répétés aux antibiotiques au fil de la vie semblent induire des changements progressifs et durables possiblement négatifs dans le microbiote (83).

Le nourrisson va subir de profondes altérations de son microbiote intestinal en cas de traitement antibiotique administré pendant la grossesse et l'allaitement (84) ou en intra partum (85).

Âge

L'âge de l'hôte a un impact significatif sur la composition du microbiote et les possibles dysbioses. Les âges extrêmes sont les plus susceptibles à ces perturbations. En effet, la période la plus importante pour l'établissement et le développement du microbiote intestinal est la première année de vie durant laquelle la diversité bactérienne est faible à la naissance mais augmente avec le temps (86). De plus, on peut observer chez la personne âgée une diminution de la diversité microbienne et une augmentation de pathogènes opportunistes (87). Ces changements peuvent être expliqués par les modifications des habitudes alimentaires de cette population, lesquelles découlent elles-mêmes de changements dans le mode de vie et de variations physiologiques. Cela inclut une détérioration de la dentition et de la fonction salivaire pour l'ingestion, une diminution de la capacité de digestion et d'absorption, ainsi qu'une perte d'appétit liée à la polymédication ou un état psychologique altéré (88).

Tabagisme et alcool

Le tabagisme influence la composition du microbiote oral et intestinal (89). Lors de l'arrêt du tabac, on va aussi observer une modification de la diversité du microbiote intestinal (90).

La consommation chronique d'alcool chez l'homme est associée à une augmentation de la population bactérienne et à une dysbiose (91). Cette habitude peut donc significativement influencer la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal. En retour, le microbiote intestinal peut avoir un impact substantiel sur le métabolisme de l'alcool et ses effets métaboliques et biologiques sur l'organisme (92).

Aucune relation n'a été observée entre la période d'abstinence et la présence de dysbiose, ce qui suggère que les conséquences de la consommation prolongée d'alcool persistent sur le long terme (92).

Exercices physiques

Des études ont établi un lien entre l'exercice physique et une plus grande diversité du microbiote intestinal (93) ainsi qu'une augmentation de la production d' AGCC et de butyrate (94,95).

Dans l'ensemble, les mécanismes par lesquels l'exercice favorise une communauté bactérienne riche impliquent à la fois des facteurs internes et externes. Les individus athlétiques adoptent des modes de vie globalement plus sains, ce qui favorise un microbiote plus riche. De plus, les adaptations intrinsèques à l'entraînement d'endurance, telles que la diminution du flux sanguin, l'hypoxie tissulaire et l'augmentation du transit, peuvent entraîner des modifications du tractus gastro-intestinal (96).

Par leur apport pour la diversité du microbiote et l'augmentation de la productions d' AGCC et de butyrate, l'exercice d'endurance a été proposé comme soutien thérapeutique dans le traitement des maladies associées à la dysbiose, telles que l'obésité et certaines maladies gastro-intestinales (95).

Prédispositions génétiques

Alors qu'il a déjà été démontré que les facteurs environnementaux tels que l'alimentation et les antibiotiques exercent une influence sur la composition du microbiote, le rôle de la génétique de l'hôte n'a émergé que récemment (97). En effet, la génétique de l'individu va notamment jouer sur la richesse des espèces, la réponse immune ou l'intégrité de la barrière intestinale (98).

Une étude portant sur le microbiote intestinal de personnes ayant des liens parentés différents, allant des jumeaux monozygotes à des individus non apparentés, a révélé que les jumeaux monozygotes présentaient des profils microbiens très similaires, même s'ils vivaient séparément depuis des années. Cette similitude n'a pas été retrouvée chez des partenaires mariés vivant dans un environnement commun et partageant des habitudes alimentaires similaires. Cela souligne l'importance du facteur génétique malgré les variations des facteurs environnementaux (99).

De plus, des études ont mis en évidence que certains phylums bactériens présentent une composante héréditaire plus prononcée que d'autres (97).

III) Interactions microbiote intestinal et immunité

a. Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT)

Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) est un organe lymphoïde secondaire. C'est un réseau spécialisé de tissus lymphoïdes et de cellules immunitaires répartis dans diverses muqueuses du corps humain, tels que le tractus gastro-intestinal, le nasopharynx, la thyroïde, le sein, le poumon, les glandes salivaires, l'œil et la peau.

Le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) est un sous-ensemble du tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Il se réfère spécifiquement aux tissus lymphoïdes localisés dans le tractus gastro-intestinal. Il représente une composante essentielle du système immunitaire du corps, jouant un rôle crucial pour protéger l'hôte contre les infections intestinales et réguler les réponses immunitaires locales.

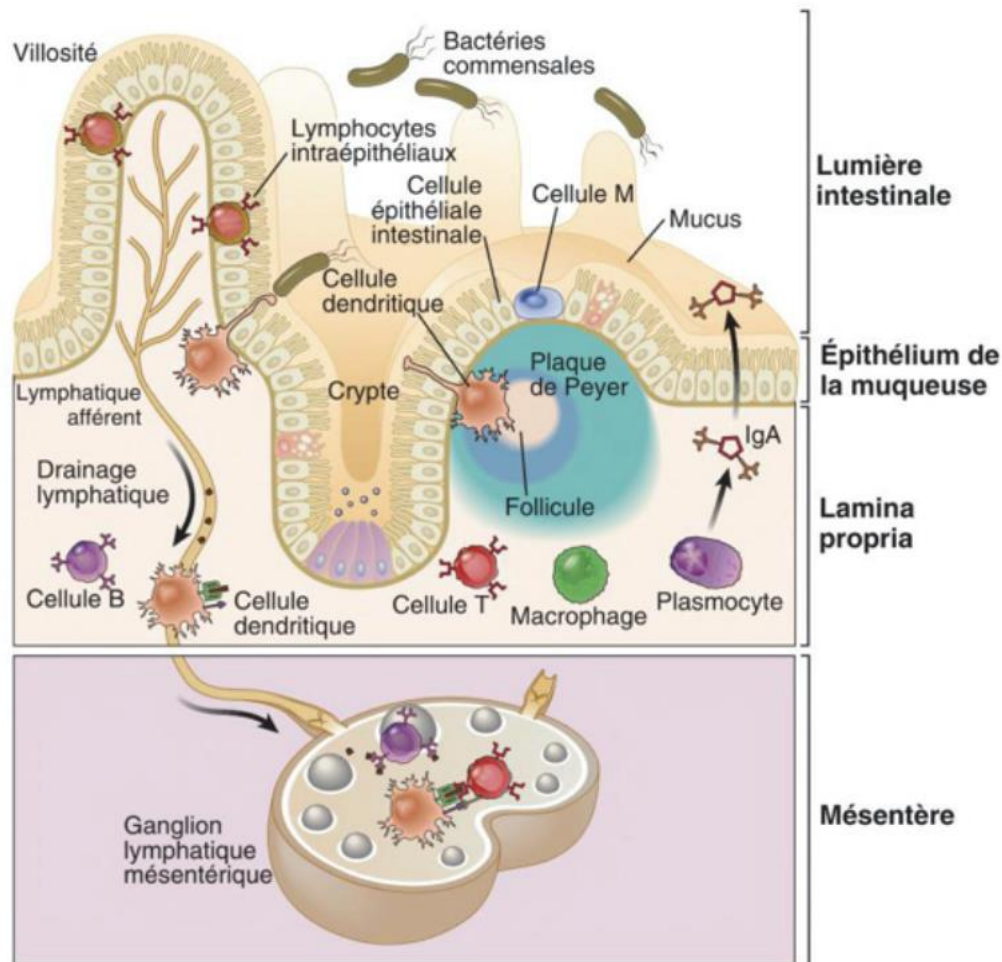


Figure 3 : Organisation du système immunitaire muqueux (100)

i. Structure et fonctions

Le GALT est composé de deux types de tissus lymphoïdes (101) :

- Les plaques de Peyer, qui sont des amas de tissus lymphoïdes situés dans la paroi de l'intestin grêle.
- Les follicules lymphoïdes isolés, qui sont situés dans la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon.

Les plaques de Peyer sont les principaux composants du GALT. Ce sont des agrégats lymphoïdes visibles macroscopiquement dont la taille et la densité augmentent du jéjunum à l'iléon (102). Elles contiennent une grande variété de cellules immunitaires, notamment des lymphocytes B, des lymphocytes T, des macrophages et des cellules dendritiques. Ces cellules jouent un rôle important dans la défense contre les infections gastro-intestinales.

Les plaques de Peyer sont constituées de deux couches de cellules :

- La couche épithéliale, qui est la couche externe des plaques de Peyer. Elle est composée de cellules M (cellules Microfolds), cellules épithéliales spécialisées qui ont la capacité de transporter les antigènes des agents pathogènes de la lumière intestinale vers le tissu lymphoïde sous-épithélial. Elles constituent également les principaux points d'entrée pour de nombreux agents pathogènes intestinaux (102).

- La couche lymphocytaire, qui est la couche interne des plaques de Peyer. Elle est composée d'une grande variété de cellules immunitaires, notamment des lymphocytes B, des lymphocytes T, des macrophages et des cellules dendritiques (102).

Les cellules dendritiques des plaques de Peyer capturent les antigènes et les transportent vers les ganglions lymphatiques mésentériques. Les ganglions lymphatiques mésentériques sont des organes lymphatiques situés dans la région abdominale. Ils sont impliqués dans la maturation des lymphocytes B et T.

Contrairement aux plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolés sont principalement composés de cellules B. Ils possèdent des centres germinatifs marquant une participation importante à la réponse immunitaire humorale.

À côté de ces structures, il existe un système immunitaire distribué de manière diffuse, réparti dans le chorion et l'épithélium sus-jacent, constitué de plasmocytes à IgA, de lymphocytes T CD4+ activés et mémoire provenant des plaques de Peyer et de cellules dendritiques (103).

Récemment, nous avons également retrouvé des cellules qui appartiennent à l'immunité innée, les cellules lymphoïdes innées (ILC), réparties dans le chorion, les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques (104). Elles jouent un rôle dans l'organogenèse lymphoïde (notamment des plaques de Peyer), le remodelage tissulaire, la défense face aux agents pathogènes bactériens et l'inflammation, en particulier au niveau de la barrière épithéliale. Elles sont en relation étroite avec les cellules épithéliales et la flore commensale (103).

Dans les conditions physiologiques, le rôle de la réponse immunitaire des muqueuses digestives, innées et adaptatives, est de tolérer les composants de notre environnement par des mécanismes non inflammatoires. Ces composants sont essentiellement des antigènes issus de l'alimentation et la flore intestinale. En effet, les IgA sécrétoires n'activent pas ou très peu le complément, les principales cytokines des muqueuses sont immunosuppressives, et les cellules dendritiques favorisent les réponses tolérogènes c'est-à-dire qu'elles favorisent la tolérance immunitaire en présentant un antigène, sans déclencher une réponse immunitaire auto-immune ou allergique. Les réactions inflammatoires défensives, contre les agents pathogènes, sont rapidement régulées par des mécanismes immunomodulateurs (105).

ii. Influence du microbiote intestinal sur le développement du GALT

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans le développement et la maturation du GALT. La colonisation microbienne dès les premiers stades de la vie stimule le développement des structures GALT favorisant la tolérance immunitaire. Des souris axéniques, élevées dans un milieu stérile puis exposées à des éléments connus de la flore, nous ont permis de comprendre le rôle de certaines bactéries et de leurs métabolites dans les phénomènes de maturation des plaques de Peyer et des follicules isolés (106). En effet, il a été démontré que durant la phase embryonnaire où la stimulation antigénique est absente, les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques se développent sous la forme de quelques cellules. Leur taille est largement augmentée par suite de contacts antigéniques après la naissance (107). Les souris exemptes de germes ont donc présenté un développement et une maturation altérés du GALT, des plaques de Peyer et des ganglions lymphatiques mésentériques qui étaient plus petits, et une lamina propria moins cellulaire de l'intestin grêle (108).

iii. Dysbiose et dysfonctionnement du GALT

Les modifications de la composition du microbiote intestinal peuvent perturber l'équilibre délicat du GALT et compromettre la tolérance immunitaire.

En effet, on a décrit plus tôt le rôle essentiel de la flore intestinale dans le développement et le fonctionnement du système immunitaire intestinal.

Des changements dans la composition du microbiote intestinal perturbent l'homéostasie intestinale, ce qui favorise la porosité intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) prédisposant les individus affectés et les rendant par exemple plus sensibles au développement de cancer (109).

Cette influence est réciproque. Les organismes qui constituent la flore intestinale sont généralement séparés de l'hôte par l'épithélium muqueux, qui est constitué d'une couche de cellules épithéliales intestinales qui expriment des récepteurs aux cytokines IL-17 et IL-22 (110). La dysrégulation de la sécrétion de cytokines IL-17 et IL-22 pourrait entraîner une rupture de la barrière intestinale et le développement d'une inflammation.

b. Rôle immunomodulateur du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans le façonnement des réponses immunitaires.

On a tout d'abord vu précédemment que le microbiote intestinal tient une place essentielle dans le développement et la maturation du GALT. La flore interagit avec les précurseurs des cellules immunitaires, favorisant leur différenciation en sous-ensembles spécifiques.

Notre organisme est capable de reconnaître des motifs spécifiques sur les bactéries, comme les lipopolysaccharides (LPS) qui sont variables en fonction des bactéries. Ceci se fait par le biais de récepteurs comme les TLR4 qui est le principal récepteur du LPS (111). Il est exprimé sur les cellules immunitaires, telles que les macrophages, les monocytes et les neutrophiles. Le LPS se lie au récepteur TLR4 déclenchant ainsi une cascade de signalisation intracellulaire. Cette cascade aboutit à la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF-alpha et l'IL-6. Cette réaction permet de lutter contre les infections.

Cependant, les bactéries de la flore intestinale, bien que pourvues de LPS, ne déclenchent pas de réponse inflammatoire. Des études ont révélé que certains LPS, notamment ceux produits par les membres de l'ordre des Bacteroidales, exercent une activité immuno-inhibitrice qui fait taire la signalisation TLR4 pour l'ensemble du microbiote intestinal (112).

Bacteroides fragilis représente une classe de bactéries présentes dans l'intestin humain qui contribuent à l'homéostasie immunitaire en favorisant l'activité des lymphocytes T CD39(+)Foxp3(+) dans le GALT (113). *Bacteroides* dépendent d'autres microorganismes, en particulier *Ruminococcus obéum*, pour répondre à leurs besoins en corrinoïdes (classe de vitamine B₁₂) pour leur survie, ce qui suggère que les producteurs de corrinoïdes semblent déterminer la diversité de la communauté microbienne intestinale, en particulier les *Bacteroides*. Les souris sans germes, présentant une réponse Th1/Th2 déséquilibrée et des taux sériques réduits d'IgA, ont une réponse immunitaire améliorée par la colonisation avec *Bactéroïdes* (114).

Les bactéries commensales de l'intestin produisent une grande variété de métabolites microbiens. Ces métabolites peuvent être utilisés comme nutriments par l'organisme ou bien activer des récepteurs cellulaires présents dans les tissus de barrière et systémiques. Cette activation des récepteurs par les métabolites microbiens joue un rôle important dans la régulation de l'immunité, notamment en favorisant à la fois l'immunité et la tolérance.

Les AGCC sont un exemple de métabolites microbiens qui jouent un rôle central dans la régulation immunitaire.

Ils sont utilisés par les entérocytes comme principale source d'énergie et soutiennent la prolifération épithéliale intestinale (115) influençant les fonctions de la barrière de défense épithéliale. Les AGCC renforcent également la barrière épithéliale et la production de mucine (116) par l'inhibition des histone désacétylases (117) et l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (118).

Les AGCC ont un rôle de suppresseur de tumeur par induction d'apoptose des cellules cancéreuses (119) liée à leur capacité à réguler les gènes qui contrôlent les processus cellulaires clés notamment par hyperacétylation des histones (120).

Il faut aussi souligner l'effet des AGCC sur la production par les cellules épithéliales de certaines cytokines telles que l'IL-18 (121).

De plus, les AGCC sont capables d'induire une mobilisation du calcium qui régule ensuite la fonction leucocytaire dans le système immunitaire (122). Ils vont réguler les cellules myéloïdes en induisant par exemple la chimiotaxie et l'activation fonctionnelle des polynucléaires neutrophiles ou en agissant sur des récepteurs (GPR43) impliqués dans la différenciation de ces progéniteurs leucocytaires en monocytes ou neutrophiles (123,124).

Les AGCC régulent également les macrophages en les conditionnant pour induire la production de l'IL-10 (125) et réduire celle de cytokines inflammatoires telles que le TNF- α , MCP-1 et l'IL-6 (126). Les AGCC régulent également les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques cultivées avec des AGCC étaient moins inflammatoires avec une production réduite de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (120). Les AGCC conduisent également à la production d'acide rétinoïque et à la production cellules dendritiques avec un phénotype tolérogène (127).

c. L'impact d'une dysbiose sur la réponse immunitaire

La tolérance envers nos bactéries intestinales est un équilibre fragile : toute perturbation du microbiote peut engendrer une dérégulation de ce système et mener à une activité anormale du système immunitaire.

Les changements dans la composition des communautés microbiennes perturbent l'homéostasie intestinale, ce qui favorise les fuites intestinales ou les MICI (109). La prise d'antibiotiques à large spectre modifie efficacement la composition du microbiote fécal et altère l'architecture et les fonctions du GALT (128).

Les dysbioses causés par les antibiotiques peuvent entraîner une diarrhée liée à la croissance de *Clostridium difficile* dans le système gastro-intestinal. De plus, cette perturbation peut également entraîner la résurgence d'autres agents pathogènes opportunistes, tels que les Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) en contexte hospitalier (129). Les ERV sont

capables de profiter de l'affaiblissement immunitaire causé par la dysbiose. En effet, la dysbiose entraîne une baisse de la production de protéine 3 gamma (REG3G), un peptide antimicrobien qui agit contre un large spectre de bactéries Gram positif (130). Ce contexte de perturbation immunitaire favorise ainsi l'implantation prolongée des ERV dans l'organisme.

La dysbiose peut également augmenter le risque d'infection à *Salmonella* non typhique, une bactérie pathogène (131). Ces résultats suggèrent que la perturbation de la composition et de la fonction de la flore intestinale par la dysbiose peut entraîner une baisse de la réponse immunitaire de l'hôte, ce qui favorise la colonisation et la propagation d'une variété de bactéries, tant pathogènes qu'opportunistes (132).

L'inflammation chronique dans l'intestin peut entraîner un stress oxydatif qui élimine les bactéries sensibles, laissant les souches résistantes intactes. Cette dysbiose perturbe le GALT pour favoriser une réponse inflammatoire stérile et sensibiliser l'hôte aux maladies gastriques chroniques. Les changements dans la microflore intestinale entraînent des modifications des jonctions serrées intercellulaires, facilitent la fuite intestinale et poussent à l'interaction de divers éléments libérés des cellules bactériennes mourant avec les cellules immunitaires, favorisant ainsi l'inflammation (133). De plus, la dysbiose est associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et à un large éventail de tumeurs malignes (109).

La microflore intestinale et l'immunité muqueuse interagissent constamment entre elles pour maintenir l'homéostasie intestinale. Cependant, si cet équilibre est perturbé, une dysfonction du système immunitaire intestinal se produit, ce qui déclenche plus tard une variété de maladies, y compris les MICI. Plusieurs études ont indiqué que la dysbiose intestinale provoque une réponse immunitaire anormale conduisant à une inflammation de la MICI et à la destruction du tractus gastro-intestinal. La dysbiose joue un rôle important dans le développement des MICI principalement en raison du déclin de Firmicutes et Bacteroidètes, et une augmentation des bactéries nuisibles telles que Protéobactéries et Actinobactéries (134).

IV) Microbiote intestinal et sensibilisation allergique

a. Microbiote intestinal précoce et développement des allergies

Les premières années de la vie jouent un rôle essentiel dans le développement du système immunitaire et l'établissement du microbiote intestinal. En effet au cours de la petite enfance, le microbiote intestinal commence sa colonisation, façonné par divers facteurs tels que le mode d'accouchement, l'allaitement, l'alimentation et les expositions environnementales. L'établissement d'un microbiote intestinal diversifié et stable pendant cette période critique est crucial pour la maturation du système immunitaire et la prévention des maladies allergiques.

Le microbiote intestinal interagit avec le système immunitaire en développement, influençant l'éducation immunitaire et la tolérance. Les molécules et métabolites d'origine microbienne stimulent les cellules immunitaires, favorisant le développement de cellules T régulatrices (Tregs) et de réponses immunitaires anti-inflammatoires. Cette éducation immunitaire dès le début de la vie est essentielle pour établir une tolérance immunitaire et prévenir les réactions immunitaires exagérées à des substances inoffensives. Dès la première semaine de vie, des disparités significatives dans la composition microbienne intestinale ont été identifiées entre les nourrissons allergiques et non allergiques.

Une diversité microbienne réduite au début de la vie est associée à un risque accru de maladies allergiques. Les nourrissons dont la composition du microbiote intestinal est moins diversifiée sont plus susceptibles à la sensibilisation allergique et aux rhinites allergiques durant les six premières années de vie (135).

En effet, des études ont montré que l'épuisement des *Proteobacteria* dans la première semaine de vie est associé à une augmentation des réponses inflammatoires innées induites par les récepteurs Toll-like 4 (TLR-4), alors que l'épuisement des *Ruminococcus* est associée à une augmentation des réponses inflammatoires innées induites par le TLR-2. Cette relation persiste à 1 mois de vie, avec des associations inverses entre l'abondance des *Enterobacteriaceae* (au sein du phylum des *Proteobacteria*) et le taux de TNF- α induit par TLR4 ainsi que celui des IL-6 (136).

