



HAL
open science

Microbiote intestinal et développement de l'allergie alimentaire Microbiote et développement de l'asthme

F Amat, V Houdouin

► **To cite this version:**

F Amat, V Houdouin. Microbiote intestinal et développement de l'allergie alimentaire Microbiote et développement de l'asthme. Revue française d'allergologie, 2020. hal-03019423

HAL Id: hal-03019423

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03019423v1>

Submitted on 23 Nov 2020

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.

Microbiote intestinal et développement de l'allergie alimentaire

Microbiote et développement de l'asthme
Microbiota and asthma

F. Amat a, V. Houdouin b

a Service d'allergologie pédiatrique, hôpital Trousseau, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Inserm UMR_S1136, 26, avenue du Dr-Netter, 7012

b Service de pneumologie, allergologie et CRCM pédiatrique, faculté Paris Diderot, Inserm UMR S 976, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années dans la description la composition du microbiote intestinal. Les changements du microbiote sont très fortement liés à l'environnement et certaines de ces modifications semblent avoir un lien avec le développement de pathologies atopiques. Cependant, des lacunes importantes persistent et constituent des voies de recherche active à l'heure actuelle.

Mots-clés

microbiote intestinal ; allergie alimentaire ; théorie hygiéniste ; dysbiose

Introduction : qu'est-ce que le microbiote ?

Le terme « microbiote » désigne l'ensemble des microorganismes qui vivent sur ou en nous. L'intestin est le plus densément peuplé, même si d'autres organes tels que la peau ou les voies respiratoires sont également importants à considérer [1].

Les avancées récentes dans les technologies de séquençage génétique dites de nouvelle génération ont permis d'améliorer nos connaissances du microbiote. Alors que les méthodes habituelles de culture apprécient au mieux 0,001% du microbiote [2], ces nouvelles techniques ont permis d'identifier un répertoire bien plus large (bactéries, champignons, virus, parasites) que ce qui était connu jusqu'alors. Ainsi, certains suggèrent que l'être humain devrait dorénavant être considéré comme un « holobionte », c'est-à-dire un ensemble biomoléculaire associant l'hôte humain à un ensemble de microbes, le tout constituant une entité écologique unique [3].

De la théorie hygiéniste à la théorie de la dysbiose

La théorie hygiéniste

Cette théorie a émergé suite à deux études ayant montré une relation inverse entre la fréquence des pathologies allergiques et l'exposition aux microorganismes. La première, publiée en 1976, montrait une prévalence plus basse de l'asthme, de l'eczéma et de l'urticaire dans les familles métisses de la région nord du Saskatchewan au Canada, alors même que le portage d'Helminthes était plus élevé dans cette population [4] par rapport à la population blanche de cette même région. Une autre étude menée par la British National Child Development Study a montré que le risque de rhinite allergique et de dermatite atopique était inversement corrélé au nombre de frères et soeurs [5]. De ces deux études a émergé l'hypothèse qu'une exposition réduite aux pathogènes entraînait un risque plus élevé d'allergie. Cette hypothèse a largement été étayée depuis. A titre d'exemple, deux larges études menées en population générale en Europe, l'étude PARSIFAL et l'étude GABRIEL, ont montré que les enfants vivant à la ferme étaient exposés à un spectre plus large de microbes et que cette exposition avait un lien direct avec le risque moindre d'asthme et de rhinite allergique chez ces enfants [6]. Toutefois, tous les environnements fermiers ne sont pas protecteurs, comme l'ont démontré les études s'intéressant aux communautés Amish et Hutterites, chez qui la principale différence réside dans les pratiques de culture agricole, de style industriel chez les Hutterites, traditionnel chez les Amish. Or la prévalence de la sensibilisation allergénique est nettement moindre chez les Amish, exposés à des taux d'endotoxines beaucoup plus élevés et ayant une stimulation de leur système immunitaire par leur poussière de maison favorisant la tolérance [7]. De même l'étude de cohorte néonatale PASTURE menée dans des zones rurales d'Autriche, Allemagne, Suisse, France et Finlande a montré que l'exposition aux fourrages, au bétail et la consommation de lait non pasteurisé étaient associés à une diminution de l'atopie [8].

La théorie des « vieux amis » ou de la symbiose hôte-microbiote

Des études ont ensuite montré qu'au-delà de l'exposition aux pathogènes, l'équilibre entre l'hôte et certaines bactéries commensales était au moins aussi important. Des différences de colonisation bactérienne ont été montrées entre des enfants atopiques et non atopiques [9]. Ainsi a émergé l'hypothèse des « vieux amis », supputant que des agents microbiens associés au mode de vie rural voire ancestral, non pathogènes, procurait une protection contre les pathologies allergiques [10].