À l'âge d'un an, l' α -diversité des *Actinobacteria* était plus faible chez les nourrissons atteints d'eczéma associé à l'IgE par rapport aux témoins (136). À l'âge de deux ans, les enfants présentant des allergies affichaient des niveaux accrus de *S aureus*, tandis que la présence de bifidobactéries était réduite (137). Des études basées sur des méthodes de culture indiquent que les taux de bifidobactéries et d'entérocoques peuvent être corrélés aux manifestations cliniques de l'allergie durant le premier mois de vie (135). À 12 mois, une étude plus étendue a mis en lumière des taux accrus de *C difficile* chez les nourrissons allergiques (138).

Il existe des différences significatives dans la composition de la microflore intestinale entre les enfants atteints d'allergie alimentaire et les témoins sains. Les enfants atteints d'allergie alimentaire présentaient une diversité réduite de la microflore totale avec des niveaux inférieurs de Bacteroidetes et supérieurs de Firmicutes (139). Les nourrissons atteints d'allergie alimentaire médiée par IgE présentent des niveaux plus élevés de *Clostridium*, d'*Anaerobacter* (genre de bactéries apparentées à *Clostridium*) et des niveaux plus faibles de *Bacteroides* (140).

Il convient également de noter que le caractère complexe de la composition de la microflore intestinale peut expliquer certaines différences observées entre les résultats de différentes études. Cependant, la colonisation par les bifidobactéries et les faibles taux de *Bacteroides* et de *C difficile* semblent être associés à une protection contre l'allergie (141).

Ces résultats suggèrent qu'une diminution de l'abondance relative des bactéries intestinales potentiellement immunomodulatrices est associée à des réponses inflammatoires exagérées aux ligands TLR et au développement ultérieur de pathologies allergiques associées à l'IgE. La diversité précoce au sein du microbiote intestinal confère une réponse immunitaire plus robuste et équilibrée, protégeant contre les allergies.

b. Perméabilité intestinale et translocation des allergènes

La barrière intestinale est une unité fonctionnelle physiologique qui sépare la lumière intestinale de l'environnement interne du corps humain. Elle est composée d'une couche de mucus qui contient des microorganismes présents dans la lumière intestinale, un épithélium intestinal et les cellules des systèmes sanguin, lymphoïde, immunitaire et nerveux.

La paroi intestinale est fortement plissée pour maximiser l'absorption en augmentant la surface disponible, et elle est dotée de villosités. Entre ces villosités se trouvent des invaginations appelées cryptes de Lieberkühn. La lamina propria, située sous l'épithélium, abrite des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes essentielles régulant l'immunité humorale et cellulaire

de l'intestin. La couche musculaire externe comprend deux couches de muscle lisse permettant une activité péristaltique continue de l'intestin grêle (142).

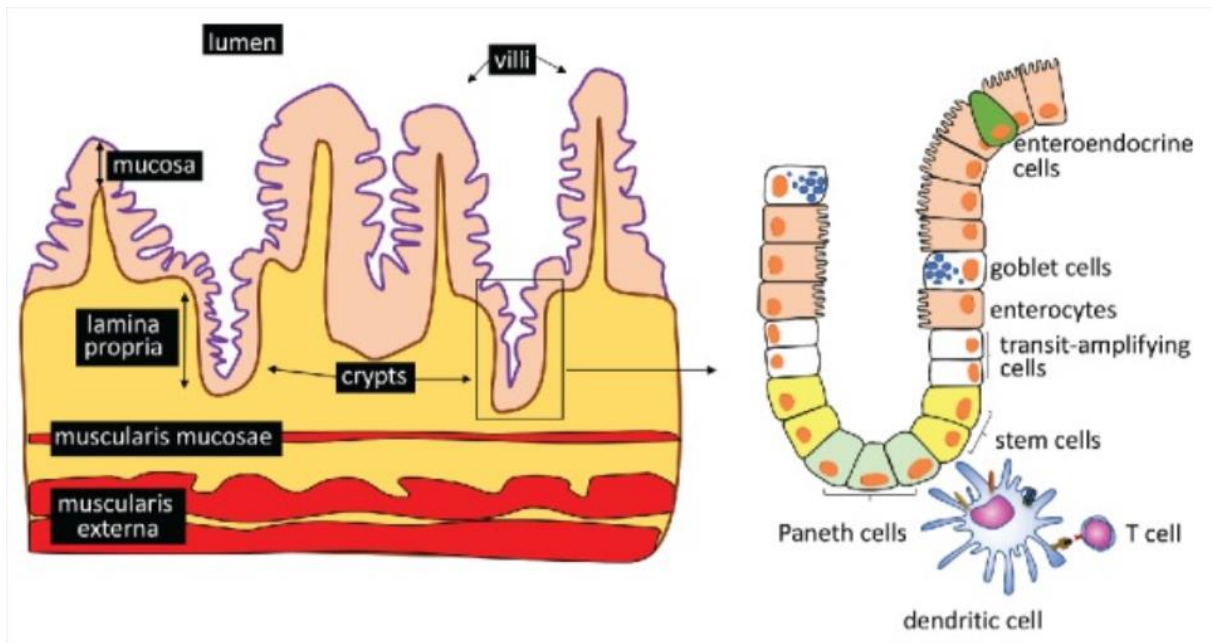


Figure 4 : Représentation schématique de la muqueuse, des villosités, des cryptes de Lieberkühn et des cellules de l'intestin grêle (143)

On observe la présence de cellules caliciformes qui sécrètent du mucus pour lubrifier le contenu intestinal et protéger l'épithélium, des cellules entéro-endocrines responsables de la sécrétion de diverses hormones intestinales, des cellules souches localisées près de la base de la crypte qui engendrent des cellules épithéliales spécialisées et des cellules de Paneth qui exercent une fonction défensive en libérant des molécules antibactériennes dans la lumière intestinale (142).

La couche de mucus est la première ligne de défense de la barrière intestinale. Elle empêche divers microorganismes de s'attacher et de pénétrer à travers la paroi intestinale. Elle se compose d'une couche intérieure et d'une couche extérieure (143).

La couche externe de mucus de la barrière intestinale contient une abondance de peptides antibactériens, synthétisés par les cellules de Paneth, et des IgA.

La couche muqueuse interne est plus épaisse que la couche externe et adhère directement aux cellules épithéliales voisines. Cette couche est responsable du contrôle des processus de régénération et de la protection contre les enzymes digestives. La couche interne est principalement composée de glycocalyx, qui est un revêtement glucidique produit par les cellules caliciformes (144). Elle participe à limiter la pénétration des antigènes dans la lamina propria de la muqueuse intestinale (145).

La lamina propria de la muqueuse est située sous la seule couche de cellules épithéliales. Elle contient un réseau très abondant de vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que des fibres nerveuses. On y note la présence de tissu lymphoïde.

Le composant le plus important de la barrière intestinale est une seule couche de cellules épithéliales formées par des entérocytes. Ils constituent 80% de la couche (145). La couche épithéliale est principalement responsable du processus d'absorption des nutriments. On trouve

entre elles des cellules caliciformes qui sécrètent le mucus, des cellules de Panth et cellules M dont le rôle immunitaire a été détaillé précédemment. (142).

Les cellules épithéliales de l'intestin sont maintenues ensemble par trois types de jonctions : les jonctions serrées, les jonctions adhérentes et les jonctions communicantes. Les jonctions serrées sont les plus importantes pour contrôler la perméabilité de la barrière intestinale. Elles sont situées sur la surface latérale supérieure des cellules épithéliales. Elles forment une barrière physique qui empêche les particules de passer entre les cellules (146).

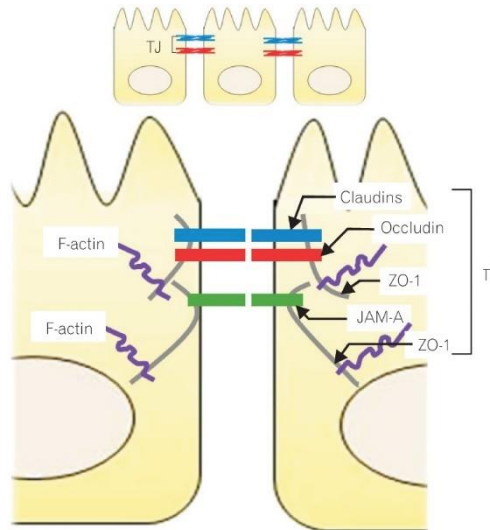


Figure 5 : Structure moléculaire de la jonction intracellulaire des cellules épithéliales intestinales (146)

Les jonctions serrées sont des structures complexes composées de deux types de protéines : les protéines transmembranaires et les protéines de support intracellulaires. Les protéines transmembranaires, telles que les claudines, les occludines et les JAM, forment une barrière physique entre les cellules épithéliales de l'intestin. Les protéines de support intracellulaires, telles que les protéines de zonula occludens, ancrent les protéines transmembranaires au cytosquelette d'actine (146). La structure moléculaire de la jonction intracellulaire des cellules épithéliales intestinales est représentée sur la figure 5.

Les jonctions serrées, structures cruciales de la paroi intestinale, assurent son étanchéité et contrôlent le passage des substances de la lumière intestinale à la circulation sanguine (147). En maintenant l'intégrité et la sélectivité de l'intestin, elles contribuent à l'équilibre entre différentes parties du corps et avec l'environnement externe. Toutefois, un dysfonctionnement de ces jonctions, entraînant une altération de la barrière intestinale, peut rendre la paroi poreuse et causer une perte totale ou partielle du contrôle sur les agents qui pénètrent dans la circulation sanguine (147).

Les claudines jouent un rôle essentiel en tant que composants des jonctions serrées (146). L'altération de la structure de ces jonctions serrées, caractérisée par exemple par une diminution de l'expression des claudines, affaiblit les liaisons intercellulaires, favorisant ainsi le développement de certaines maladies comme une MICI, un diabète de type 1 ou un asthme bronchique (148).

Les bactéries commensales intestinales peuvent avoir des effets profonds sur la perméabilité et l'intégrité épithéliales, en particulier en jouant un rôle sur le maintien et la réparation des jonctions serrées (133). Il a, par exemple, été démontré que les bifidobactéries cultivées sur des

oligosaccharides ont augmenté l'expression de ZO-1 et de l'occludine dans des cellules HT-29. Les cellules HT-29 sont issues d'une tumeur maligne du côlon et sont utilisées en recherche biologique et médicale (149).

Certaines souches *Bifidobacterium* peuvent protéger la fonction de la barrière intestinale en cas d'inflammation chronique de bas grade en restaurant la perméabilité intestinale notamment par la normalisation du niveau de plusieurs protéines des jonctions serrées, en particulier l'occludine-4 (150).

Enfin, il a été démontré que les métabolites du microbiote intestinal comme les AGCC peuvent influencer significativement le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et l'homéostasie intestinale (151).

Les dysbioses peuvent donc entraîner des modifications des protéines des jonctions serrées, une augmentation de la perméabilité intestinale et une perte de la fonction barrière. Une fonction barrière intestinale altérée permet la translocation d'allergènes, de composants bactériens et de toxines à travers l'épithélium intestinal, déclenchant des réponses immunitaires et pouvant contribuer à la sensibilisation allergique.

V) Mécanismes de modulation de l'allergie par le microbiote

a. Lymphocytes T régulateurs (Treg) et Th17

Les lymphocytes T jouent un rôle central dans la coordination des réponses immunitaires. Deux sous-types particulièrement cruciaux, les lymphocytes T régulateurs (Treg) et les lymphocytes T auxiliaires 17 (Th17), émergent comme des acteurs clés dans la modulation de la réponse immunitaire.

i. Lymphocytes T régulateurs (Treg)

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) représentent un composant essentiel du système immunitaire, contribuant à la tolérance immunitaire et à la prévention des réponses auto-immunes. Leur fonction principale est de supprimer l'activité des cellules immunitaires effectrices (telles que les lymphocytes T cytotoxiques) afin de prévenir les réactions immunitaires excessives (152).

Les Treg exercent leurs fonctions immunosuppressives à travers plusieurs mécanismes. Ils inhibent les réponses des lymphocytes T effecteurs ou les font entrer en apoptose, par différents mécanismes comme la sécrétion de cytokines suppressives (IL-10 ou TFG- β) ou par cytolysse directe (153). Les T régulateurs jouent aussi un rôle de suppresseur vis-à-vis des cellules présentatrices d'antigènes, par exemple en envoyant un signal inhibiteur via la molécule de surface CTLA-4 reconnue sur la cellule présentatrice d'antigène par CD80 ou CD86 (153,154). Ceci aura pour résultat d'atténuer les réponses immunitaires et favoriser la tolérance immunitaire.

On distingue différents types de Tregs selon leur origine (155). Les Tregs dérivées du thymus constituent la population la plus étudiée sur la dernière décennie par leurs propriétés suppressives vis-à-vis du développement de manifestations auto-immunes chez la souris (156).

Les Tregs jouent un rôle central dans la pathologie allergique. L'administration orale d'antigènes conduit au développement d'une tolérance immunitaire spécifique à l'antigène, un phénomène

connu sous le nom de tolérance orale (157). De même que la tolérance des voies respiratoires, la tolérance orale est également médiée par des cellules Tregs. Lorsqu'un allergène est ingéré, il est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Il est ensuite présenté aux cellules immunitaires par les cellules dendritiques favorisant le développement de Tregs qui ont donc la capacité de supprimer les réponses immunitaires en sécrétant des cytokines.

Le Foxp3 (forkhead box P3) est une protéine qui joue un rôle essentiel dans le fonctionnement des Tregs. En plus de servir de marqueur des Tregs, le Foxp3 agit comme un facteur de transcription, ce qui signifie qu'il est impliqué dans la régulation de l'expression des gènes. Dans le cas des Tregs, le Foxp3 favorise la différenciation des lymphocytes T vers le phénotype régulateur, ce qui confère à ces cellules leur capacité à moduler la réponse immunitaire.

Les lymphocytes Tregs provenant de souris axéniques présentaient une expression génique relative plus faible du gène Foxp3 et n'étaient pas aussi puissantes in vitro que les lymphocytes Tregs provenant des souris témoins. Les différences d'expression observées dans ce cas pour Foxp3 (158) ont suggéré que la présence du microbiote favorise le développement d'une population Treg pleinement fonctionnelle.

Une autre étude démontre que le microbiote intestinal, ainsi qu'un régime riche en LPS, peuvent stimuler la croissance lymphocytaire dans les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques mésentériques. L'expansion la plus notable était celle des lymphocytes T CD4+, y compris les lymphocytes Tregs, dans les ganglions lymphatiques mésentériques (159).

Enfin, il a été démontré que les espèces de Clostridium présentes dans le microbiote intestinal stimulent la production de Treg (160).

Cependant, certaines études remettent en question le rôle du microbiote attribué précédemment (161). Ces résultats contradictoires suggèrent que l'influence du microbiote intestinal sur la fonction des Treg est un domaine complexe qui nécessite encore d'être approfondi.

ii. Les lymphocytes Th17

Les lymphocytes T auxiliaires 17 (Th17) sont une population de lymphocytes T auxiliaires qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire contre les infections bactériennes et fongiques. Ils produisent une cytokine appelée interleukine-17 (IL-17), qui contribue au chimiotactisme et au recrutement des polynucléaires neutrophiles (162).

Les Th17 sont également impliqués dans le maintien de l'intégrité des muqueuses. Ils contribuent à la production de mucus, qui aide à protéger les muqueuses contre les infections (163).

Les Th17 sont issus de lymphocytes T produits dans la moelle osseuse et migrent ensuite vers les tissus lymphoïdes secondaires, tels que les ganglions lymphatiques et la rate. Ils sont activés par des signaux provenant de cellules présentatrices d'antigènes, telles que les cellules dendritiques, qui présentent des antigènes provenant d'agents pathogènes aux lymphocytes T.

Cependant, une dysrégulation des Th17 peut contribuer à des maladies auto-immunes, telles que la sclérose en plaques, le psoriasis et la maladie de Crohn (164).

Les Th17 jouent un rôle important dans les pathologies allergiques, notamment en favorisant l'asthme allergique (165). Des études récentes suggèrent que le microbiote intestinal joue un rôle important dans la régulation des Th17. Certaines espèces de bactéries intestinales peuvent

favoriser la production de Th17, tandis que d'autres peuvent inhiber leur production (166,167). On voit ainsi qu'une dysrégulation du microbiote intestinal peut avoir un impact indirect sur les pathologies allergiques par ce mécanisme lié aux Th17.

iii. Equilibre Treg/Th17

Une perturbation de l'équilibre entre les Treg et Th17 peut contribuer à une inflammation chronique et aux symptômes des maladies allergiques, telles que la rhinite et l'asthme.

En effet, une étude a mis en évidence que l'équilibre entre les Treg et les Th17 est perturbé chez les enfants atteints de rhinite allergique et d'asthme bronchique (168). Une autre étude a également corrélé ce déséquilibre à une hyperréactivité des voies respiratoires chez les enfants asthmatiques (169).

La modulation et le rétablissement de cet équilibre constituent une piste dans la compréhension et traitement des pathologies allergiques.

b. Acides gras à chaîne courte (AGCC)

i. Synthèse des AGCC

Le microbiote commensal contribue non seulement à la régulation de la réponse immunitaire et de l'homéostasie de l'hôte, mais participe également au métabolisme alimentaire et énergétique (170). Les bactéries intestinales possèdent des enzymes uniques absentes des cellules hôtes. Ces enzymes leur permettent de décomposer des glucides complexes, généralement non digérés, en divers métabolites utiles à l'organisme. Les fibres alimentaires, ainsi que les protéines et les peptides non absorbés dans l'intestin grêle, constituent les principales sources d'énergie pour ces bactéries.

Les produits principaux des réactions fermentaires comprennent les AGCC, définis comme des acides gras contenant moins de six atomes de carbone, tels que l'acide formique (C1), l'acide acétique (C2), l'acide propionique (C3), l'acide butyrique (C4) et l'acide valérique (C5). Les principaux AGCC présents dans l'intestin sont C2, C3 et C4, qui représentent plus de 95 % de l'ensemble des AGCC et sont ceux qui vont particulièrement nous intéresser dans le contexte de cette étude.

La concentration totale de AGCC dans la cavité intestinale humaine est d'environ 130 mmol/kg de contenu intestinal (171), ce qui est principalement déterminé par la composition de la microflore intestinale, le temps de transit intestinal et l'ingestion de fibres alimentaires de l'hôte (172,173).

Les AGCC pénètrent dans les cellules par différents moyens (174) :

- Diffusion passive : Les AGCC, étant de petites molécules non polaires, ils traversent directement la membrane cellulaire par diffusion passive.
- Transporteurs spécifiques : Deux transporteurs principaux, SMCT1 (SLC5A8) et MCT1 (SLC16A1), facilitent le transport des AGCC à travers la membrane. Ils agissent comme des transporteurs couplés au sodium.
- Récepteurs de surface cellulaire : Certains AGCC peuvent activer des récepteurs de surface cellulaire spécifiques, appelés RCPG (récepteurs couplés aux protéines G).

GPR41, GPR43 et GPR109a sont les récepteurs qui pourraient être activés par ces AGCC.

ii. AGCC et barrière intestinale

Les principaux acides gras à chaîne courte (AGCC), comme l'acétate, le butyrate et le propionate, jouent un rôle central dans la régulation de l'activité microbienne intestinale et de la santé de l'hôte. Ils interagissent avec la barrière intestinale pour maintenir l'intégrité de la muqueuse, un élément déjà décrit comme crucial pour la défense contre les agents pathogènes et les toxines.

Le butyrate, en particulier, se distingue comme un élément essentiel du maintien de cette perméabilité intestinale. Il agit sur les protéines des jonctions serrées pour bloquer le passage des molécules pro-inflammatoires comme les LPS provenant des bactéries à travers l'épithélium intestinal. Cela permet de prévenir l'inflammation intestinale et de protéger l'organisme contre les infections (175). De plus, il enrichit la barrière physique entre la lumière intestinale et les cellules épithéliales en induisant la synthèse de la mucine (176).

iii. AGCC et immuno-régulation

Les acides gras à chaîne courte (AGCC) ne se limitent pas à leur rôle de nutriments pour les cellules intestinales. Ils s'avèrent également être des acteurs clés de la régulation de l'inflammation intestinale.

Les AGCC induisent la migration des neutrophiles vers le site inflammatoire par l'activation d'un récepteur spécifique, le GPR43, un RCPG présent à la surface des neutrophiles, des macrophages, des adipocytes et des cellules épithéliales intestinales (177). Une fois sur le site inflammatoire, les neutrophiles exercent l'action de phagocytose, c'est-à-dire ingestion et destruction de la cible par mécanisme toxique. Celle-ci est améliorée elle aussi par les AGCC qui vont moduler la production d'espèces réactives à l'oxygène utiles à cette phagocytose (178). De plus, les AGCC pourraient également inhiber la production de médiateurs pro-inflammatoires telles que le TNF α chez les neutrophiles (179).

Les AGCC régulent les fonctions des cellules dendritiques, qui interviennent dans la réponse immunitaire non seulement par sécrétion de cytokines mais aussi par leur capacité à interagir avec les lymphocytes T en tant que cellule présentatrice d'antigène. Le butyrate et le propionate peuvent freiner l'activation des cellules dendritiques, réduisant ainsi la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (comme IL-6 et IL-12p40) ou réduire l'expression de CD40 (180,181). De plus, les cellules dendritiques exposées au butyrate favorisent la différenciation des lymphocytes T naïfs en Tregs, qui jouent un rôle immunosuppresseur. En revanche, elles limitent la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules productrices d'interféron (IFN)- γ , qui sont pro-inflammatoires (182). Le propionate réduit l'expression de CD40, PD-L2 et CD86 sur les cellules dendritiques, ce qui affecte leur capacité à stimuler les lymphocytes T et à lancer une réponse immunitaire adaptative médiée par Th2 (183).