La théorie de la dysbiose et de la perte de la biodiversité

Enfin, a émergé l'hypothèse de la dysbiose et de la perte de la biodiversité du microbiote. Cette hypothèse consiste à décrire le microbiote par sa diversité plutôt qu'en étudiant telle ou telle souche bactérienne de façon indépendante. Un microbiote hautement varié tend à favoriser le développement de cytokines et de cellules T régulatrices protégeant de l'allergie [11]. Ainsi, la « théorie hygiéniste » a évolué vers une « hypothèse du microbiote », ou plutôt vers une « hypothèse de la dysbiose » [12].

Impact de la vie précoce sur le microbiote

L'hypothèse des « mille jours » considère que l'environnement de l'enfant de sa conception jusqu'à l'âge de 2 ans influence grandement le risque de survenue d'une maladie chronique [13]. Dans le contexte de l'atopie, la population complexe des micro-organismes résidant dans l'intestin humain semble être un facteur particulièrement important dès la vie précoce.

La période néonatale correspond à une phase majeure de changements, en particulier une phase de maturation du microbiote intestinal et l'établissement d'un système immunitaire fonctionnel et tolérant envers le soi [14]. La naissance expose le nouveau-né à un large éventail de microbes qui vont coloniser le tube digestif de façon dynamique, hautement instable et influençable. Durant la première année de vie, 10^{13} à 10^{14} microbes appartenant à 1000 espèces différentes vont coloniser le tractus intestinal [15]. Un dialogue entre le microbiote et le système immunitaire va s'établir, fortement lié à l'environnement, pour se stabiliser vers l'âge de 3 ans [16]. La naissance par césarienne et l'utilisation précoce d'antibiotiques sont des facteurs connus pour influencer le risque d'atopie [17]. Or, les antibiotiques par exemple affectent le microbiote intestinal, de façon transitoire ou permanente [18].

Influence de l'alimentation sur le microbiote intestinal

L'alimentation semble également jouer un rôle crucial. En effet, il est évident que les habitudes alimentaires varient d'une zone géographique à l'autre, notamment en terme d'apports en fruits et légumes, fibres, sucres simples et complexes, produits laitiers et sel. Ces variations vont sélectionner des populations microbiennes différentes produisant des métabolites différents [19]. Or, la composition et l'activité métabolique du microbiote intestinal semblent intimement liées au développement de la tolérance orale [20].

Ainsi, dans une étude comparant une cohorte italienne d'enfants vivant en zone urbaine et une cohorte d'enfants burkinabés vivant en zone rurale, De Filippo *et al* considèrent que les

différences de régime alimentaire sont un facteur essentiel influençant la composition du microbiote d'une cohorte à l'autre [21]. Dans cette étude, il existait une plus grande diversité du microbiote chez les enfants vivant de façon traditionnelle et en zone rurale, ce qui a été retrouvé ailleurs depuis [22]. Il a aussi été montré que la composition du microbiote intestinal était réversible lors du retour d'un mode de vie urbain à un mode de vie ancestral [23]

Microbiote et allergie alimentaire

Résultats des études sur modèles animaux

Plusieurs études ont montré chez des souris traitées par antibiotiques à large spectre et sensibilisées secondairement à l'arachide une augmentation de la sensibilisation allergénique à l'arachide et du taux de basophiles circulants après provocation orale à la cacahuète. Une recolonisation de leur tube digestif par un microbiote intestinal commensal après le traitement antibiotique et l'introduction de souches de *Clostridia* dans l'alimentation étaient associées à une réduction du phénotype allergique [24].

Un régime riche en fibre semble également promouvoir la diversité du microbiote intestinal chez la souris. La dégradation des fibres par fermentation au contact du microbiote intestinal entraîne la production d'acides gras à chaînes courtes qui interagissent avec le système immunitaire, en particulier en favorisant la production de cellules T régulatrices [25].

Enfin, il est démontré qu'un microbiote intestinal varié favorise l'induction de tolérance orale [26].

Résultats des études chez l'être humain

A ce jour, les études de qualité restent peu nombreuses. La plupart ne fournissent des données que sur la sensibilisation allergénique à défaut de données de test de provocation par voie orale.

- *Etudes épidémiologiques*

Trois études prospectives ont été réalisées en cohorte néonatale, en utilisant les données d'échantillon fécaux pendant la petite enfance et les données de sensibilisation allergénique plus tard dans la vie. Une étude multicentrique européenne (Suède, Angleterre et Italie) incluant 324 nourrissons a comparé les résultats de cultures d'échantillons fécaux recueillis dans la première année de vie et la sensibilisation aux trophallergènes à l'âge de 18 mois. Aucune relation n'a été établie, mais les techniques utilisées ne correspondaient pas aux techniques actuelles de séquençage de nouvelle génération [27]. L'étude néerlandaise