Le butyrate peut également moduler la fonction des macrophages intestinaux en réduisant la production de médiateurs pro-inflammatoires comme l'oxyde nitrique (NO), IL-6 et IL-12. Ces effets dépendent de l'inhibition de l'activité des déacétylases d'histones (HDAC) par le butyrate (184). Cette inhibition permet de modifier l'expression de certains gènes, notamment ceux impliqués dans la réponse immunitaire.

Les AGCC régulent la fonction des lymphocytes T via deux mécanismes :

- Activation des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR): les AGCC interagissent avec ces récepteurs présents sur les lymphocytes T, déclenchant une cascade de signaux intracellulaires qui modulent leur fonction. Cette activation peut influencer la prolifération, la différenciation et la production de cytokines par les lymphocytes T.
- Inhibition de l'histone désacétylase (HDAC): les AGCC peuvent freiner l'activité de cette enzyme, ce qui modifie la structure de la chromatine et affecte l'expression des gènes impliqués dans la différenciation et l'activation des lymphocytes T. L'inhibition de l'HDAC peut ainsi permettre l'expression de gènes favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires ou la régulation de l'activité des lymphocytes T.

Les AGCC ne se contentent pas de moduler la fonction des lymphocytes T déjà différenciés mais orchestrent également leur développement en influençant la maturation des cellules dendritiques et en interagissant directement avec les lymphocytes T, favorisant ainsi leur différenciation en différents types de cellules effectrices et régulatrices.

En effet, les AGCC influencent la maturation et la fonction des cellules dendritiques (120). C'est en modulant leur maturation qu'ils peuvent influencer la nature de la réponse immune des lymphocytes T, favorisant une réponse pro-inflammatoire ou tolérogène.

En plus de leur action sur les cellules dendritiques, les AGCC peuvent également interagir directement avec les lymphocytes T. Ils peuvent ainsi stimuler leur différenciation en différents types de cellules effectrices et régulatrices. Parmi les cellules effectrices, les AGCC peuvent favoriser la différenciation des lymphocytes T en cellules Th1, Th17 ou encore en Treg (174).

Les AGCC inhibent la carcinogénèse en favorisant l'apoptose et en supprimant la prolifération des cellules tumorales (174).

Enfin, les AGCC pourraient favoriser la sécrétion d'IgA par les LB (185).

iv. Influence des AGCC sur la réponse allergique

Les AGCC sont impliqués dans la modulation des réponses allergiques. Ils peuvent favoriser la tolérance immunitaire et freiner l'activation immunitaire excessive contre les allergènes. L'étude d'échantillons fécaux de personnes atteintes de dermatite atopique montre une diminution du taux de butyrate et propionate (186). Une autre étude montre que la concentration d'AGCC dans les échantillons fécaux des patients atteints d'allergie alimentaire était significativement inférieure à celle des groupes témoins non allergiques appariés par âge (187).

C'est donc aussi par leurs métabolites que les bactéries du microbiote intestinal peuvent avoir une implication pour le développement de pathologies allergiques.

c. Influence de la signalisation TLR induite

Les récepteurs de type Toll-like (TLR) constituent une famille essentielle de récepteurs exprimés principalement par les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales.

Les TLRs sont des protéines transmembranaires caractérisées par un domaine extracellulaire riche en leucine et un domaine cytoplasmique appelé domaine de signalisation TIR (Toll/interleukin-1 receptor/resistance protein domain).

L'activation des TLRs déclenche des cascades de signalisation intracellulaires complexes, conduisant notamment à la production de cytokines inflammatoires. En tant que premiers détecteurs de la présence d'agents pathogènes, les TLRs sont des acteurs clés de la première ligne de défense immunitaire.

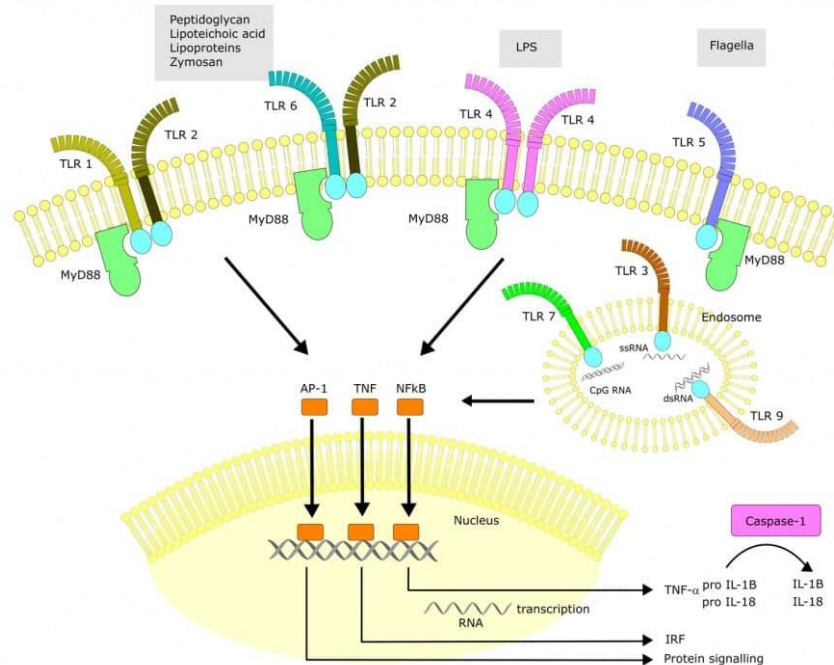


Figure 6 : Récepteurs TLR et cascades de signalisation intracellulaire (188)

Les récepteurs TLR sont présents sur la surface des cellules immunitaires et reconnaissent des motifs moléculaires spécifiques présents sur bactéries. Cette reconnaissance déclenche une cascade de signalisation qui aboutit à la production de cytokines et d'autres molécules pro-inflammatoires, ce qui permet de combattre l'infection.

Ils jouent un rôle crucial dans la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP, Pathogen-associated molecular pattern) lesquels représentent des motifs moléculaires hautement conservés tels que les LPS, acide lipotéichoïque (LTA) et flagelline, qui sont dérivés des parois cellulaires ou des composants de micro-organismes pathogènes (189). Les ligands endogènes qui induisent une inflammation en l'absence d'infection peuvent également activer une signalisation dépendante du TLR et sont définis comme des motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMP, Damage Associated Molecular Pattern) (190).

Du fait que les cellules épithéliales intestinales sont en première ligne d'un environnement riche en bactéries, la signalisation TLR dans les cellules épithéliales intestinales semble être régulée non seulement pour maintenir la tolérance immunitaire aux bactéries commensales, mais aussi pour répondre efficacement aux agents pathogènes entériques invasifs. Pour répondre à ces doubles objectifs, la distribution polarisée et l'activation de TLRs spécifiques ont été utilisées par les cellules épithéliales intestinales comme mécanismes les plus importants pour l'équilibre immunitaire. En effet, il y a une compartimentalisation des TLRs au niveau de l'épithélium intestinal qui permet de distinguer les agents pathogènes de la flore commensale. Ces récepteurs sont localisés à deux endroits différents : les TLRs exprimés au niveau apical et baso-latéral (103).

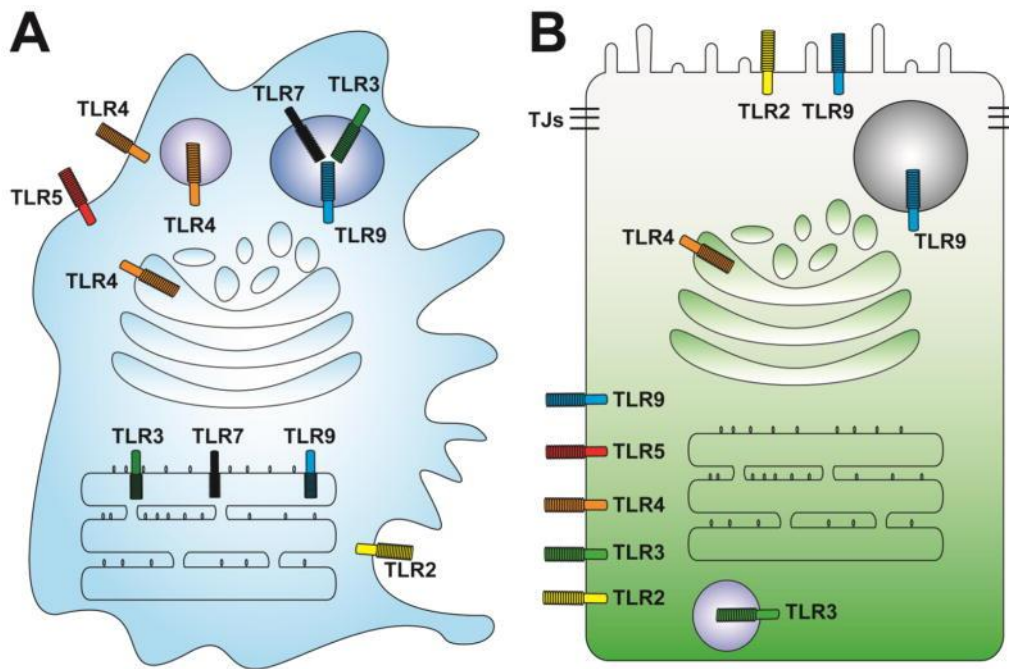


Figure 7 : Distribution des TLRs dans les cellules épithéliales intestinales polarisées contrairement aux cellules immunitaires professionnelles non polarisées (191)

La compartimentation des TLRs diffère significativement entre les cellules épithéliales intestinales polarisées et les cellules immunitaires professionnelles non polarisées. Cela reflète leurs rôles distincts dans l'immunité intestinale.

Les TLRs au niveau apical subissent une stimulation continue par les bactéries commensales, ce qui permet de moduler la tolérance : ils n'induisent pas de réponses inflammatoires exacerbées.

Les TLRs au niveau baso-latéral sont activés lorsque les agents pathogènes plus invasifs ont traversé la barrière épithéliale (ce que les bactéries commensales ne font pas dans les conditions physiologiques).

La cellule dendritique exprime aussi les TLRs en particulier les TLR2 et TLR4 dont l'activation via certains ligands (LPS, peptidoglycanes d'origine bactérienne, protéines d'enveloppe) va orienter la réponse à l'allergène soit vers un profil Th1 soit vers une réponse Th2 pro-allergique.

Les TLRs peuvent également favoriser des réponses allergiques lorsqu'ils sont activés dans un environnement inapproprié (192). Une étude a montré que les souris déficientes en TLR 4 développent des réponses allergiques plus fortes que les souris témoins. De plus, l'activation des TLR 9 par l'administration de CpG, courtes séquences d'ADN artificielles, aux souris déficientes en TLR 4 durant la sensibilisation a diminué les manifestations allergiques et les réponses de type Th2 via l'induction de réponses contre-régulatrices de type Th1 (193).

Ces résultats suggèrent que les bactéries intestinales peuvent envoyer des signaux aux TLR4, ce qui permet de prévenir les allergies alimentaires.

Il semble que le microbiome maternel et de la petite enfance puisse générer des altérations durables des réponses TLR pouvant entraîner une prédisposition à l'asthme et aux allergies (194). On a observé que l'exposition prénatale à la bactérie Gram-négative *Acinetobacter Iwoffii* F78 a conféré une protection à la progéniture murine contre un modèle d'allergie des voies respiratoires, médiée par l'activation des récepteurs TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 et TLR9

maternels. En revanche, l'absence de l'un ou plusieurs de ces TLR maternels a abrogé l'effet protecteur observé, soulignant l'importance de la signalisation TLR dans la médiation des effets bénéfiques induits par A. lwoffi F78 sur les pathologies allergiques de la progéniture (195).

La signalisation des récepteurs Toll-like est apparue comme un élément clé de la protection contre les allergies alimentaires médiée par le microbiome intestinal. Plus précisément, l'étude a montré que la supplémentation orale de souris gestantes avec le *probiotique Lactobacillus rhamnosus* protégeait leurs petits d'un modèle d'allergie alimentaire induite à l'ovalbumine. Ce phénomène était associé à une augmentation des cellules productrices d'IgA dans l'intestin (196).

Chez les chiots dont les mères ont reçu des probiotiques, on a observé une augmentation de l'expression de TLR2 dans l'intestin grêle, suggérant un rôle protecteur de ces probiotiques dans l'activation immunitaire médiée par TLR2 (197). Des souris saines ayant reçu le sensibilisateur cutané dinitrofluorobenzène (DNFB) par gavage oral ont été protégées d'une exposition topique ultérieure. Cependant, cette protection était diminuée chez les souris dépourvues de germes intestinaux et chez celles déficientes en TLR4 (198).

VI) Approches thérapeutiques

a. Probiotiques et prébiotiques

i. Définitions

Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, généralement des bactéries ou des levures, qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, confèrent des bénéfices pour la santé de l'hôte (199). Ces micro-organismes sont souvent présents dans certains aliments fermentés comme le yaourt, le kéfir, la choucroute, ou sont également disponibles sous forme de compléments alimentaires. Les probiotiques agissent en colonisant le microbiote intestinal, renforçant ainsi l'équilibre entre les bactéries bénéfiques et nocives, et peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé.

Parmi les probiotiques, les espèces de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* dominent le paysage, mais la levure *Saccharomyces boulardii* et quelques espèces de *E. coli* et de *Bacillus* sont également utilisées.

Les souches probiotiques sont distinguées par leur genre, leur espèce et leur sous-espèce le cas échéant, ainsi que par des codes alphanumériques spécifiques qui les identifient de manière unique. Dans le domaine scientifique, il existe une nomenclature standardisée pour désigner les microorganismes, comme le montrent des exemples tels que *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG. Toutefois, il n'y a pas de règles établies par la communauté scientifique concernant les noms commerciaux et leur marketing.

En conformité avec les directives de l'OMS/FAO, les fabricants de probiotiques se doivent d'enregistrer leurs souches dans un registre international. En outre, les dépositaires de ces souches peuvent attribuer des désignations supplémentaires selon leurs propres pratiques.

Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substances qui ne passent pas par le processus de digestion (ils arrivent donc intacts dans notre intestin) et servent d'aliments pour les bactéries bénéfiques présentes dans le microbiote intestinal. Contrairement aux probiotiques, qui sont des micro-organismes vivants, les prébiotiques sont des composés alimentaires présents dans certains aliments comme les légumes, les fruits, les céréales complètes, et peuvent également être ajoutés à certains produits alimentaires. Ce sont des ingrédients sélectivement fermentés qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte (39,200).

Les prébiotiques les plus communs sont :

- L'oligofructose
- L'inuline
- Les galacto-oligosaccharides
- Le lactulose
- Les oligosaccharides du lait maternel

Le lactulose, un disaccharide synthétique, est utilisé comme médicament pour traiter la constipation et l'encéphalopathie hépatique (201). L'oligofructose, quant à lui, se trouve naturellement dans de nombreux aliments tels que le blé, les oignons, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux, ou peut être isolé à partir de la racine de chicorée, ou encore synthétisé à partir du sucrose par des enzymes.

La fermentation de l'oligofructose dans le côlon entraîne plusieurs effets physiologiques, notamment une augmentation du nombre de bifidobactéries dans le côlon (202), une amélioration de l'absorption de calcium (203), un raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal (204) ou une diminution du taux de lipides sanguins (205).

L'augmentation des bifidobactéries dans le côlon pourrait être bénéfique pour la santé. Cela pourrait favoriser la production de composés ciblant les pathogènes, réduisant la concentration d'ammoniaque dans le sang. De plus, cette augmentation pourrait stimuler la synthèse de vitamines et d'enzymes digestives (39).

Symbiotiques

Les symbiotiques combinent à la fois des probiotiques et des prébiotiques dans un même produit. En combinant ces deux composants, les symbiotiques visent à maximiser les effets bénéfiques sur la santé en favorisant la croissance et l'activité des bactéries bénéfiques tout en améliorant leur survie dans le tractus gastro-intestinal. Les symbiotiques sont donc considérés comme une approche synergique pour soutenir la santé du microbiote intestinal et peuvent potentiellement jouer un rôle dans la modulation des réponses allergiques en renforçant la fonction barrière intestinale et en régulant l'immunité.

ii. Mécanismes d'action

L'administration de prébiotiques ou de probiotiques vise à modifier l'environnement intestinal, dominé par un nombre considérable de micro-organismes commensaux. L'objectif est d'améliorer la santé humaine, et ce, au-delà du simple contexte digestif.

Certaines souches probiotiques possèdent des propriétés uniques responsables de leurs activités immunologiques et antimicrobiennes. Cependant, il est important de reconnaître que certains mécanismes d'action probiotique sont probablement partagés entre différentes souches, espèces et même genres.

En effet, de nombreux probiotiques peuvent agir de manière similaire en favorisant la résistance à la colonisation, en régulant le transit intestinal ou en normalisant un microbiote perturbé.

Bien que les mécanismes précis par lesquels les probiotiques exercent leurs effets bénéfiques n'aient pas été entièrement documentés, plusieurs hypothèses peuvent expliquer nombre de leurs bienfaits :

- Compétition pour les sites d'adhésion :

Les probiotiques adhèrent aux cellules épithéliales intestinales. De nombreux pathogènes doivent se fixer à l'épithélium du tractus gastro-intestinal pour coloniser efficacement (206). Cependant, certaines souches de bifidobactéries et de lactobacilles peuvent adhérer à l'épithélium et empêcher les pathogènes de se fixer à la muqueuse (207). Cet effet a été démontré avec les souches *Lactobacillus plantarum* 299v et *Lactobacillus rhamnosus* GG, qui ont montré leur capacité à inhiber la fixation d'*Escherichia coli* aux cellules épithéliales intestinales HT-29 en augmentant l'expression des mucines intestinales MUC2 et MUC3 (208). Ces mucines sont des composants essentiels du mucus intestinal, formant une barrière protectrice contre les pathogènes.

- Modification de la flore microbienne par synthèse de composés antimicrobiens :

De nombreux types de lactobacilles et de bifidobactéries produisent des bactériocines et d'autres composés antimicrobiens. Les bactériocines sont des peptides naturellement produits par plusieurs souches bactériennes et sont dotées d'une activité antimicrobienne dirigée contre des bactéries phylogénétiquement proches de la souche productrice (209). En plus de leurs actions probiotiques directes, les bactéries lactiques produisent divers composés bioactifs comme le peroxyde d'hydrogène, le diacétyle et les acides gras à chaîne courte. La libération de ces composés modifie la microflore intestinale de manière bénéfique (210). Il est important de noter que toutes les souches de lactobacilles ou de bifidobactéries ne produisent pas de composés antimicrobiens. L'activité probiotique d'une souche dépend de ses caractéristiques spécifiques, ce qui souligne l'importance de choisir la souche appropriée pour une application donnée.

- Stimulation de la réponse immunitaire :

Il a été observé que les probiotiques peuvent stimuler la réponse immunitaire (211) de plusieurs manières. Ils peuvent notamment augmenter la sécrétion d'IgA (212), qui permet de réduire le nombre de pathogènes dans l'intestin et d'améliorer la composition de la microflore (207). De plus, les probiotiques peuvent augmenter le nombre de lymphocytes NK et l'activité phagocytaire des macrophages (213), ce qui renforce la défense immunitaire contre les infections.

En raison de leurs effets immunomodulateurs, les probiotiques pourraient être utiles pour combattre les pathogènes intestinaux et urogénitaux, ainsi que pour soulager des affections comme les MICI (214), la colite ulcéreuse (215) et les allergies alimentaires (216).

- Compétition pour les nutriments :

En plus de stimuler la réponse immunitaire, les probiotiques peuvent également limiter la croissance des pathogènes en entrant en compétition avec eux pour les nutriments essentiels (217). C'est le cas notamment avec *Clostridium difficile*, un organisme potentiellement pathogène qui dépend des monosaccharides pour sa croissance. Lorsque les probiotiques sont présents en quantité suffisante, ils peuvent consommer la plupart des monosaccharides disponibles, privant ainsi *C. difficile* des ressources dont il a besoin pour se développer (218).

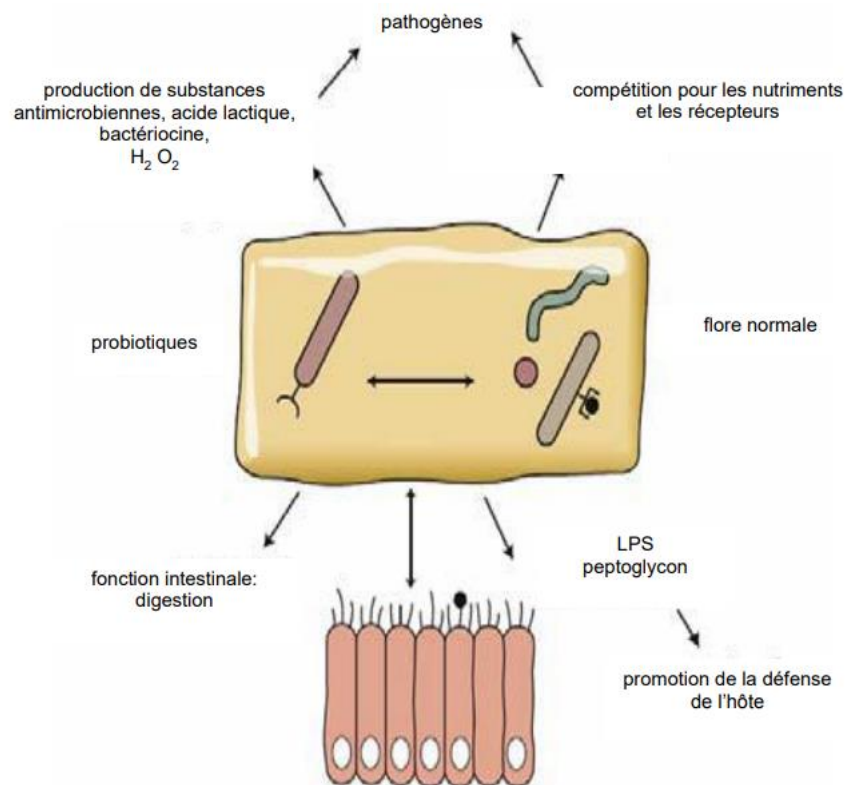


Figure 8 : Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte (39)

Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte. Le microbiote normal et les probiotiques interagissent avec les activités métaboliques et la fonction immunitaire de l'hôte et préviennent la colonisation par des micro-organismes et des pathogènes.

Les prébiotiques, contrairement aux probiotiques qui sont des micro-organismes vivants, sont des substances non digestibles qui favorisent la croissance ou l'activité des bactéries bénéfiques du microbiote intestinal.

Les prébiotiques contribuent de manière significative à la santé intestinale et globale de l'hôte par deux mécanismes distincts : indirect ou direct.

Indirectement, les prébiotiques agissent comme un substrat fermenté par les bactéries probiotiques, en particulier les bifidobactéries et les lactobacilles. Cette fermentation produit des AGCC comme l'acétate, le propionate et le butyrate.

Cette source de nutriments permet la croissance de taxons spécifiques et conduit à une modulation du microbiote intestinal. Les AGCC libérés dans le tractus intestinal influencent de nombreux processus moléculaires et cellulaires.

Les AGCC sont des métabolites issus de la fermentation des prébiotiques par le microbiote. Ils sont consommés par le microbiote ou libérés dans les systèmes biologiques (sang, intestin, poumon, placenta). Ils peuvent interagir avec les cellules par des mécanismes impliquant une cascade de signalisation et la transcription des gènes par acétylation et désacétylation respectivement via les enzymes histones acétyltransférases et histones désacétylases (mécanismes épigénétiques). Ces mécanismes passent par des récepteurs couplés aux protéines G associés à des voies de signalisation ou des transporteurs qui permettent le passage direct des AGCC vers le cytoplasme et les voies concernées. Les enzymes impliquées dans l'épigénétique peuvent enfin être directement modulées par les AGCC qui passent par diffusion passive (voir figure 9).

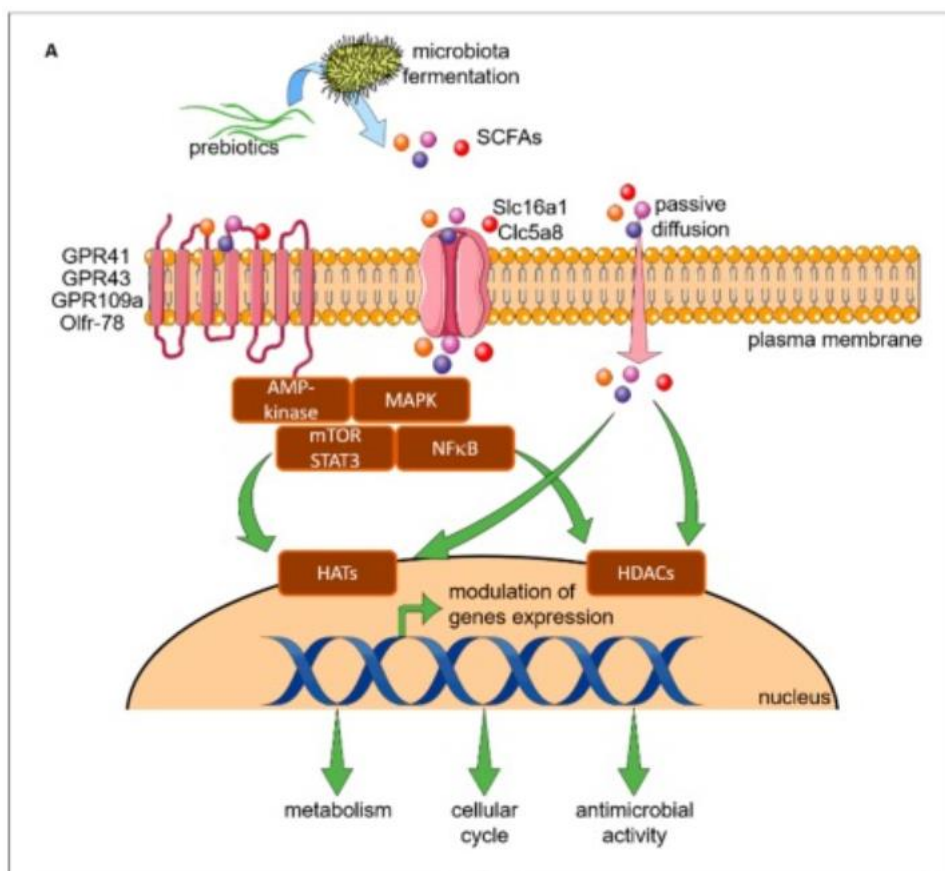


Figure 9 : Les mécanismes généraux des AGCC (219)

Dans le premier mécanisme, les GPR qui sont des récepteurs couplés à des voies de signalisation (AMP-K, MAPK, mTOR, STAT3, NF-κB), les canaux de diffusion (famille des porteurs de solutés 16, membre 1 (Slc) 16a1 et 5a8) qui permettent le transport des SCFA directement vers le cytoplasme et leurs interactions potentielles avec les voies.

Il existe une diffusion passive de SCFA capables de moduler directement les enzymes (HDAC, HAT) impliquées dans les processus épigénétiques. La modulation de l'expression des gènes par acétylation et désacétylation entraînera différentes conséquences comme une modification du métabolisme, du cycle cellulaire ou de l'activité microbienne décrite

iii. Applications cliniques

1. Prévention du cancer colorectal

Bien que l'on estime que l'alimentation joue un rôle dans le développement du cancer colorectal (220), et que des études ont démontré que les probiotiques et les prébiotiques peuvent améliorer les marqueurs biologiques associés à ce type de cancer (221), il existe très peu de preuves issues d'études sur des humains démontrant un quelconque bénéfice dans la prévention du cancer colorectal.

2. Modulation du microbiote néonatal

La période prénatale et postnatale est une période cruciale pour le développement du microbiote du nourrisson. L'utilisation de probiotiques pendant cette période peut influencer la composition du microbiote intestinal et avoir des effets bénéfiques sur la santé du nourrisson à long terme (222,223).

Les probiotiques, la transplantation de microbiote vaginal et/ou fécal sont trois méthodes majeures pour moduler le microbiote intestinal au début de la vie chez les nourrissons et entraînent des résultats favorables, en particulier dans l'effet préventif sur le développement de maladies qui peuvent survenir plus tard dans la vie (224–226).

Cependant, la période des 1000 premiers jours de la vie (de la conception à l'âge de 2 ans) est une fenêtre d'opportunité particulièrement importante pour la modulation du microbiote (227,228). Après cette période, le microbiote intestinal devient plus mature et individuel. Il est alors plus difficile de le modifier. Plus tard dans la vie, le microbiote intestinal est principalement influencé par des facteurs tels que les antibiotiques ou les probiotiques, les changements alimentaires et la transplantation de microbiote fécal.

3. Pathologies digestives

Des chercheurs ont étudié l'impact de la souche probiotique *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* CNCM-I2494, présente dans les produits laitiers fermentés, sur la fonction de la barrière intestinale en cas d'inflammation chronique à faible grade (150).

Leur étude a révélé que cette souche probiotique est capable de restaurer plusieurs aspects importants de la fonction intestinale :

- Perméabilité intestinale : La souche a permis de réduire la perméabilité intestinale.
- Populations de cellules caliciformes coliques : Ces cellules produisent du mucus, qui protège la paroi intestinale. La souche probiotique a permis d'augmenter leur nombre.
- Niveaux de cytokines : Les cytokines sont des messagers chimiques qui régulent l'inflammation. La souche probiotique a permis de normaliser le niveau de cytokines pro-inflammatoires.
- Protéines de jonction serrée : Ces protéines maintiennent les cellules intestinales étroitement liées entre elles assurant le rôle de barrière pour l'épithélium intestinal. La souche probiotique a permis de normaliser leur niveau, en particulier celui d'occludine-4.
- Rapport Th1/Th2 des lymphocytes CD4+ : La souche probiotique a restauré le rapport Th1/Th2 des lymphocytes CD4+, en augmentant la réponse Th2, réponse essentielle dans la maintenance de l'homéostasie de la barrière intestinale.

Ces résultats suggèrent que *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* CNCM-I2494 pourrait être une piste prometteuse pour la prévention des troubles associés à une perméabilité intestinale accrue, tels que l'inflammation chronique, la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique.

4. Traitement et prévention de la diarrhée

Traitement de la diarrhée aiguë

Différentes souches de probiotiques ont prouvé leur utilité dans la réduction de la sévérité et de la durée des diarrhées infectieuses aiguës chez l'enfant (229).

La méta-analyse a révélé que dans le groupe recevant des probiotiques, la durée de la diarrhée était plus courte, le traitement contre la diarrhée s'est révélé plus efficace et la durée d'hospitalisation était également plus courte.

L'utilisation de probiotiques combinés a entraîné une réduction de la durée de la diarrhée par rapport à l'utilisation d'un seul probiotique, et il a été observé que *Lactobacillus reuteri* et *Saccharomyces boulardii* avaient un effet thérapeutique supérieur à celui de *Lactobacillus rhamnosus* ou *Lactobacillus acidophilus*.

Prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile*

L'une des complications les plus connues à la suite d'un traitement antibiotique est la diarrhée associée aux antibiotiques, qui peut être due à la croissance pathologique de *Clostridium difficile* dans le tractus gastro-intestinal (230). Elle représente un fardeau croissant pour les systèmes de santé à travers le monde (231).

Clostridium difficile peut provoquer une variété de symptômes, allant de la diarrhée légère à des complications plus graves :

- Diarrhée sévère : C'est le symptôme le plus courant de l'infection à *C. difficile*. La diarrhée peut être aqueuse, sanglante et accompagnée de douleurs abdominales et de fièvre.
- Colite pseudomembraneuse : Cette complication se caractérise par l'inflammation du côlon et la formation de fausses membranes sur la paroi intestinale.
- Mégacôlon toxique : Il s'agit d'une complication rare mais grave qui peut se produire si la colite pseudomembraneuse n'est pas traitée. Le mégacôlon toxique est une dilatation du côlon qui peut entraîner une perforation et la mort.

L'ampleur de la perturbation de la communauté du microbiote intestinal chez les patients a été liée à la probabilité de développer une infection récurrente à *C. difficile* (232). Ces interactions entre *C. difficile* et l'hôte par son microbiote intestinal ont été étudiées chez le modèle murin. Le traitement antibiotique de souris porteuses de *C. difficile* augmente l'émission de spores de *C. difficile* et favorise la transmission à des hôtes non infectés (233).

C. difficile peut coloniser les intestins de souris saines de façon asymptomatique. Cet état de portage peut persister pendant plusieurs mois. Les souris porteuses excrètent des spores en faibles quantités, mais ne transmettent généralement pas l'infection aux autres souris vivant avec elles.

Cependant, l'administration d'antibiotiques aux souris porteuses redéfinit le contexte. On observe alors une sur-excrétion de spores, hautement contagieuse. Cette sur-excrétion est associée à une diminution de la diversité des espèces du microbiote intestinal, une prolifération de *C. difficile* et une augmentation importante du nombre de spores excrétées.

L'arrêt du traitement antibiotique permet généralement au microbiote intestinal de retrouver sa diversité et de réduire la présence de *C. difficile*. Cependant, certaines souris peuvent rester en état de sur-excrétion pendant de longues périodes.

La transmission de *C. difficile* à des souris saines sous antibiotiques peut provoquer une inflammation spontanée de la muqueuse du gros intestin. En revanche, chez les souris dont le système immunitaire est affaibli, la transmission de *C. difficile* peut entraîner une maladie intestinale grave, souvent mortelle.

Ces résultats soulignent les interactions complexes entre *C. difficile*, l'hôte et son microbiote intestinal. Ils éclairent également les facteurs qui contribuent à la transmission et à la gravité de l'infection à *C. difficile*. Ces connaissances sont essentielles pour développer des mesures de contrôle efficaces contre cette infection.

L'infection est généralement traitée par la vancomycine ou le métronidazole, mais dans 25 à 30 % des cas, une rechute survient. Le traitement de la diarrhée associée à *C. difficile* avec une combinaison de vancomycine et d'un probiotique à base de levure s'est avéré plus efficace que la vancomycine seule pour prévenir les récurrences (234,235). De plus, l'administration d'un probiotique à des volontaires en bonne santé prenant de l'amoxicilline a entraîné une réduction significative de l'incidence de la diarrhée chez les sujets, démontrant que les tentatives de rééquilibrage du microbiote intestinale réduisent l'apparition de la diarrhée associée aux antibiotiques (69).

5. Pathologies allergiques

L'administration de probiotiques aux mères pendant la grossesse et l'allaitement offre un nouvel outil prometteur pour réduire le risque de pathologie allergique chez leurs enfants.

En effet, une étude a montré que les enfants de mères souffrant d'allergies et ayant reçu des compléments de *Lactobacillus rhamnosus* et de *Bifidobacterium longum* pendant la grossesse et les deux premiers mois d'allaitement présentaient moins d'eczéma et de sensibilité cutanée aux allergènes à l'âge de 2 ans que les enfants de mères allergiques ayant reçu un placebo (236,237).

Ces résultats suggèrent que la modulation de l'interaction entre l'hôte et le microbiome intestinal dès le plus jeune âge pourrait être une stratégie prometteuse pour prévenir les allergies.

Les propriétés immunomodulatrices des probiotiques se sont aussi montrées utiles dans le cadre d'allergies alimentaires. Une étude a montré que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG à des enfants allergiques au lait de vache a permis de réduire les symptômes d'allergie et d'améliorer la tolérance au lait (216).

Une étude randomisée et en double aveugle a été menée pour évaluer l'efficacité d'un mélange de probiotiques sur l'asthme chez les enfants (238). 500 enfants asthmatiques ont été suivis par leurs pédiatres et répartis en un groupe recevant un mélange de probiotiques (*Ligilactobacillus salivarius* LS01 et *Bifidobacterium breve* B632) et un groupe recevant un placebo. Les résultats

ont montré que les enfants prenant des probiotiques ont eu moins d'exacerbations asthmatiques que ceux prenant le placebo.

Une étude clinique espagnole a révélé que la prise quotidienne de probiotiques pendant 12 semaines peut améliorer l'eczéma chez les enfants (239).

L'étude, menée auprès de 48 enfants âgés de 4 à 17 ans, a comparé l'effet d'un ensemble de bactéries probiotiques (*Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 et *Lactobacillus casei* CECT 9104) à un placebo. Les résultats ont montré une amélioration significative du score SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) chez les enfants ayant reçu les probiotiques. Le score SCORAD a diminué de 27 points (soit une amélioration de 83%) dans le groupe probiotique, contre 7,8 points (soit une amélioration de 24%) dans le groupe placebo.

Une autre étude espagnole (240) a testé l'effet de synbiotiques oraux sur l'eczéma chez les enfants de moins de 12 ans. L'étude de cohorte a suivi 48 enfants pendant 8 semaines et a comparé l'effet d'un mélange de synbiotiques (*Lactobacillus casei* CBT LC5, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5, *Lactobacillus plantarum* CBT LP3, fructo-oligosaccharide, galacto-oligosaccharide et biotine) à un placebo. Les résultats ont montré une amélioration significative du score SCORAD chez les enfants ayant reçu les synbiotiques. Le score SCORAD a diminué de 24 points (soit une amélioration de 72%) dans le groupe synbiotique, contre 10 points (soit une amélioration de 30%) dans le groupe placebo.

Ces études suggèrent que les souches probiotiques pourraient être une thérapie prometteuse pour l'eczéma infantile.

b. Transplantation de microbiote fécal (TMF)

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une procédure médicale consistant à transférer le microbiote intestinal d'un donneur sain à un receveur malade. Cette thérapie vise à restaurer la diversité et l'équilibre du microbiote intestinal du receveur et à améliorer sa santé.

Le succès de cette approche dépend de l'importance du rôle de la dysbiose dans la pathogénie de la maladie en question. La transplantation fécale est un traitement très efficace pour la diarrhée à *Clostridium difficile*. Cette infection récidivante est due à une prolifération de la bactérie *Clostridium difficile* dans l'intestin. La transplantation fécale permet de restaurer un microbiote intestinal sain et de lutter contre l'infection. À ce jour, c'est la seule application clinique routinière de la transplantation fécale, avec un taux de succès de 80 à 90% (241).

Dans d'autres pathologies, l'efficacité de la transplantation de microbiote fécale est variable et son application clinique n'est pas encore d'actualité. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre son potentiel dans le traitement d'autres maladies, comme les MICI et le syndrome de l'intestin irritable (242).

Tout comme les probiotiques, les techniques de transplantation de microbiote fécal peuvent moduler le microbiote intestinal de manière précoce et influencer le développement immunitaire (224,225).

Les nouveau-nés nés par césarienne sont privés d'exposition au microbiote maternel, ce qui entraîne une dysbiose observable dès les premiers jours de la vie (57). Le microbiote intestinal de ces nouveau-nés semble moins diversifié, en termes d'espèces bactériennes, que le

microbiote des bébés accouchés par voie vaginale (243). De plus, contrairement aux nouveau-nés nés par voie vaginale, les bifidobactéries sont toujours absentes chez les bébés césariens à l'âge de 3 jours, malgré l'allaitement (57).

Les selles des bébés césariens présentent un nombre réduit d' *Escherichia coli* et de *Bacteroides*, avec un nombre accru de *Clostridium difficile* (244), et peuvent héberger des bactéries potentiellement pathogènes, telles que *Klebsiella*, *Enterococcus* et *Clostridium* (57,243,245).

En 2020, des scientifiques finlandais ont évalué l'efficacité et la sûreté de la transplantation de microbiote fécal pour restaurer le microbiote intestinal des nourrissons nés par césarienne (225).

Les nourrissons nés par césarienne ayant reçu une transplantation de microbiote fécale de leur mère 2 heures après leur naissance ont vu la composition de leur microbiote intestinal se rapprocher des nourrissons nés par voie basse au bout d'une semaine. Les nourrissons nés par césarienne et n'ayant pas reçu de transplantation de microbiote fécale de leur mère ont conservé un microbiote intestinal pauvre.

La transplantation de microbiote fécale semble corriger la signature bactérienne de la césarienne en normalisant l'abondance des *Bacteroidaceae* et des *Bifidobacteriaceae* d'une manière comparable aux nourrissons nés par voie basse. De plus, la présence d'agents pathogènes potentiels était plus faible chez les bébés traités par la transplantation de microbiote fécale à 1 semaine et à 3 mois par rapport aux bébés non traités.

Aussi, la transplantation de microbiote fécale n'a engendré aucun effet indésirable ni de complications chez les nouveaux nés durant l'étude.

Cette étude préliminaire démontre le potentiel prometteur de la transplantation de microbiote fécal pour rééquilibrer la flore intestinale des bébés nés par césarienne. Cette intervention pourrait prévenir certaines pathologies liées à une dysbiose, notamment les allergies. Bien que des études plus larges soient nécessaires, ces résultats soulignent l'importance du transfert naturel du microbiote maternel à l'enfant lors de l'accouchement pour la santé du nouveau-né.

De façon plus large, plusieurs études ont désormais démontré que le remplacement de bactéries bénéfiques pouvait protéger, voire guérir des maladies chez des modèles animaux et des patients humains (246–248).

c. Interventions diététiques et supplémentation en fibres

i. Impact de la diététique sur le microbiote intestinal

L'alimentation est l'un des principaux facteurs influençant la composition et la diversité du microbiote intestinal, qui à son tour joue un rôle crucial dans la santé humaine.

Le régime alimentaire de l'hôte humain fournit des glucides non digestibles pour soutenir la croissance bactérienne et, en retour, les bactéries génèrent des AGCC qui fournissent un substrat énergétique aux cellules épithéliales du côlon, atténuent l'inflammation et régulent la satiété, etc.

Des études ont montré qu'un régime occidental, riche en aliments transformés et pauvre en fibres, est associé à une dysbiose intestinale. Cette dysbiose peut augmenter le risque de maladies chroniques telles que l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies inflammatoires de l'intestin (249).

À l'inverse, une alimentation riche en fruits, légumes, grains entiers et fibres favorise un microbiote intestinal sain et diversifié. Cette diversité microbienne est associée à une meilleure santé métabolique, une immunité plus forte et un risque réduit de maladies chroniques (250).

Une étude de cohorte d'adultes en Chine a révélé une corrélation significative entre la consommation de céréales complètes et de légumes et les changements dans la diversité du microbiote intestinal (251).

ii. Fibres alimentaires et microbiote intestinal

La pectine est un type de fibre alimentaire que l'on trouve dans les parois cellulaires des plantes terrestres. Elle joue un rôle important en tant qu'agent hydratant et matériau de cimentation, contribuant ainsi à la structure et à la cohésion des végétaux (252,253).

Les pectines peuvent être classées en deux catégories principales (254,255) :

- Pectines à haute teneur en méthoxyle (HM): Elles ont un degré d'estérification supérieur à 50 % et se trouvent principalement dans les fruits et légumes frais. Elles peuvent former des gels dans des conditions acides (pH ~ 3) en présence de concentrations élevées de sucre.
- Pectines à faible teneur en méthoxyle (LM): Elles ont un degré d'estérification inférieur à 50 % et sont plus courantes dans les aliments transformés. Elles peuvent former des gels en de cations divalents, en particulier Ca^{2+} (256).

Le degré d'estérification de la pectine affecte ses propriétés et ses effets sur l'organisme. HM et LM semblent avoir des effets immunomodulateurs. La LM est probablement fermentée plus efficacement par le microbiote de l'iléon, alors que la HM est principalement fermentée dans le côlon proximal (257). Des études ont montré que les deux types de pectines peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé, notamment une activité immunosuppressive (258).

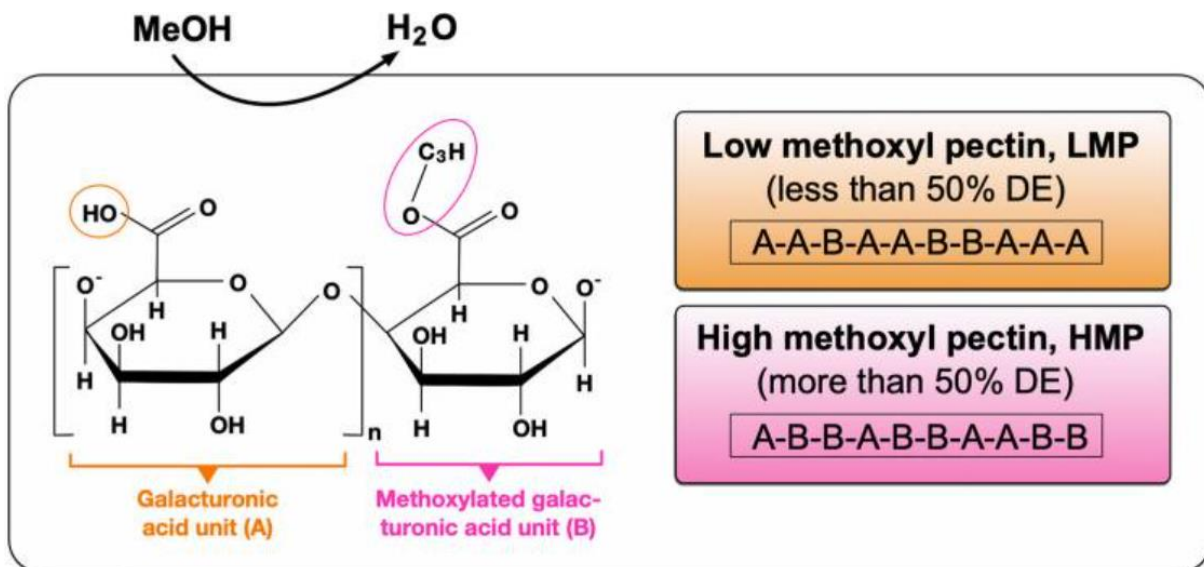


Figure 10 : Structure de la pectine en fonction du degré d'estérification (259) : La pectine est classée comme pectine à haute teneur en méthoxyle (HM) avec un degré d'estérification supérieur à 50 % ou pectine à faible teneur en méthoxyle (LM) avec un degré d'estérification inférieur à 50 %

La pectine et les fibres alimentaires en général sont considérées comme apportant divers avantages pour la santé, notamment une vidange gastrique lente (260), une amélioration de la

fonction physique de l'intestin (261), une réduction de l'absorption du glucose et du cholestérol (262) et une augmentation de la masse fécale (263).

La pectine est un type de fibre alimentaire particulièrement résistant à la digestion. Elle n'est pas dégradée par la salive, l'acide gastrique, la pepsine, la trypsine ou la présure (264,265). Cela lui permet d'atteindre le colon intact, où elle peut être fermentée par les bactéries intestinales.

Des études ont montré que la pectine provenant de différentes sources, comme la pomme (266) ou les agrumes (267), peuvent servir de sources de carbone précieuses pour les bactéries intestinales (268).

La capacité à dégrader la pectine semble être plus répandue chez les bactéries à Gram négatif, comme les *Bacteroides* (269). Cependant, certaines bactéries à Gram positif, comme les Firmicutes, peuvent également fermenter la pectine ou ses produits de dégradation (270).

La pectine fermentée génère les AGCC acétate, propionate et butyrate, qui ont les effets bénéfiques sur la santé déjà détaillés précédemment.

iii. Fibres alimentaires et AGCC

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires hautement fermentescibles. Lorsque les prébiotiques sont fermentés par les bactéries intestinales, ils induisent la production de AGCC et agissent ainsi indirectement sur la santé notamment en favorisant la modulation de la population du microbiote intestinal par l'expansion et l'implantation de certaines bactéries bénéfiques.

Des études ont montré que la consommation de prébiotiques peut augmenter la population de bifidobactéries et de lactobacilles dans l'intestin.

Par exemple, l'inuline est un prébiotique qui a été montré pour augmenter la population de bifidobactéries (271). Cela peut entraîner une augmentation de la production d'acétate, une diminution de la population de *C. difficile* dans le tractus intestinal et une inhibition de la translocation des pathogènes vers le sang (272).

Des études ont également montré que de certains prébiotiques peuvent stimuler la croissance de *Faecalibacterium prausnitzii* connu pour posséder un effet anti-inflammatoire (273). En effet, la pectine favorise l'expansion de *Faecalibacterium prausnitzii*, mais aussi d'*Eubacterium elligens* DSM3376, ce qui améliore fortement in vitro la sécrétion de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (268).

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une résistance à l'insuline et une glycémie élevée. Des recherches récentes ont montré que le microbiote intestinal joue un rôle important dans le développement du diabète de type 2.

Un des facteurs clés semble être la production d'AGCC par le microbiote intestinal. Les AGCC ont de nombreux effets bénéfiques sur la santé, notamment la régulation de la glycémie et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Des études ont montré que les personnes atteintes de diabète de type 2 ont un déficit en production d'AGCC. Cela est associé à une modification de la composition du microbiote intestinal, avec une diminution des bactéries productrices d'AGCC et une augmentation des bactéries pro-inflammatoires (274).

Plus précisément, les personnes diabétiques ont tendance à avoir une proportion plus faible de Firmicutes et une proportion plus élevée de Bacteroidetes et de Protéobactéries. En conséquence, les ratios Bacteroidetes/Firmicutes ont été significativement et positivement corrélés à une tolérance réduite au glucose.

Ces résultats concordent avec d'autres recherches qui ont montré un lien entre les différences de population du microbiote intestinal et l'obésité, un facteur de risque majeur du diabète de type 2 (275).

En plus de différences dans la composition du microbiote intestinal, des études ont observé des différences dans les métabolites microbiens produits par les personnes diabétiques et non diabétiques. Le microbiote intestinal est capable de produire des AGCC à partir de la fermentation des glucides, et ces AGCC ont des effets bénéfiques sur la santé humaine. Une carence en production d'AGCC est associée au diabète de type 2 (276,277).

Des études ont montré que les personnes dont le microbiote intestinal est plus riche en producteurs d'AGCC favorisés par les fibres ont une diminution du taux d'hémoglobine glyquée HbA1c. Cette amélioration est en partie due à une production accrue de glucagon-like peptide-1 (GLP-1), une hormone qui stimule la sécrétion d'insuline et diminue la glycémie (277).

En conséquence, un régime alimentaire riche en fibres, qui favorise un microbiote intestinal sain, peut améliorer le contrôle de la glycémie et la santé métabolique des patients diabétiques (277). À l'inverse, un régime alimentaire riche en graisses peut induire une dysbiose du microbiote intestinal, en plus de troubles métaboliques. Cette dysbiose peut augmenter la perméabilité intestinale et la réponse inflammatoire (278).

Au-delà du diabète, des recherches prometteuses explorent l'influence du microbiote intestinal dans d'autres maladies chroniques comme l'obésité (279), certains cancers (280), ainsi que des maladies cardiovasculaires (281).

Les actions des AGCC sont multiples : le microbiote intestinal peut les utiliser pour son propre métabolisme, ou les libérer dans la lumière intestinale où ils interagissent avec diverses cellules comme des cellules épithéliales intestinales ou les cellules immunitaires pour modifier divers processus cellulaires liées à l'expression génique.

Ils activent des récepteurs spécifiques, modulent le développement et la fonction des cellules, et peuvent même entrer directement dans les cellules par des transporteurs dédiés. Ceci se réalise par le biais de plusieurs voies de signalisation (AMPK (282), MAPK (283), STAT3 (284) ou NFkB (285)).

Ces voies de signalisation intracellulaires vont affecter la fonction d'enzymes et de facteurs de transcription, modifiant à leur tour la transcription des gènes (286).

La modification de la transcription des gènes liés aux AGCC peut avoir des effets bénéfiques sur la santé humaine par modification du cycle cellulaire, effets antimicrobiens et métaboliques (régulation de la lipogenèse/lipolyse dans le cytosol des hépatocytes et des adipocytes, action sur la régulation centrale de l'appétit) (287).

iv. Fibres alimentaires et allergies

Les allergies, bien que multifactorielles, sont souvent associées à un déséquilibre du microbiome intestinal (288). Cette dysbiose peut être causée par divers facteurs environnementaux, tels qu'une césarienne, l'utilisation d'agents antiseptiques, le manque d'allaitement maternel, certains médicaments et un régime pauvre en fibres et riche en graisses (288). L'homéostasie du microbiome intestinal est donc crucial à la question des pathologies allergiques. Des études ont montré que les prébiotiques, en nourrissant les bactéries bénéfiques du microbiote, peuvent contribuer à restaurer cet équilibre (289).

Les AGCC issus des fibres alimentaires peuvent favoriser la génération de lymphocytes Tregs par modulation épigénétique et supprimer la fonction inflammatoire des cellules dendritiques par modulation transcriptionnelle (290).

La pectine peut modifier le rapport Firmicutes / Bacteroidetes dans le microbiote intestinal et pulmonaire, augmentant les concentrations d'AGCC dans les selles et le sérum (291) et réduisant le développement de l'inflammation des voies respiratoires en supprimant la fonction des cellules dendritiques.

Une autre étude a démontré l'importance des bactéries du microbiote intestinal dans les pathologies allergiques (292). Les souris vivent en cohabitation avec des bactéries intestinales qui incluent des LPS dans leur paroi cellulaire. Cette exposition naturelle au LPS permet aux souris de développer une tolérance orale, ce qui signifie qu'elles ne réagissent pas de manière excessive à l'ingestion de substances étrangères.

En revanche, les souris axéniques, élevées en l'absence de toute bactérie, ne développent pas cette tolérance orale. Elles sont donc plus susceptibles de réagir de manière inappropriée aux substances ingérées, ce qui peut entraîner des allergies alimentaires ou d'autres problèmes intestinaux.

L'administration de LPS à des souris axéniques peut restaurer leur capacité à développer une tolérance orale. Cela suggère que le LPS présent dans les bactéries intestinales est un élément important pour le développement d'une tolérance orale chez les souris et dans la prévention des réponses allergiques aux aliments.

Certaines preuves suggèrent qu'incorporer un supplément prébiotique dans l'alimentation des nourrissons pourrait avoir un effet préventif sur l'eczéma (293), bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour déterminer si l'utilisation généralisée de prébiotiques est conseillée pour prévenir les allergies chez les nourrissons allaités. Il reste à clarifier si les prébiotiques devraient être réservés aux nourrissons à haut risque d'allergie ou s'ils pourraient également bénéficier aux populations à faible risque, ainsi que leur impact potentiel sur d'autres maladies allergiques telles que l'asthme.

Une étude clinique (239) a révélé que la prise quotidienne de probiotiques pendant 12 semaines peut améliorer l'eczéma chez les enfants.

L'étude, menée auprès de 48 enfants âgés de 4 à 17 ans, a comparé l'effet d'un ensemble de bactéries probiotiques (*Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 et *Lactobacillus casei* CECT 9104) à un placebo. Les résultats ont montré une amélioration significative du score SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) chez les enfants ayant reçu les probiotiques. Le score SCORAD a diminué de 27 points (soit une amélioration

de 83%) dans le groupe probiotique, contre 7,8 points (soit une amélioration de 24%) dans le groupe placebo.

Une autre étude (240) a examiné l'effet de synbiotiques oraux sur l'eczéma chez les enfants de moins de 12 ans.

L'étude, de type cohorte, a suivi 48 enfants pendant 8 semaines et a comparé l'effet d'un mélange de synbiotiques (Lactobacillus casei CBT LC5, Bifidobacterium lactis CBT BL3, Lactobacillus rhamnosus CBT LR5, Lactobacillus plantarum CBT LP3, fructo-oligosaccharide, galacto-oligosaccharide et biotine) à un placebo.

Les résultats ont montré une amélioration significative du score SCORAD chez les enfants ayant reçu les synbiotiques. Le score SCORAD a diminué de 24 points (soit une amélioration de 72%) dans le groupe synbiotique, contre 10 points (soit une amélioration de 30%) dans le groupe placebo.

Ces études suggèrent que les synbiotiques et les probiotiques pourraient être une thérapie prometteuse pour l'eczéma infantile.

VII) Défis et orientations futures

a. Techniques d'étude du microbiote

i. Techniques de profilage du microbiote

Les micro-organismes, invisibles à l'œil nu, peuplent tous les environnements de la Terre. On les trouve dans le sol, dans l'eau, sur et dans les animaux et les plantes, et même dans les conditions les plus extrêmes. La microbiomique est l'étude systématique d'une cohorte de micro-organismes dans un environnement donné.

Les progrès technologiques, en particulier dans le domaine du séquençage, ont ouvert une nouvelle ère dans la recherche microbiologique. Désormais, les scientifiques peuvent obtenir une vue d'ensemble précise et complète du microbiome d'un environnement spécifique. Ces technologies de pointe permettent d'analyser l'ADN de tous les micro-organismes présents, y compris ceux qui ne peuvent pas être cultivés en laboratoire et qui étaient donc inconnus jusqu'à présent.

Le séquençage offre ainsi de nouvelles perspectives pour l'identification précise des micro-organismes et pour la compréhension de leurs interactions au sein du microbiome et avec l'environnement. C'est une véritable révolution qui ouvre la voie à une multitude de découvertes et d'applications dans des domaines aussi variés que la santé, l'agriculture et l'environnement.

Le profilage du microbiome est une technique révolutionnaire qui permet d'étudier la structure et les fonctions des communautés microbiennes spécifiques. Cette approche est particulièrement importante car de nombreuses maladies humaines sont liées à des modifications de la composition du microbiome humain. En étudiant le microbiome, les chercheurs peuvent identifier des liens entre la composition microbienne et la santé humaine. Cela permet de développer de nouvelles approches pour prévenir et traiter des maladies telles que l'obésité, le diabète, les allergies et les maladies auto-immunes.

ii. Techniques dépendantes de la culture

Les techniques de coproculture, bien que traditionnellement utilisées pour étudier le microbiote intestinal, présentent de nombreuses limitations. Elles peuvent se révéler longues, fastidieuses et coûteuses, et ne permettent d'étudier qu'une fraction limitée de la communauté microbienne intestinale. En effet, elles favorisent les espèces facilement cultivables en laboratoire, excluant ainsi la grande majorité des micro-organismes qui ne peuvent pas être cultivés. De plus, elles ne capturent qu'une partie de la diversité microbienne présente dans l'intestin, ce qui limite la compréhension de la complexité du microbiote.

C'est pourquoi les microbiologistes ont progressivement délaissé les techniques de culture à la fin du XXe siècle. L'avènement des méthodes moléculaires, comme le séquençage de l'ADN, a permis d'obtenir une vision plus complète et précise du microbiote intestinal, en incluant les micro-organismes non cultivables.

iii. Techniques indépendantes de la culture

La métagénomique appliquée pour la première fois en 2005 au microbiote digestif humain, qui promettait de découvrir l'incultivable, a été par la suite la seule et unique méthode utilisée par les chercheurs pour explorer les écosystèmes complexes, en particulier les microbiotes humains (294).

Les techniques indépendantes de la culture, telles que le séquençage du gène de l'ARNr 16S et la métagénomique shotgun, ont révolutionné le profilage du microbiote (295).

1. Séquençage nouvelle génération (NGS) ou à haut débit

Le séquençage nouvelle génération (NGS) ou à haut débit basé sur des amplicons est une technique révolutionnaire qui permet d'analyser la variation génétique de micro-organismes spécifiques au sein d'un échantillon complexe.

Le séquençage à haut débit regroupe plusieurs technologies qui partagent trois grandes étapes communes (296) :

- La préparation de banques : L'ADN est fragmenté aléatoirement puis de petites séquences spécifiques, appelées adaptateurs, sont liées aux fragments d'ADN. Ces adaptateurs permettent la liaison des fragments d'ADN à la surface d'une plaque de séquençage.
- L'amplification : les fragments d'ADN sont amplifiés grâce à des méthodes d'amplification clonale et de PCR
- Le séquençage : Différentes technologies de séquençage sont utilisées. Elles permettent de déterminer la séquence de bases nucléotidiques de chaque fragment d'ADN.

Cette méthode présente de nombreux avantages qui la rendent précieuse pour les recherches microbiologiques. Elle se distingue par son efficacité et sa précision, car elle cible des régions spécifiques du génome, offrant ainsi une analyse plus rapide et plus précise que le séquençage complet du génome. De plus, sa praticité et sa flexibilité sont renforcées par l'utilisation d'amorces spécifiques, facilitant l'amplification et la comparaison des régions d'intérêt. En outre, cette approche est polyvalente, permettant l'identification et la comparaison d'une grande variété de micro-organismes, qu'il s'agisse de bactéries, d'archées, de champignons ou de

protistes. Enfin, ses applications sont diverses, couvrant des domaines tels que la phylogénie, la taxonomie, l'étude du microbiome eucaryote et l'écologie fongique.

Le séquençage 16S est largement utilisé pour identifier et classer les bactéries et les archées, en particulier dans des échantillons métagénomiques complexes.

Le séquençage 18S permet d'étudier les champignons et les protistes, qui sont des composantes importantes du microbiome.

Le séquençage ITS est une technique privilégiée pour identifier et comparer les champignons, ce qui est utile pour la recherche en écologie fongique.

2. Séquençage métagénomique

Le séquençage de gènes marqueurs NGS a apporté des contributions majeures à notre compréhension du rôle du microbiome dans la santé et la maladie. Cependant, il ne se focalise que sur une fraction des génomes microbiens. Le séquençage métagénomique shotgun offre une alternative révolutionnaire en séquençant de manière non ciblée l'ensemble des génomes microbiens présents dans un échantillon (297).

Cette approche puissante permet d'obtenir une caractérisation génétique complète du microbiome, incluant la présence des organismes, leur physiologie et la diversité microbienne. Contrairement aux méthodes ciblées, le séquençage métagénomique ne nécessite aucune connaissance préalable des micro-organismes présents, permettant la détection d'espèces rares ou inconnues et l'exploration des interactions microbiennes complexes.

De plus, les technologies de séquençage de molécules uniques permettent d'obtenir des lectures longues qui améliorent l'assemblage génomique, l'identification précise d'espèces proches et l'analyse complète de gènes (295).

3. Séquençage métatranscriptomique

La métatranscriptomique s'intéresse à l'expression génique globale des communautés microbiennes dans des environnements spécifiques par l'étude de l'ensemble des ARN issus de leur génome (298). Contrairement à la métagénomique qui offre une image statique du microbiome, la métatranscriptomique nous éclaire sur son fonctionnement en temps réel. En effet, elle vise à comprendre les processus biologiques actifs dans cet échantillon, car les ARN reflètent l'expression des gènes à un moment donné. La métatranscriptomique permet d'identifier les gènes exprimés, les régulations géniques, les voies métaboliques actives et les réponses aux conditions environnementales. Elle est particulièrement utile pour étudier l'activité métabolique et fonctionnelle des micro-organismes dans différents environnements, ainsi que les interactions hôte-microbiote.

4. Séquençage unicellulaire

Le séquençage unicellulaire révolutionne l'étude du microbiome en permettant l'analyse du génome de cellules individuelles. Contrairement aux approches métagénomiques qui analysent l'ensemble du microbiome en masse, le séquençage unicellulaire offre une résolution plus fine et une meilleure compréhension de la fonction des cellules individuelles dans leur microenvironnement (299).

Le séquençage unicellulaire présente le considérable avantage de fournir des données génomiques précises d'espèces de faible abondance, qui pourraient être manquées par le séquençage métagénomique par shotgun. En cela, il offre un complément précieux au séquençage métagénomique par shotgun dans les études du microbiome.

iv. Défis liés au profilage du microbiote

Malgré les avancées dans les techniques de profilage du microbiote, plusieurs défis persistent. La variabilité technique, notamment les biais introduits tels que ceux liés à l'extraction et ceux résultant du choix des amorces utilisées pour l'amplification des séquences nucléotidiques, peut influencer l'exactitude et la reproductibilité des résultats. La normalisation des protocoles et des méthodologies est essentielle pour atténuer ces biais et faciliter les comparaisons entre les études (300).

Le défi se présente aussi d'un point de vue technologique. En effet, l'essor des nouvelles technologies de séquençage a engendré un défi majeur : l'analyse de la quantité massive de données produites. Exploiter ces données complexes nécessite des outils bio-informatiques et des infrastructures informatiques de pointe. Le développement d'algorithmes et de pipelines avancés pour l'analyse et l'interprétation des données est essentiel pour extraire des informations significatives à partir de profils complexes de microbiote. L'intégration de données « multiomiques », notamment issues de la métatranscriptomique et de la métabolomique par exemple, offre une perspective holistique. En combinant ces données, on obtient une compréhension plus fine du potentiel fonctionnel et des interactions au sein du microbiome intestinal.

v. Analyse fonctionnelle et métabolomique

Le microbiome intestinal est un acteur clé de la santé humaine, et son implication dans les maladies allergiques est un domaine de recherche en pleine expansion. Pour comprendre son rôle précis, il est crucial d'étudier ses aspects fonctionnels, c'est-à-dire comment il agit et interagit avec l'organisme.

L'intégration des données métagénomiques (étude des gènes du microbiome) avec la métabolomique (étude des métabolites) offre une approche prometteuse qui permet de fournir des informations sur les métabolites d'origine microbienne et leur impact sur la physiologie de l'hôte (301).

vi. Intégration d'autres données

L'exploration du microbiome intestinal ne s'arrête pas à la simple identification des micro-organismes. L'intégration du profilage du microbiote avec d'autres données telles que la génétique de l'hôte, l'épigénétique et les profils immunitaires, offre une perspective holistique des interactions complexes impliquées dans des maladies comme les allergies (302,303).

b. Médecine personnalisée et thérapies basées sur le microbiote

i. Impact de la composition du microbiote sur la supplémentation en fibres

La composition du microbiote intestinal de chaque individu est unique et détermine sa capacité à fermenter les fibres alimentaires. Cette fermentation produit des AGCC, tels que le butyrate, qui ont des effets bénéfiques sur la santé.

Certains microbiotes peuvent fermenter la pectine pour produire des AGCC, tandis que d'autres ont besoin d'inuline pour obtenir le même effet (304). Cette diversité est due à la variété des micro-organismes présents dans chaque microbiote. L'hétérogénéité du microbiote intestinal affecte différemment la dégradation des fibres et la production d'AGCC (305).

Une étude a examiné l'impact des interventions en matière de fibres alimentaires chez des patients atteints de diabète de type 2. Cette étude a révélé que les patients qui ont réagi positivement aux interventions avaient des microbiomes plus riches en gènes codant pour l'utilisation des fibres végétales. Les patients qui n'ont pas réagi positivement avaient des microbiomes plus enrichis en gènes codant pour l'utilisation des glucides animaux dérivés de la mucine (277). La composition du microbiote intestinal semble exercer une influence sur la réponse aux interventions en matière de fibres alimentaires chez les patients diabétiques de type 2.

Ainsi, les informations relatives à la composition du microbiome d'un patient pourraient guider la mise en place de stratégies diététiques personnalisées visant à favoriser une production accrue d'AGCC, dans le but d'améliorer la clinique de la maladie.

ii. Impact du microbiote intestinal sur la greffe de souche

Des observations d'un essai clinique randomisé sur l'utilisation de la transplantation de microbiote fécal chez des patients atteints de colite ulcéreuse éclairent l'interaction entre l'activation du système immunitaire et la réponse de l'hôte au microbiote intestinal résident. En effet, les résultats de cet essai ont montré que les patients sous traitement immunosuppresseur étaient plus susceptibles de bénéficier de la transplantation de microbiote fécal que ceux qui ne suivaient pas de traitement immunosuppresseur. Le taux de réussite était de 46 % chez les patients sous immunosuppression, contre 15 % chez ceux qui n'en prenaient pas (306).

Les caractéristiques individualisées du microbiome régissent l'efficacité de la greffe de souches. En effet, des études ont montré que les espèces exogènes sont plus susceptibles de réussir leur greffe lorsque des espèces apparentées sont déjà présentes dans le microbiome du receveur (307).

Ce principe, décrit sous le nom de "like will to like" par une équipe de chercheurs suisses suggère que la colonisation réussie des souches, qu'elles soient pathogènes ou non, est conditionnée par l'établissement préalable d'espèces apparentées (308).

En considération de ces informations, la diminution de la charge microbienne chez le receveur à l'aide d'antibiotiques peut compromettre l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal provenant du donneur (309).

La transplantation de microbiote fécal pourrait être une approche thérapeutique connue pour traiter la colite ulcéreuse. Dans une étude, deux groupes de patients ont été comparés : l'un recevant uniquement une transplantation de microbiote fécal, et l'autre recevant un traitement préalable à la rifaximine, un antibiotique, avant la transplantation de microbiote fécal.

Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative en termes d'amélioration de la maladie entre les deux groupes. Ainsi, l'absence de différence pourrait suggérer que la rifaximine altère l'environnement intestinal, le rendant moins propice à la colonisation par les souches bénéfiques du microbiote transplanté (310). En effet, les bactéries bénéfiques ont été désignées comme un facteur crucial à la réussite de la greffe (311).

D'autres interventions, comme le lavage colique ou l'utilisation de laxatifs, peuvent également avoir un impact sur le microbiome du receveur et affecter l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal (312).

Alors que les souches conspécifiques présentent un plus grand succès de colonisation que les nouvelles espèces (307), une nuance est apportée par la « théorie de l'écologie » qui prédit une compétition accrue entre les souches phylogénétiquement apparentées lors de la transplantation de microbiote fécal (313,314). En effet, la théorie de l'écologie se penche sur les interactions entre les organismes vivants et leur environnement. Une partie importante de cette théorie concerne la compétition entre espèces ou entre souches d'une même espèce pour les ressources limitées (nutriments, espace, etc.). Lorsque des organismes sont phylogénétiquement apparentés, cette compétition peut s'expliquer par la similarité des traits et le chevauchement des niches écologiques entre ces souches. La présence de certaines souches peut donc empêcher la colonisation d'autres souches de la même espèce, un phénomène appelé exclusion compétitive ou limitation phylogénétique (315).

Cependant, la disponibilité des niches n'est pas le seul facteur déterminant. Les distinctions fonctionnelles des gènes peuvent jouer un rôle plus important que la phylogénie dans la prédiction des effets d'exclusion. En effet, le transfert horizontal de gènes permet à des bactéries de différentes espèces de développer des fonctions similaires. Cela peut brouiller les frontières entre les espèces et influencer la colonisation dans le contexte de la transplantation de microbiote fécal (316).

L'introduction de souches non co-évoluées avec un hôte peut perturber l'équilibre hologénomique du microbiome et générer des effets néfastes sur la santé (317). L'exemple des chasseurs-cueilleurs illustre bien ce point. Leur microbiome, adapté à un régime spécifique, peut basculer vers un état de dysbiose à la suite de l'adoption d'un régime occidental.

Les notions de "commensal" et "pathogène" deviennent alors relatives et dépendantes de l'histoire évolutive et d'autres facteurs. Par conséquent, une approche personnalisée est essentielle dans la transplantation de microbiote fécal. La sélection des donneurs de selles doit tenir compte de facteurs ethnogéographiques et sociaux pour maximiser les chances de succès et minimiser les risques (318).

Le succès de la transplantation fécale dépend de plusieurs facteurs, dont le donneur et la diversité microbienne du receveur.

Les communautés microbiennes plus diversifiées et phylogénétiquement uniformes sont plus résilientes à l'invasion. Cela se traduit par un taux de greffe plus élevé chez les patients souffrant

de perturbations graves du microbiome, comme une infection à *C. difficile*, par rapport aux patients atteints du syndrome métabolique (307).

En revanche, des niveaux élevés de diversité génétique dans une communauté entrante augmentent les chances de réussite des colonisations, car certains organismes posséderont probablement les adaptations nécessaires pour prospérer. En particulier, il a été démontré qu'une richesse microbienne élevée est l'un des facteurs les plus importants pour déterminer les résultats de la transplantation fécale (319).

Outre les bactéries, les phages semblent jouer un rôle important dans la transplantation de microbiote fécal. Les phages du donneur peuvent cibler les bactéries du receveur, créant des niches pour les microbes transplantés.

Des études ont montré que certains donneurs, avec des caractéristiques microbiennes spécifiques, sont plus efficaces pour traiter certaines pathologies.

Par exemple, un enrichissement en *Bifidobacterium* dans le microbiote du donneur est associé à un meilleur taux de réussite dans la transplantation de microbiote fécal pour le syndrome de l'intestin irritable. Le matériel du donneur peut stimuler la croissance de souches indétectables chez le receveur, augmentant la diversité microbienne et favorisant la rémission (321).

De cette manière, l'efficacité de la transplantation fécale dépend probablement de la stimulation du microbiote du receveur par le matériel du donneur plutôt que de la « transplantation » littérale du microbiote du donneur. De même, un essai contrôlé randomisé examinant les effets de la transplantation fécale chez les patients atteints de colite ulcéreuse a révélé que la rémission parmi les répondeurs était associée à une augmentation de l'abondance bactérienne des groupes *Clostridium* IV et XIVa (322).

Des études ont montré des différences significatives dans la composition taxonomique des donneurs ayant des taux de réussite distincts. En fonction de celles-ci, les résultats allaient de 10% à 39% d'un groupe à l'autre (306).

La nature donneur-dépendante de l'efficacité de la transplantation fécale peut aider à expliquer la disparité des résultats cliniques observée entre les différentes études menées sur une pathologie spécifique.

L'avenir de la recherche sur le microbiote intestinal réside dans le développement de stratégies personnalisées. L'apport de prébiotiques, probiotiques ou symbiotiques sera adapté aux particularités individuelles de chaque patient. Cette approche permettra d'optimiser l'efficacité des interventions et de maximiser les chances de succès. A long terme, cette même approche pourrait être utilisée pour prévenir l'apparition de maladies chroniques liées au microbiote intestinal notamment les pathologies allergiques (40).

c. Précautions et risques liés à la modulation du microbiote

Bien que la modulation du microbiote intestinal soit prometteuse pour la prévention et le traitement de pathologies dont les allergies, il est essentiel de prendre en compte les précautions et les risques associés à ces interventions.

i. Variabilité individuelle

Les réponses individuelles à ces interventions modulant le microbiote intestinal peuvent beaucoup varier. Des facteurs tels que la génétique, l'âge, le régime alimentaire, le mode de vie et les antécédents médicaux peuvent influencer la réponse d'un individu à ces interventions. Il est crucial de tenir compte de la variabilité individuelle pour optimiser les résultats du traitement.

ii. Sécurité des stratégies modulatrices du microbiote

Les considérations de sécurité sont primordiales lors de la modulation du microbiote intestinal. Bien que les probiotiques, les prébiotiques et d'autres interventions soient généralement considérés comme sûrs, ils peuvent comporter des risques. Ceci est particulièrement vrai chez les personnes fragilisées dont le système immunitaire est affaibli ou avec des problèmes de santé sous-jacents. La présence de pathogènes opportunistes ou de facteurs de virulence, ainsi que la propagation de gènes responsables de la résistance dans les populations microbiennes intestinales, constituent des préoccupations en matière de sécurité de la stratégie probiotique (323). De plus, des effets secondaires, tels que les douleurs abdominales, la fièvre légère, la diarrhée, les flatulences, l'épuisement et la fatigue, ont été relevés lors de transplantation de microbiote fécal (323).

Bien que largement utilisés sans induire d'effets nocifs, les micro-organismes utilisés comme probiotiques pourraient stimuler le système immunitaire, provoquer des infections systémiques, perturber le métabolisme et participer au transfert horizontal de gènes (324). Cependant, ce risque semble mesuré même dans un contexte d'immunodépression. Une analyse de 57 études cliniques (326) n'a trouvé aucun problème majeur de sécurité dans l'administration de probiotiques chez les adultes immunodéprimés. Étaient considérés immunodéprimés les sujets séropositifs pour le VIH, ayant subi une intervention chirurgicale ou souffrant d'une maladie organique ou auto-immune.

Les effets indésirables graves n'étaient pas liés aux produits probiotiques ou symbiotiques et les produits de l'étude ont été bien tolérés. En fait, les effets indésirables étaient moins fréquents dans le groupe recevant des probiotiques par rapport au groupe témoin.

Il faut noter que la qualité des études était variable et les résultats ne sont pas nécessairement généralisables à tous les patients immunodéprimés. En effet, les défauts dans la déclaration et la classification des effets indésirables limite la généralisation des conclusions. Ces conclusions sont d'autant difficiles à tirer que les probiotiques utilisés, les régimes d'administration ou les populations étudiées varient (326).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer la sécurité et l'efficacité des probiotiques et symbiotiques, en particulier dans les populations fragilisées. La standardisation de la déclaration des effets indésirables dans les études sur les probiotiques est essentielle pour améliorer la fiabilité des données et renforcer le profil de sécurité de ces produits. L'utilisation de critères communs, tels que ceux définis par la "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) (327), permettrait une meilleure comparabilité des résultats entre les études.

iii. Effets à long terme et inconnus

Les effets à long terme de la modulation du microbiote ne sont pas encore entièrement compris. Il est important d'évaluer la durabilité et la stabilité des modifications du microbiote induites

par les interventions et de surveiller toutes conséquences potentielles à long terme, notamment les effets sur la fonction immunitaire, la santé métabolique et la susceptibilité à d'autres pathologies.

Une évaluation des potentiels risques-bénéfices de chaque stratégie impliquant une modulation du microbiote intestinal dans le cadre d'essais à long terme et avec un échantillon important devrait être incluse dans les études afin d'obtenir des résultats fiables et complets (323).

iv. Perturbation de l'équilibre écologique

La modulation du microbiote intestinal peut perturber l'équilibre écologique au sein de la communauté microbienne. Les interventions ciblant des taxons ou métabolites microbiens spécifiques peuvent perturber les délicates interactions entre différents micro-organismes, entraînant potentiellement des conséquences inattendues. La colonisation de souches qui n'ont pas évolué avec un hôte donné peut entraîner un déséquilibre hologénomique et entraîner des effets négatifs sur la santé sous la forme de prédispositions à certaines pathologies. Par exemple, la présence d'une souche spécifique d' *Helicobacter pylori* chez un hôte qui n'a pas coévolué avec ce micro-organisme était associée à un risque accru de cancer gastrique (317).

v. Développement de la résistance microbienne

L'utilisation inappropriée ou excessive d'interventions antimicrobiennes, telles que les antibiotiques, peut contribuer au développement d'une résistance microbienne. La perturbation de l'équilibre microbien par l'utilisation répétée ou inutile d'antibiotiques peut conduire à la prolifération de souches résistantes aux antibiotiques, posant ainsi une menace à la fois pour la santé individuelle et publique. Une utilisation prudente des antimicrobiens et des interventions ciblées dans le cadre de la modulation de la composition du microbiote intestinal sont importantes pour atténuer le risque de résistance microbienne.

vi. Considérations éthiques

Des considérations éthiques doivent être prises en compte lors de la modulation du microbiote. Le consentement éclairé, la protection de la vie privée, l'accès équitable aux interventions et les pratiques de recherche responsables sont des aspects importants à aborder. Garantir la transparence, promouvoir l'autonomie des patients et prendre en compte les implications sociétales plus larges de la modulation du microbiote sont essentiels à la prise de décision éthique.

VIII) Conclusion

Le microbiote intestinal joue un rôle central dans la santé humaine. Son implication dans le développement des allergies est loin d'être négligeable. En effet, face à l'augmentation croissante des allergies, les chercheurs ont découvert que le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans la modulation de la réponse allergique.

Des études ont révélé que le microbiote des personnes souffrant d'allergies présente des caractéristiques spécifiques, distinctes de celui des personnes non allergiques. Cette dysbiose, ou déséquilibre du microbiote, pourrait expliquer la susceptibilité accrue aux allergies chez certains individus. C'est pourquoi la restauration de l'équilibre du microbiote intestinal apparaît

comme une stratégie prometteuse pour prévenir et traiter les allergies. L'utilisation d'antibiotiques, de probiotiques et de prébiotiques a montré des résultats encourageants dans ce sens.

L'accumulation de connaissances dans ce domaine ouvre des perspectives prometteuses pour le traitement et la prévention des allergies, notamment en matière de médecine personnalisée qui prend tout son sens dans ce contexte. En effet, on pourrait envisager des interventions ciblées sur le microbiote intestinal, en fonction du profil allergique de chaque individu.

Enfin, en consommant des aliments riches en fibres, nous nourrissons et stimulons les bactéries bénéfiques de notre microbiote intestinal. Cet acte simple entraîne des répercussions positives sur plusieurs aspects de notre santé comme l'équilibre du microbiote intestinal et immunitaire, mais aussi à la prévention de l'inflammation et à l'hyperperméabilité de la muqueuse intestinale.

Mener des études d'intervention bien conçues, en particulier des essais contrôlés randomisés, sont essentiels pour évaluer l'efficacité, la sécurité et les effets à long terme des interventions modulatrices du microbiote dans la gestion des allergies. En effet, face aux études contradictoires sur ce sujet, il est nécessaire de prendre en considération le besoin de standardiser les critères d'évaluations dans les tests cliniques en vue d'objectiver l'efficacité de ces solutions thérapeutiques prometteuses. L'optimisation des protocoles d'intervention, des dosages et des méthodes d'administration en fonction des caractéristiques individuelles contribuera à maximiser les résultats du traitement.

Le microbiote représente un aspect important de la santé humaine que nous commençons seulement à comprendre. Par conséquent, il reste beaucoup de travail à faire pour exploiter la valeur thérapeutique de ces symbiotes microbiens.

Il faut souligner l'importance de méthodologies robustes et d'approches interdisciplinaires pour faire progresser notre compréhension de l'axe microbiote intestinal-allergie.

En conclusion, le lien entre le microbiote intestinal et les pathologies allergiques est un domaine de recherche en plein essor, avec des implications majeures pour la santé humaine. La compréhension de ce lien permettra de développer de nouvelles approches préventives et thérapeutiques pour lutter contre les allergies, en s'adaptant aux caractéristiques individuelles de chaque patient.

Plus tard, le pharmacien, par son rôle central dans la délivrance de médicaments et de conseils, pourra jouer un rôle crucial dans ce domaine grâce aux probiotiques et à d'autres interventions ciblant le microbiote intestinal.

Références bibliographiques

1. Inserm [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Dermatite atopique (eczéma atopique) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>
2. Braun C, Eigenmann P. Prise en charge des allergies alimentaires de l'enfant. *Rev Med Suisse*. 13 févr 2019;638:398-401.
3. Hibbert RG, Teriete P, Grundy GJ, Beavil RL, Reljić R, Holers VM, et al. The structure of human CD23 and its interactions with IgE and CD21. *J Exp Med*. 19 sept 2005;202(6):751-60.
4. Irani AM, Bradford TR, Kepley CL, Schechter NM, Schwartz LB. Detection of MCT and MCTC types of human mast cells by immunohistochemistry using new monoclonal anti-tryptase and anti-chymase antibodies. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. oct 1989;37(10):1509-15.
5. Algermissen B, Bauer F, Schadendorf D, Kropp JD, Czarnetzki BM. Analysis of mast cell subpopulations (MCT, MCTC) in cutaneous inflammation using novel enzyme-histochemical staining techniques. *Exp Dermatol*. déc 1994;3(6):290-7.
6. Nouri-Aria KT, Durham SR. Basophils in human allergen-induced late-phase responses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 mars 2004;44(2):138-43.
7. Dombrowicz D, Capron M. Eosinophils, allergy and parasites. *Curr Opin Immunol*. 1 déc 2001;13(6):716-20.
8. Jr NFA, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al. *Middleton's Allergy E-Book: Principles and Practice*. Elsevier Health Sciences; 2013. 1898 p.
9. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Semin Hematol*. avr 2012;49(2):149-59.
10. De Monchy JG, Kauffman HF, Venge P, Koëter GH, Jansen HM, Sluiter HJ, et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis*. mars 1985;131(3):373-6.
11. Pin I, Freitag AP, O'Byrne PM, Girgis-Gabardo A, Watson RM, Dolovich J, et al. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis*. juin 1992;145(6):1265-9.
12. Melgert BN, Hacken NH ten, Rutgers B, Timens W, Postma DS, Hylkema MN. More alternative activation of macrophages in lungs of asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1 mars 2011;127(3):831-3.
13. Benayoun L, Pretolani M. Le remodelage bronchique dans l'asthme : mécanismes et enjeux thérapeutiques. *médecine/sciences*. mars 2003;19(3):319-26.

14. Baraldo S, Lokar Oliani K, Turato G, Zuin R, Saetta M. The Role of Lymphocytes in the Pathogenesis of Asthma and COPD. *Curr Med Chem*. 2007;14(21):2250-6.
15. Physiologie de l'hypersensibilité de type I [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/immu/im_al_ph.html
16. Janeway CA, Murphy K. *Immunobiologie de Janeway*. De Boeck Supérieur; 2018. 922 p.
17. Universalis E. *Encyclopædia Universalis*. [cité 20 mars 2024]. IMMUNOPATHIES : Syndromes pathologiques dus aux complexes immuns. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/immunopathies/3-syndromes-pathologiques-dus-aux-complexes-immuns/>
18. Pawankar R. It's time for an evolution. *Asia Pac Allergy*. 28 janv 2021;11(1):e11.
19. Institut Pasteur [Internet]. 2018 [cité 20 mars 2024]. Tackling allergies. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/en/home/research-journal/reports/tackling-allergies>
20. Inserm [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Allergies · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/allergies/>
21. Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. Un tiers des adultes ont une rhinite allergique en France (enquête INSTANT). *Presse Médicale*. 1 sept 2009;38(9):1220-9.
22. Masson E. EM-Consulte. [cité 20 mars 2024]. Coûts de l'asthme en France : modélisation médico-économique par un modèle de Markov. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/144444/resume/couts-de-l-asthme-en-france-modelisation-medico-e>
23. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. 22 mars 2013;13(1):15.
24. Patel MM, Miller RL. Air pollution and childhood asthma: recent advances and future directions. *Curr Opin Pediatr*. avr 2009;21(2):235-42.
25. Jerrett M, Burnett RT, Pope CA, Ito K, Thurston G, Krewski D, et al. Long-Term Ozone Exposure and Mortality. *N Engl J Med*. 12 mars 2009;360(11):1085-95.
26. Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2009;123(4):774-782.e5.
27. von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2009;123(1):3-11; quiz 12-3.
28. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 18 nov 1989;299(6710):1259-60.
29. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E, et al. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in

- children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2009;124(5):982-9.
30. Ziska LH, Gebhard DE, Frenz DA, Faulkner S, Singer BD, Straka JG. Cities as harbingers of climate change: common ragweed, urbanization, and public health. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2003;111(2):290-5.
 31. Visez N. L'augmentation de la concentration atmosphérique en dioxyde de carbone pourrait modifier le pouvoir allergisant du pollen. *Anses - Bulletin de veille scientifique* n° 27. nov 2014;
 32. Inserm [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Rhinite allergique · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/rhinite-allergique/>
 33. Brown SJ, McLean WHI. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol.* mars 2009;129(3):543-52.
 34. Boralevi F, Léauté-Labrèze C. Urticaire de l'enfant. *Rev Francaise Allergol* 2009. 2020;60(6):476-83.
 35. Comte D, Petitpierre S, Bart PA, Leimgruber A, Spertini F. Allergie aux venins d'hyménoptères : nouveautés diagnostiques et prise en charge. *Rev Med Suisse.* 20 avr 2011;291(15):844-9.
 36. Nobile L, Nicolas JF, Olivier S, Coster A, Herman A, Baeck M. Hypersensibilité aux médicaments. *Louvain Méd.* 2018;137:66.
 37. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *médecine/sciences.* 1 mars 2003;19(3):327-36.
 38. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [Internet]. *bioRxiv*; 2016 [cité 20 mars 2024]. p. 036103. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/036103v1>
 39. Guarner F, Sanders ME. Probiotiques et prébiotiques. *World Gastroenterol Organ Glob* [Internet]. févr 2017; Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-french>
 40. Inserm [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
 41. Fan P, Li L, Rezaei A, Eslamfam S, Che D, Ma X. Metabolites of Dietary Protein and Peptides by Intestinal Microbes and their Impacts on Gut. *Curr Protein Pept Sci.* 2015;16(7):646-54.
 42. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 janv 2008;27(2):104-19.

43. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(6):418-23.
44. Tsukamoto Y, Ichise H, Kakuda H, Yamaguchi M. Intake of fermented soybean (natto) increases circulating vitamin K2 (menaquinone-7) and γ -carboxylated osteocalcin concentration in normal individuals. *J Bone Miner Metab*. 1 juin 2000;18(4):216-22.
45. Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res*. 1991;6(11):1211-6.
46. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppet M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis—from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int*. 1 mars 2007;18(3):251-9.
47. Doyon M. L'accélération de la rigidité vasculaire associée au diabète de type 1 : implication de la protéine Gla de la matrice. 27 févr 2015 [cité 20 mars 2024]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/12802>
48. Wu L, Tang Z, Chen H, Ren Z, Ding Q, Liang K, et al. Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health. *Anim Nutr Zhongguo Xu Mu Shou Yi Xue Hui*. mars 2021;7(1):11-6.
49. Lin R, Liu W, Piao M, Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids*. déc 2017;49(12):2083-90.
50. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):961-7.
51. FHPMCO. Quel rôle le microbiote intestinal joue-t-il au sein de l'organisme ? [Internet]. FHP-MCO. 2022 [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.fhpmco.fr/2022/04/07/quel-role-le-microbiote-intestinal-joue-t-il-au-sein-de-lorganisme/>
52. Wetzel D, McBride SM. The Impact of pH on Clostridioides difficile Sporulation and Physiology. *Appl Environ Microbiol*. 3 févr 2020;86(4):e02706-19.
53. Schroeder BO. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep*. févr 2019;7(1):3-12.
54. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 23 mai 2017;8:598.
55. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *J Neurosci*. 12 nov 2014;34(46):15490-6.
56. Folks DG. The interface of psychiatry and irritable bowel syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. juin 2004;6(3):210-5.
57. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across

- multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 juin 2010;107(26):11971-5.
58. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonisation in caesarean section birth. *Nature*. oct 2019;574(7776):117-21.
 59. Combellick JL, Shin H, Shin D, Cai Y, Hagan H, Lacher C, et al. Differences in the fecal microbiota of neonates born at home or in the hospital. *Sci Rep*. 23 oct 2018;8(1):15660.
 60. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. oct 2018;562(7728):583-8.
 61. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 6 nov 2014;159(4):789-99.
 62. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 29 avr 2016;352(6285):560-4.
 63. Kriss M, Hazleton KZ, Nusbacher NM, Martin CG, Lozupone CA. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol*. août 2018;44:34-40.
 64. Tao X, Huang W, Pan L, Sheng L, Qin Y, Chen L, et al. Optimizing ex vivo culture conditions to study human gut microbiome. *ISME Commun*. 25 avr 2023;3(1):1-10.
 65. Diene SM, Bertelli C, Pillonel T, Schrenzel J, Greub G. Génomique et métagénomique bactériennes : applications cliniques et importance médicale. *Rev Med Suisse*. 12 nov 2014;450:2155-61.
 66. Introduction à la métagénomique // Sacha Schutz // bioinformatique génétique médecine [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: <https://dridk.me/metagenomique.html>
 67. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. juin 2014;44(6):842-50.
 68. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 août 2007;104(34):13780-5.
 69. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. juill 2014;16(7):1024-33.
 70. Faith JJ, Ahern PP, Ridaura VK, Cheng J, Gordon JI. Identifying gut microbe-host phenotype relationships using combinatorial communities in gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 22 janv 2014;6(220):220ra11.

71. Chow J, Mazmanian SK. A pathobiont of the microbiota balances host colonization and intestinal inflammation. *Cell Host Microbe*. 22 avr 2010;7(4):265-76.
72. Pathobionte — acadpharm [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pathobionte>
73. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe*. 16 août 2007;2(2):119-29.
74. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. janv 2014;505(7484):559-63.
75. Johnson AJ, Vangay P, Al-Ghalith GA, Hillmann BM, Ward TL, Shields-Cutler RR, et al. Daily Sampling Reveals Personalized Diet-Microbiome Associations in Humans. *Cell Host Microbe*. 12 juin 2019;25(6):789-802.e5.
76. Thompson AL, Monteagudo-Mera A, Cadenas MB, Lampl ML, Azcarate-Peril MA. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:3.
77. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ Can Med Assoc J*. 19 mars 2013;185(5):385-94.
78. Ray K. Filling up on fibre for a healthy gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. févr 2018;15(2):67-67.
79. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ*. 13 juin 2018;361:k2139.
80. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Crit Care Clin*. avr 2016;32(2):203-12.
81. Ramnani P, Chitarrari R, Tuohy K, Grant J, Hotchkiss S, Philp K, et al. In vitro fermentation and prebiotic potential of novel low molecular weight polysaccharides derived from agar and alginate seaweeds. *Anaerobe*. févr 2012;18(1):1-6.
82. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS One*. 24 mars 2010;5(3):e9836.
83. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-61.
84. Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, Radens CM, Williams BL, Lamoussé-Smith ESN. Maternal Antibiotic Treatment Impacts Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Antiviral Immunity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 mai 2016;196(9):3768-79.

85. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mai 2016;123(6):983-93.
86. Schanche M, Avershina E, Dotterud C, Øien T, Storrø O, Johnsen R, et al. High-Resolution Analyses of Overlap in the Microbiota Between Mothers and Their Children. *Curr Microbiol.* août 2015;71(2):283-90.
87. Maynard C, Weinkove D. The Gut Microbiota and Ageing. *Subcell Biochem.* 2018;90:351-71.
88. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* déc 2020;113(12):2019-40.
89. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2013;187(10):1067-75.
90. Biedermann L, Brülisauer K, Zeitz J, Frei P, Scharl M, Vavricka SR, et al. Smoking Cessation Alters Intestinal Microbiota: Insights from Quantitative Investigations on Human Fecal Samples Using FISH. *Inflamm Bowel Dis.* 1 sept 2014;20(9):1496-501.
91. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res Curr Rev.* 2015;37(2):223-36.
92. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1 mai 2012;302(9):G966-978.
93. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* déc 2014;63(12):1913-20.
94. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc.* avr 2018;50(4):747-57.
95. Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome.* 8 août 2016;4(1):42.
96. Rosa EF, Silva AC, Ihara SSM, Mora OA, Aboulafia J, Nouailhetas VLA. Habitual exercise program protects murine intestinal, skeletal, and cardiac muscles against aging. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 2005;99(4):1569-75.
97. Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives. *Trends Immunol.* sept 2017;38(9):633-47.
98. Davenport ER. Elucidating the role of the host genome in shaping microbiome composition. *Gut Microbes.* 2016;7(2):178-84.

99. Erwin G, Zoetendal ADLA. The Host Genotype Affects the Bacterial Community in the Human Gastrointestinal Tract. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 1 janv 2001 [cité 21 mars 2024]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/089106001750462669>
100. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol*. mars 2016;16(3):135-48.
101. Mörbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM, von Burg N, Riis LB, Spencer J, et al. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunol*. juill 2021;14(4):793-802.
102. Cornes JS. Number, size, and distribution of Peyer's patches in the human small intestine: Part I The development of Peyer's patches. *Gut*. juin 1965;6(3):225-9.
103. Kolopp-Sarda MN. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. *Rev Francoph Lab*. 1 juill 2016;2016(484):39-47.
104. Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:647-75.
105. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol*. juin 2008;8(6):411-20.
106. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. mai 2014;142(1):24-31.
107. Eberl G, Lochner M. The development of intestinal lymphoid tissues at the interface of self and microbiota. *Mucosal Immunol*. nov 2009;2(6):478-85.
108. Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LMJ. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients*. 9 mars 2021;13(3):886.
109. Toor D, Wasson MK, Kumar P, Karthikeyan G, Kaushik NK, Goel C, et al. Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases. *Int J Mol Sci*. 16 mai 2019;20(10):2432.
110. Cox JR, Cruickshank SM, Saunders AE. Maintenance of Barrier Tissue Integrity by Unconventional Lymphocytes. *Front Immunol*. 2021;12:670471.
111. Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The Role of Toll-Like Receptor 4 in Infectious and Noninfectious Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6978936.
112. d'Hennezel E, Abubucker S, Murphy LO, Cullen TW. Total Lipopolysaccharide from the Human Gut Microbiome Silences Toll-Like Receptor Signaling. *mSystems*. 2017;2(6):e00046-17.
113. Telesford KM, Yan W, Ochoa-Reparaz J, Pant A, Kircher C, Christy MA, et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39(+)Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut Microbes*. 4 juill 2015;6(4):234-42.

114. Kozakova H, Schwarzer M, Tuckova L, Srutkova D, Czarnowska E, Rosiak I, et al. Colonization of germ-free mice with a mixture of three lactobacillus strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization. *Cell Mol Immunol.* mars 2016;13(2):251-62.
115. Sakata T, von Engelhardt W. Stimulatory effect of short chain fatty acids on the epithelial cell proliferation in rat large intestine. *Comp Biochem Physiol A.* 1983;74(2):459-62.
116. Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis M, Bouma J, Boehm G, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J.* 13 mai 2009;420(2):211-9.
117. Krishnan M, Singh AB, Smith JJ, Sharma A, Chen X, Eschrich S, et al. HDAC inhibitors regulate claudin-1 expression in colon cancer cells through modulation of mRNA stability. *Oncogene.* 14 janv 2010;29(2):305-12.
118. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* sept 2009;139(9):1619-25.
119. Heerdt BG, Houston MA, Augenlicht LH. Potentiation by specific short-chain fatty acids of differentiation and apoptosis in human colonic carcinoma cell lines. *Cancer Res.* 15 juin 1994;54(12):3288-93.
120. Hinnebusch BF, Meng S, Wu JT, Archer SY, Hodin RA. The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation. *J Nutr.* mai 2002;132(5):1012-7.
121. Kalina U, Koyama N, Hosoda T, Nuernberger H, Sato K, Hoelzer D, et al. Enhanced production of IL-18 in butyrate-treated intestinal epithelium by stimulation of the proximal promoter region. *Eur J Immunol.* sept 2002;32(9):2635-43.
122. Nilsson NE, Kotarsky K, Owman C, Olde B. Identification of a free fatty acid receptor, FFA2R, expressed on leukocytes and activated by short-chain fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 18 avr 2003;303(4):1047-52.
123. Vinolo MAR, Ferguson GJ, Kulkarni S, Damoulakis G, Anderson K, Bohlooly-Y M, et al. SCFAs induce mouse neutrophil chemotaxis through the GPR43 receptor. *PLoS One.* 2011;6(6):e21205.
124. Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael JY, Lannoy V, Decobecq ME, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem.* 11 juill 2003;278(28):25481-9.
125. Kim CH. Immune regulation by microbiome metabolites. *Immunology.* juin 2018;154(2):220-9.
126. Ohira H, Fujioka Y, Katagiri C, Mamoto R, Aoyama-Ishikawa M, Amako K, et al. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(5):425-42.

127. Goverse G, Molenaar R, Macia L, Tan J, Erkelens MN, Konijn T, et al. Diet-Derived Short Chain Fatty Acids Stimulate Intestinal Epithelial Cells To Induce Mucosal Tolerogenic Dendritic Cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 mars 2017;198(5):2172-81.
128. Chemouny JM, Gleeson PJ, Abbad L, Lauriero G, Boedec E, Le Roux K, et al. Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 juill 2019;34(7):1135-44.
129. Lode HM. Clinical impact of antibiotic-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2009;15(3):212-7.
130. Brandl K, Plitas G, Mihu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*. 9 oct 2008;455(7214):804-7.
131. Gradel KO, Dethlefsen C, Ejlersen T, Schønheyder HC, Nielsen H. Increased prescription rate of antibiotics prior to non-typhoid Salmonella infections: a one-year nested case-control study. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(8):635-41.
132. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. juill 2010;90(3):859-904.
133. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of Escherichia coli Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol*. mars 2007;9(3):804-16.
134. Mohan M, Chow CET, Ryan CN, Chan LS, Dufour J, Aye PP, et al. Dietary Gluten-Induced Gut Dysbiosis Is Accompanied by Selective Upregulation of microRNAs with Intestinal Tight Junction and Bacteria-Binding Motifs in Rhesus Macaque Model of Celiac Disease. *Nutrients*. 28 oct 2016;8(11):684.
135. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2011;128(3):646-652.e1-5.
136. West CE, Rydén P, Lundin D, Engstrand L, Tulic MK, Prescott SL. Gut microbiome and innate immune response patterns in IgE-associated eczema. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. sept 2015;45(9):1419-29.
137. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. mars 1999;29(3):342-6.
138. Böttcher MF, Nordin EK, Sandin A, Midtvedt T, Björkstén B. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and nonallergic infants. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. nov 2000;30(11):1590-6.

139. Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mai 2016;27(3):254-62.
140. Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, et al. Altered Fecal Microbiota Composition Associated with Food Allergy in Infants. *Appl Environ Microbiol*. 15 avr 2014;80(8):2546-54.
141. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2001;108(4):516-20.
142. Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal Barrier Permeability in Allergic Diseases. *Nutrients*. 30 avr 2022;14(9):1893.
143. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2 oct 2017;5(4):e1373208.
144. Tarbell JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med*. 2016;280(1):97-113.
145. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. nov 2009;9(11):799-809.
146. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. janv 2015;13(1):11-8.
147. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2014;133(2):291-307; quiz 308.
148. Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 2005;94(4):386-93.
149. Chichlowski M, De Lartigue G, German JB, Raybould HE, Mills DA. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. sept 2012;55(3):321-7.
150. Martín R, Laval L, Chain F, Miquel S, Natividad J, Cherbuy C, et al. Bifidobacterium animalis ssp. lactis CNCM-I2494 Restores Gut Barrier Permeability in Chronically Low-Grade Inflamed Mice. *Front Microbiol*. 6 mai 2016;7:608.
151. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(5):1463.
152. Les lymphocytes T régulateurs, garants d'une bonne mémoire immunitaire [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/breve/les-lymphocytes-t-regulateurs-garants-dune-bonne-memoire-immunitaire/>
153. Shevach EM. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*. mai 2009;30(5):636-45.

154. Lymphocyte T régulateur. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 21 mars 2024].
Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lymphocyte_T_r%C3%A9gulateur&oldid=212080912
155. Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, Campbell DJ, Ghosh S, Hori S, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol.* avr 2013;14(4):307-8.
156. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 août 1995;155(3):1151-64.
157. Alpan O. Oral tolerance and gut-oriented immune response to dietary proteins. *Curr Allergy Asthma Rep.* nov 2001;1(6):572-7.
158. Ostman S, Rask C, Wold AE, Hultkrantz S, Telemo E. Impaired regulatory T cell function in germ-free mice. *Eur J Immunol.* sept 2006;36(9):2336-46.
159. Hrcir T, Stepankova R, Kozakova H, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H. Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice. *BMC Immunol.* 6 nov 2008;9:65.
160. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 21 jan 2011;331(6015):337-41.
161. Min B, Thornton A, Caucheteux SM, Younes SA, Oh K, Hu-Li J, et al. Gut flora antigens are not important in the maintenance of regulatory T cell heterogeneity and homeostasis. *Eur J Immunol.* juill 2007;37(7):1916-23.
162. Conti HR, Gaffen SL. Host responses to *Candida albicans*: Th17 cells and mucosal candidiasis. *Microbes Infect.* juill 2010;12(7):518-27.
163. Newcomb DC, Boswell MG, Sherrill TP, Polosukhin VV, Boyd KL, Goleniewska K, et al. IL-17A Induces Signal Transducers and Activators of Transcription-6-Independent Airway Mucous Cell Metaplasia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* juin 2013;48(6):711-6.
164. Sendid B, Jouault T, Vitse A, Fradin C, Colombel JF, Poulain D. Glycannes pariétaux de levures et anticorps spécifiques - Biomarqueurs et outils d'analyse physiopathologique des candidoses et de la maladie de Crohn. *médecine/sciences.* 1 mai 2009;25(5):473-82.
165. Chesné J, Braza F, Magnan A. Th17, neutrophiles et hyperréactivité bronchique. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2013;53(3):104-7.
166. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity.* 16 oct 2009;31(4):677-89.
167. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 30 oct 2009;139(3):485-98.

168. Tao B, Ruan G, Wang D, Li Y, Wang Z, Yin G. Imbalance of Peripheral Th17 and Regulatory T Cells in Children with Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* juin 2015;14(3):273-9.
169. Zheng R, Wang F, Huang Y, Xiang Q, Dai H, Zhang W. Elevated Th17 cell frequencies and Th17/Treg ratio are associated with airway hyperresponsiveness in asthmatic children. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* juin 2021;58(6):707-16.
170. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 27 mai 2016;16(6):341-52.
171. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* oct 1987;28(10):1221-7.
172. Veldhoen M, Ferreira C. Influence of nutrient-derived metabolites on lymphocyte immunity. *Nat Med.* juill 2015;21(7):709-18.
173. Lopez CA, Kingsbury DD, Velazquez EM, Bäumlér AJ. Collateral Damage: Microbiota-Derived Metabolites and Immune Function in the Antibiotic Era. *Cell Host Microbe.* 13 août 2014;16(2):156-63.
174. Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol.* janv 2017;52(1):1-8.
175. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* déc 2018;7(4):198-206.
176. Jung TH, Han KS, Park JH, Hwang HJ. Butyrate modulates mucin secretion and bacterial adherence in LoVo cells via MAPK signaling. *PLoS ONE.* 14 juill 2022;17(7):e0269872.
177. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Hatanaka E, Hebeda CB, Farsky SHP, Curi R. Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1 sept 2009;117(9):331-8.
178. Vinolo MAR, Hatanaka E, Lambertucci RH, Newsholme P, Curi R. Effects of short chain fatty acids on effector mechanisms of neutrophils. *Cell Biochem Funct.* janv 2009;27(1):48-55.
179. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem.* sept 2011;22(9):849-55.
180. Liu L, Li L, Min J, Wang J, Wu H, Zeng Y, et al. Butyrate interferes with the differentiation and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Cell Immunol.* 2012;277(1-2):66-73.
181. Nastasi C, Candela M, Bonefeld CM, Geisler C, Hansen M, Krejsgaard T, et al. The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells. *Sci Rep.* 6 nov 2015;5(1):16148.

182. Gurav A, Sivaprakasam S, Bhutia YD, Boettger T, Singh N, Ganapathy V. Slc5a8, a Na⁺-coupled high-affinity transporter for short-chain fatty acids, is a conditional tumour suppressor in colon that protects against colitis and colon cancer under low-fibre dietary conditions. *Biochem J*. 15 juill 2015;469(2):267-78.
183. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. févr 2014;20(2):159-66.
184. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 févr 2014;111(6):2247-52.
185. Ishikawa T, Nanjo F. Dietary cycloinulooligosaccharides enhance intestinal immunoglobulin A production in mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 23 mars 2009;73(3):677-82.
186. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2016;137(3):852-60.
187. Goldberg MR, Mor H, Magid Neriya D, Magzal F, Muller E, Appel MY, et al. Microbial signature in IgE-mediated food allergies. *Genome Med*. 27 oct 2020;12(1):92.
188. Récepteurs Toll-Like (TLR) Clinisciences [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/lire/recepteurs-toll-like-tlr-1179.html>
189. Botos I, Segal DM, Davies DR. The Structural Biology of Toll-like Receptors. *Structure*. 13 avr 2011;19(4):447-59.
190. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991-1045.
191. Yu S, Gao N. Compartmentalizing Intestinal Epithelial Cell Toll-like Receptors for Immune Surveillance. *Cell Mol Life Sci CMLS*. sept 2015;72(17):3343-53.
192. Gangloff SC, Guenounou M. Toll-like receptors and immune response in allergic disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. avr 2004;26(2):115-25.
193. Bashir MEH, Louie S, Shi HN, Nagler-Anderson C. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 juin 2004;172(11):6978-87.
194. Michels KR, Lukacs NW, Fonseca W. TLR Activation and Allergic Disease: Early Life Microbiome and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 26 sept 2018;18(11):61.
195. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, Blümer N, Yildirim AO, et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med*. 21 déc 2009;206(13):2869-77.

196. Saliganti V, Kapila R, Sharma R, Kapila S. Feeding probiotic *Lactobacillus rhamnosus* (MTCC 5897) fermented milk to suckling mothers alleviates ovalbumin-induced allergic sensitisation in mice offspring. *Br J Nutr.* 28 oct 2015;114(8):1168-79.
197. Berin MC, Zheng Y, Domaradzki M, Li XM, Sampson HA. Role of TLR4 in allergic sensitization to food proteins in mice. *Allergy.* janv 2006;61(1):64-71.
198. Hacini-Rachinel F, Gomez de Agüero M, Kanjarawi R, Moro-Sibilot L, Le Luduec JB, Macari C, et al. Intestinal dendritic cell licensing through Toll-like receptor 4 is required for oral tolerance in allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2018;141(1):163-70.
199. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. 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.
200. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2017;14(8):491-502.
201. Résumé des caractéristiques du produit - LACTULOSE BIOGARAN 10 g/15 ml, solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64405125&typedoc=R>
202. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology.* avr 1995;108(4):975-82.
203. van den Heuvel EG, Muys T, van Dokkum W, Schaafsma G. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr.* mars 1999;69(3):544-8.
204. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 7 août 2013;19(29):4718-25.
205. Williams CM, Jackson KG. Inulin and oligofructose: effects on lipid metabolism from human studies. *Br J Nutr.* mai 2002;87 Suppl 2:S261-264.
206. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut.* avr 1991;32(4):439-42.
207. Fuller R, Gibson GR. Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1997;222:28-31.
208. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol.* avr 1999;276(4):G941-950.
209. Les bactériocines: une alternative prometteuse pour le remplacement des antibiotiques en production avicole | CRDI - Centre de recherches pour le développement international

[Internet]. 2024 [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://idrc-crdi.ca/fr/projet/les-bacteriocines-une-alternative-prometteuse-pour-le-remplacement-des-antibiotiques-en>

210. Mishra C, Lambert J. Production of anti-microbial substances by probiotics. *Asia Pac J Clin Nutr.* mars 1996;5(1):20-4.
211. Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(7):938-56.
212. Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignot O, Aeschlimann JM. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol.* nov 1994;10(1):55-63.
213. Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM, Donnet-Hughes A. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci.* mars 1995;78(3):491-7.
214. Bai A, Ouyang Q. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Postgrad Med J.* juin 2006;82(968):376-82.
215. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* févr 2009;104(2):437-43.
216. Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* déc 1998;28(12):1474-9.
217. Vanderhoof JA, Young RJ. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* sept 1998;27(3):323-32.
218. Wilson KH, Perini F. Role of competition for nutrients in suppression of *Clostridium difficile* by the colonic microflora. *Infect Immun.* oct 1988;56(10):2610-4.
219. Brosseau C, Selle A, Palmer DJ, Prescott SL, Barbarot S, Bodinier M. Prebiotics: Mechanisms and Preventive Effects in Allergy. *Nutrients.* 8 août 2019;11(8):1841.
220. Veetil SK, Wong TY, Loo YS, Playdon MC, Lai NM, Giovannucci EL, et al. Role of Diet in Colorectal Cancer Incidence: Umbrella Review of Meta-analyses of Prospective Observational Studies. *JAMA Netw Open.* 1 févr 2021;4(2):e2037341.
221. Guo S, Li L, Xu B, Li M, Zeng Q, Xiao H, et al. A Simple and Novel Fecal Biomarker for Colorectal Cancer: Ratio of *Fusobacterium Nucleatum* to Probiotics Populations, Based on Their Antagonistic Effect. *Clin Chem.* sept 2018;64(9):1327-37.
222. Yousuf EI, Carvalho M, Dizzell SE, Kim S, Gunn E, Twiss J, et al. Persistence of Suspected Probiotic Organisms in Preterm Infant Gut Microbiota Weeks After Probiotic Supplementation in the NICU. *Front Microbiol.* 2020;11:574137.
223. Zhong H, Wang XG, Wang J, Chen YJ, Qin HL, Yang R. Impact of probiotics supplement on the gut microbiota in neonates with antibiotic exposure: an open-

- label single-center randomized parallel controlled study. *World J Pediatr WJP*. août 2021;17(4):385-93.
224. Wilson BC, Butler ÉM, Grigg CP, Derraik JGB, Chiavaroli V, Walker N, et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 27 juin 2021;69:103443.
225. Korpela K, Helve O, Kolho KL, Saisto T, Skogberg K, Dikareva E, et al. Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept Study. *Cell*. 15 oct 2020;183(2):324-334.e5.
226. Junca H, Pieper DH, Medina E. The emerging potential of microbiome transplantation on human health interventions. *Comput Struct Biotechnol J*. 19 janv 2022;20:615-27.
227. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. févr 2019;27(2):131-47.
228. Grier A, McDavid A, Wang B, Qiu X, Java J, Bandyopadhyay S, et al. Neonatal gut and respiratory microbiota: coordinated development through time and space. *Microbiome*. 26 oct 2018;6:193.
229. Huang R, Xing HY, Liu HJ, Chen ZF, Tang BB. Efficacy of probiotics in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Transl Pediatr*. déc 2021;10(12):3248-60.
230. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. oct 2008;3(5):563-78.
231. Kachrimanidou M, Malisiovas N. Clostridium difficile infection: a comprehensive review. *Crit Rev Microbiol*. août 2011;37(3):178-87.
232. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Infect Dis*. 1 févr 2008;197(3):435-8.
233. Lawley TD, Clare S, Walker AW, Goulding D, Stabler RA, Croucher N, et al. Antibiotic treatment of clostridium difficile carrier mice triggers a supershedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised hosts. *Infect Immun*. sept 2009;77(9):3661-9.
234. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. oct 2000;31(4):1012-7.
235. Pham M, Lemberg DA, Day AS. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust*. 3 mars 2008;188(5):304-8.
236. Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2012;130(6):1355-60.

237. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2012;9(10):565-76.
238. Drago L, Cioffi L, Giuliano M, Pane M, Amoroso A, Schiavetti I, et al. The Probiotics in Pediatric Asthma Management (PROPAM) Study in the Primary Care Setting: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial with *Ligilactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) and *Bifidobacterium breve* B632 (DSM 24706). *J Immunol Res.* 2022;2022:3837418.
239. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 janv 2018;154(1):37-43.
240. Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, González-Segura Alsina D, Villegas Iglesias V. Effect of synbiotic supplementation on children with atopic dermatitis: an observational prospective study. *Eur J Pediatr.* déc 2018;177(12):1851-8.
241. Centre de Transplantation fécale de l'AP-HP [Internet]. Hôpital Saint-Antoine AP-HP. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://saintantoine.aphp.fr/centre-de-transplantation-fecale-de-laphp/>
242. Imdad A, Pandit NG, Zaman M, Minkoff NZ, Tanner-Smith EE, Gomez-Duarte OG, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 avr 2023;4(4):CD012774.
243. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr.* sept 2008;138(9):1796S-1800S.
244. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* avr 2014;63(4):559-66.
245. Collado MC, Cernada M, Bäuerl C, Vento M, Pérez-Martínez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes.* 2012;3(4):352-65.
246. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 29 mai 2008;453(7195):620-5.
247. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 oct 2008;105(43):16731-6.
248. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 6 juill 2010;107(27):12204-9.

249. Ojo O, Feng QQ, Ojo OO, Wang XH. The Role of Dietary Fibre in Modulating Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 23 oct 2020;12(11):3239.
250. De Filippo C, Di Paola M, Ramazzotti M, Albanese D, Pieraccini G, Banci E, et al. Diet, Environments, and Gut Microbiota. A Preliminary Investigation in Children Living in Rural and Urban Burkina Faso and Italy. *Front Microbiol*. 2017;8:1979.
251. Zhang Y, Chen H, Lu M, Cai J, Lu B, Luo C, et al. Habitual Diet Pattern Associations with Gut Microbiome Diversity and Composition: Results from a Chinese Adult Cohort. *Nutrients*. 25 juin 2022;14(13):2639.
252. Chen J, Liang R hong, Liu W, Li T, Liu C mei, Wu S shuang, et al. Pectic-oligosaccharides prepared by dynamic high-pressure microfluidization and their in vitro fermentation properties. *Carbohydr Polym*. 2 janv 2013;91(1):175-82.
253. Mualikrishna G, Tharanathan RN. Characterization of pectic polysaccharides from pulse husks. *Food Chem*. 1 janv 1994;50(1):87-9.
254. Liang RH, Chen J, Liu W, Liu CM, Yu W, Yuan M, et al. Extraction, characterization and spontaneous gel-forming property of pectin from creeping fig (*Ficus pumila* Linn.) seeds. *Carbohydr Polym*. 4 janv 2012;87(1):76-83.
255. Sila D n., Van Buggenhout S, Duvetter T, Fraeye I, De Roeck A, Van Loey A, et al. Pectins in Processed Fruits and Vegetables: Part II—Structure–Function Relationships. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2009;8(2):86-104.
256. Vanitha T, Khan M, Vanitha T, Khan M. Role of Pectin in Food Processing and Food Packaging. In: *Pectins - Extraction, Purification, Characterization and Applications* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/65793>
257. Tian L, Bruggeman G, van den Berg M, Borewicz K, Scheurink AJW, Bruininx E, et al. Effects of pectin on fermentation characteristics, carbohydrate utilization, and microbial community composition in the gastrointestinal tract of weaning pigs. *Mol Nutr Food Res*. janv 2017;61(1).
258. Popov SV, Ovodov YS. Polypotency of the immunomodulatory effect of pectins. *Biochem Biokhimiia*. juill 2013;78(7):823-35.
259. Blanco-Pérez F, Steigerwald H, Schülke S, Vieths S, Toda M, Scheurer S. The Dietary Fiber Pectin: Health Benefits and Potential for the Treatment of Allergies by Modulation of Gut Microbiota. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(10):43.
260. Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet Lond Engl*. 30 déc 1972;2(7792):1408-12.
261. Cummings JH. Dietary fibre. *Gut*. janv 1973;14(1):69-81.
262. Flourie B, Vidon N, Florent CH, Bernier JJ. Effect of pectin on jejunal glucose absorption and unstirred layer thickness in normal man. *Gut*. sept 1984;25(9):936-41.

263. Schwartz SE, Levine RA, Singh A, Scheidecker JR, Track NS. Sustained pectin ingestion delays gastric emptying. *Gastroenterology*. oct 1982;83(4):812-7.
264. Moon JS, Shin SY, Choi HS, Joo W, Cho SK, Li L, et al. In vitro digestion and fermentation properties of linear sugar-beet arabinan and its oligosaccharides. *Carbohydr Polym*. 20 oct 2015;131:50-6.
265. Thakur BR, Singh RK, Handa AK. Chemistry and uses of pectin--a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. févr 1997;37(1):47-73.
266. Islamova ZhI, Ogai DK, Abramenko OI, Lim AL, Abduazimov BB, Malikova MKh, et al. Comparative Assessment of the Prebiotic Activity of Some Pectin Polysaccharides. *Pharm Chem J*. 1 juill 2017;51(4):288-91.
267. Shtriker MG, Hahn M, Taieb E, Nyska A, Moallem U, Tirosh O, et al. Fenugreek galactomannan and citrus pectin improve several parameters associated with glucose metabolism and modulate gut microbiota in mice. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. févr 2018;46:134-142.e3.
268. Chung WSF, Meijerink M, Zeuner B, Holck J, Louis P, Meyer AS, et al. Prebiotic potential of pectin and pectic oligosaccharides to promote anti-inflammatory commensal bacteria in the human colon. *FEMS Microbiol Ecol*. 1 nov 2017;93(11).
269. Salyers AA, Vercellotti JR, West SE, Wilkins TD. Fermentation of mucin and plant polysaccharides by strains of *Bacteroides* from the human colon. *Appl Environ Microbiol*. févr 1977;33(2):319-22.
270. Chung WSF, Walker AW, Louis P, Parkhill J, Vermeiren J, Bosscher D, et al. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biol*. 11 janv 2016;14:3.
271. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. juin 1995;125(6):1401-12.
272. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 27 janv 2011;469(7331):543-7.
273. Tochio T, Kadota Y, Tanaka T, Koga Y. 1-Kestose, the Smallest Fructooligosaccharide Component, Which Efficiently Stimulates *Faecalibacterium prausnitzii* as Well as Bifidobacteria in Humans. *Foods Basel Switz*. 1 sept 2018;7(9):140.
274. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE*. 5 févr 2010;5(2):e9085.
275. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obes Silver Spring Md*. janv 2010;18(1):190-5.

276. Anachad O, Taouil A, Taha W, Bennis F, Chegiani F. The Implication of Short-Chain Fatty Acids in Obesity and Diabetes. *Microbiol Insights*. 25 mars 2023;16:11786361231162720.
277. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 9 mars 2018;359(6380):1151-6.
278. Shi C, Li H, Qu X, Huang L, Kong C, Qin H, et al. High fat diet exacerbates intestinal barrier dysfunction and changes gut microbiota in intestinal-specific ACF7 knockout mice. *Biomed Pharmacother*. 1 févr 2019;110:537-45.
279. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol*. 2022;13:1025706.
280. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 9 avr 2018;33(4):570-80.
281. Papadopoulou PD, Tsigalou C, Valsamaki PN, Konstantinidis TG, Voidarou C, Bezirtzoglou E. The Emerging Role of the Gut Microbiome in Cardiovascular Disease: Current Knowledge and Perspectives. *Biomedicines*. 20 avr 2022;10(5):948.
282. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. sept 2013;54(9):2325-40.
283. Jung TH, Park JH, Jeon WM, Han KS. Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway. *Nutr Res Pract*. août 2015;9(4):343-9.
284. Zhao Y, Chen F, Wu W, Sun M, Bilotta AJ, Yao S, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. *Mucosal Immunol*. mai 2018;11(3):752-62.
285. Li M, van Esch BCAM, Henricks PAJ, Garssen J, Folkerts G. Time and Concentration Dependent Effects of Short Chain Fatty Acids on Lipopolysaccharide- or Tumor Necrosis Factor α -Induced Endothelial Activation. *Front Pharmacol*. 2018;9:233.
286. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 15 juill 2018;831:52-9.
287. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol*. avr 2016;5(4):e73.
288. Lee KH, Song Y, Wu W, Yu K, Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy CMA*. 2020;18:5.
289. N H, H Y. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ [Internet]*. 16 août 2019 [cité 22 mars 2024];7. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440436/>

290. McBride DA, Dorn NC, Yao M, Johnson WT, Wang W, Bottini N, et al. Short-chain fatty acid-mediated epigenetic modulation of inflammatory T cells in vitro. *Drug Deliv Transl Res.* juill 2023;13(7):1912-24.
291. Pascale N, Gu F, Larsen N, Jespersen L, Respondek F. The Potential of Pectins to Modulate the Human Gut Microbiota Evaluated by In Vitro Fermentation: A Systematic Review. *Nutrients.* 2 sept 2022;14(17):3629.
292. Wannemuehler MJ, Kiyono H, Babb JL, Michalek SM, McGhee JR. Lipopolysaccharide (LPS) regulation of the immune response: LPS converts germfree mice to sensitivity to oral tolerance induction. *J Immunol Baltim Md 1950.* sept 1982;129(3):959-65.
293. Osborn DA, Sinn JKH. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 mars 2013;(3):CD006474.
294. Lagier JC, Hugon P, Khelafia S, Fournier PE, La Scola B, Raoult D. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clin Microbiol Rev.* janv 2015;28(1):237-64.
295. Microbiome Profiling by Sequencing: Definitions and Technologies - CD Genomics [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cd-genomics.com/microbioseq/microbiome-profiling-by-sequencing-definitions-and-technologies.html>
296. Séquençage nouvelle génération (NGS) Clinisciences [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sequencage-nouvelle-generation-3452.html>
297. Quince C, Walker AW, Simpson JT, Loman NJ, Segata N. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat Biotechnol.* 12 sept 2017;35(9):833-44.
298. Bashiardes S, Zilberman-Schapira G, Elinav E. Use of Metatranscriptomics in Microbiome Research. *Bioinforma Biol Insights.* 2016;10:19-25.
299. Eberwine J, Sul JY, Bartfai T, Kim J. The promise of single-cell sequencing. *Nat Methods.* janv 2014;11(1):25-7.
300. Lagier JC, Raoult D. Culturomics : une méthode d'étude du microbiote humain. *médecine/sciences.* 1 nov 2016;32(11):923-5.
301. Hirata S ichiro, Kunisawa J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergol Int.* 1 oct 2017;66(4):523-8.
302. Jing Y, Yuan Y, Monson M, Wang P, Mu F, Zhang Q, et al. Multi-Omics Association Reveals the Effects of Intestinal Microbiome–Host Interactions on Fat Deposition in Broilers. *Front Microbiol.* 17 févr 2022;12:815538.
303. Han P, Li LS, Wang ZX, Xi L, Yu H, Cong L, et al. Multi-Omics Analysis Provides Insight into the Possible Molecular Mechanism of Hay Fever Based on Gut Microbiota. *Engineering.* 1 août 2022;15:115-25.

304. Gurry T, HST Microbiome Consortium*, Gibbons SM, Nguyen LTT, Kearney SM, Ananthakrishnan A, et al. Predictability and persistence of prebiotic dietary supplementation in a healthy human cohort. *Sci Rep.* 23 août 2018;8(1):12699.
305. Gurry T, Nguyen LTT, Yu X, Alm EJ. Functional heterogeneity in the fermentation capabilities of the healthy human gut microbiota. *PloS One.* 2021;16(7):e0254004.
306. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* juill 2015;149(1):102-109.e6.
307. Li SS, Zhu A, Benes V, Costea PI, Hercog R, Hildebrand F, et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. *Science.* 29 avr 2016;352(6285):586-9.
308. Stecher B, Chaffron S, Käppeli R, Hapfelmeier S, Friedrich S, Weber TC, et al. Like will to like: abundances of closely related species can predict susceptibility to intestinal colonization by pathogenic and commensal bacteria. *PLoS Pathog.* janv 2010;6(1):e1000711.
309. Manichanh C, Reeder J, Gibert P, Varela E, Llopis M, Antolin M, et al. Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake. *Genome Res.* oct 2010;20(10):1411-9.
310. el N, Kassam Z, Piceno Y, Ablaza AJ, Zydek M, Elliott R, et al. Does Rifaximin Prior to Fecal Microbiota Transplantation Improve Clinical Outcomes Compared to Microbiome Restoration Alone in Ulcerative Colitis? a Cohort Study Evaluating the Impact of Non-Absorbable Antibiotic Pretreatment. *Gastroenterology.* 1 avr 2017;152:S1008-9.
311. Oliphant K, Cochrane K, Schroeter K, Daigneault MC, Yen S, Verdu EF, et al. Effects of Antibiotic Pretreatment of an Ulcerative Colitis-Derived Fecal Microbial Community on the Integration of Therapeutic Bacteria In Vitro. *mSystems.* 28 janv 2020;5(1):e00404-19.
312. Tropini C, Moss EL, Merrill BD, Ng KM, Higginbottom SK, Casavant EP, et al. Transient Osmotic Perturbation Causes Long-Term Alteration to the Gut Microbiota. *Cell.* 14 juin 2018;173(7):1742-1754.e17.
313. Foster KR, Bell T. Competition, not cooperation, dominates interactions among culturable microbial species. *Curr Biol CB.* 9 oct 2012;22(19):1845-50.
314. Hibbing ME, Fuqua C, Parsek MR, Peterson SB. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle. *Nat Rev Microbiol.* janv 2010;8(1):15-25.
315. Jain N. The Need for Personalized Approaches to Microbiome Modulation. *Front Public Health [Internet].* 29 avr 2020 [cité 22 mars 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2020.00144/full>
316. Boto L. Horizontal gene transfer in evolution: facts and challenges. *Proc Biol Sci.* 22 mars 2010;277(1683):819-27.

317. Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, Piazuolo MB, Mera R, Sobota RS, et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 janv 2014;111(4):1455-60.
318. Tyakht AV, Alexeev DG, Popenko AS, Kostryukova ES, Govorun VM. Rural and urban microbiota: To be or not to be? *Gut Microbes*. 2014;5(3):351-6.
319. Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, Wenzl H, Petritsch W, Halwachs B, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. janv 2018;47(1):67-77.
320. Zuo T, Wong SH, Lam K, Lui R, Cheung K, Tang W, et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*. avr 2018;67(4):634-43.
321. Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Kishimoto T, Kitazawa M, Kurokawa S, et al. Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestion*. 2017;96(1):29-38.
322. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. juill 2015;149(1):110-118.e4.
323. Wang Y, Li H. Gut microbiota modulation: a tool for the management of colorectal cancer. *J Transl Med*. 21 avr 2022;20(1):178.
324. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Are Probiotic Really Safe for Humans? *Pol J Microbiol*. 2018;67(3):251-8.
325. Trapecar M, Communal C, Velazquez J, Maass CA, Huang YJ, Schneider K, et al. Gut-Liver Physiomimetics Reveal Paradoxical Modulation of IBD-Related Inflammation by Short-Chain Fatty Acids. *Cell Syst*. 25 mars 2020;10(3):223-239.e9.
326. Van den Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, Morelli L, Cabana M, Claasen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? *Benef Microbes*. mars 2015;6(1):3-17.
327. NCI Term Browser [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://nciterms.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/vocabulary.jsf?dictionary=Common%20Terminology%20Criteria%20for%20Adverse%20Events>