KOALA a retrouvé une relation modérée entre la présence plus importante de *Clostridium difficile* dans les selles à l'âge de 1 mois et la sensibilisation aux trophallergènes durant l'enfance, mais uniquement chez les enfants issus de familles atopiques [28]. L'étude la plus récente est issue de la cohorte CHILD (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development), avec étude des selles à 3 et 12 mois ; les résultats montrent que chaque quartile d'augmentation de la richesse du microbiote intestinal à 3 mois était associé à une diminution de 55% du risque de sensibilisation allergénique à 12 mois. Toutefois l'étude a été réalisée chez 38 enfants seulement, ce qui en limite l'interprétation [29]

- *Etudes transversales*

Deux études espagnoles ont été réalisées chez des enfants de 2 à 12 mois avec diagnostic d'allergie IgE-médiée au lait de vache (APLV) en comparaison avec des enfants sains du même âge. La première montrait, par des cultures bactériennes conventionnelles, que les enfants APLV avaient une abondance supérieure de colonies bactériennes et plus particulièrement d'anaérobies, et un taux moindre de levures [30]. La seconde montrait que l'abondance de *Clostridium coccoïdes* et d'*Atopobium* en particulier était plus importante chez les allergiques[31].

Deux études transversales utilisant le séquençage nouvelle génération ont été réalisées depuis. La première a montré que les enfants avec APLV avaient de façon significative un microbiote fécal plus varié que les sujets contrôles [32]. Une large étude transversale incluant 226 enfants américains APLV avec recueil des échantillons fécaux a montré une plus grande diversité du microbiote intestinal et une richesse supérieure en *Clostridia* et *Firmicutes* chez les enfants guéris de leur allergie à l'âge de 8 ans [33].

Enfin, une dernière étude cas-témoins incluant 45 enfants a montré une diversité moindre du microbiote chez les enfants sensibilisés aux trophallergènes entre 6 et 24 mois en comparaison aux sujets contrôles, sauf en ce qui concernait les souches de *Clostridia* [34]

- *Essais cliniques*

L'utilisation de probiotiques dans la prévention et le traitement de l'allergie a été étudiée dans quelques études. Deux études fournissent des arguments pour une facilitation de l'acquisition de la tolérance en cas de supplémentation en *L.rhamnosus* dans l'APLV et l'allergie à l'arachide [34,35]

En résumé, les études chez l'homme ne procurent pas pour le moment de niveau de preuve robuste car elles ne reposent pas sur des modèles solides et comportent de nombreux biais (recueil des selles au moment du diagnostic mais pas plus précocément dans les études transversales, pas de prise en compte des biais potentiels que sont le type d'alimentation, l'exposition aux antibiotiques, le mode de naissance, peu d'essais cliniques à ce jour, etc).

Conclusion

Notre compréhension du microbiote intestinal est en plein développement. Les premières études suggèrent qu'il a la capacité d'influencer le développement des maladies atopiques et offrent de nouvelles perspectives de compréhension de ces maladies. Cependant, les études chez les enfants varient considérablement dans leur conception et ne prennent pas en compte de nombreux biais potentiels. Grâce à une enquête approfondie utilisant les dernières possibilités d'analyse microbiologique, par le biais du séquençage nouvelle génération notamment, et une évaluation judicieuse des cofacteurs environnementaux, le rôle du microbiote intestinal pourra sans doute à l'avenir être mieux évalué et son rôle dans le développement des allergies alimentaires pleinement connu.

Références

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449(7164) :804-810.
2. Amann RI, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiol Rev.* 1995;59(1):143–69.
3. Bordenstein SR, Theis KR. Host biology in light of the microbiome : ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biol* 2015 ; 13(8) :e1002226
4. Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, Gerrard CD, Horne S. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy* 1976; 37(2): 91-100.
5. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710): 1259-60.
6. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med.* 2011;364(8):701.
7. Holbreich M, Genuneit J, Weber J, Braun-Fahrlander C, Waser M, von Mutius E. Amish children living in northern Indiana have a very low prevalence of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1671–1673.

8. Von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy., *Nat Rev Immunol* 2010; 10(12):861-68.
9. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 2010; 11(1): 31-46.
10. Rook GA, Brunet LR. Old friends for breakfast. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(7): 841-2.
11. Noverr MC, Huffnagle GB. The « microflora hypothesis » of allergic diseases ; *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35(12) : 1511-20
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 ; 8(4) :435-454.
13. Prescott SL, Logan AC. Transforming life : a broad view of the developmental origins of health and disease concept from an ecological justice perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2016 ; 13(11) :1075
14. Gollwitzer ES, Marsland BJ. Impact of early-life exposures on immune maturation and susceptibility to disease. *Trends Immunol* 2015 ;36(11) : 684-696
15. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nature Med.*2018;24:392.
16. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562(7728):583–588
17. Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T, Virtanen SM. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *Am J Epidemiol* 2010; 171(12): 1310-6.
18. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int.* 2017;66(4):515–522.
19. Zhang J, Guo Z, Xue Z, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J.* 2015;9(9):1979–90.
20. Marrs T, Sim K. Demystifying dysbiosis: can the gut microbiome promote oral tolerance over IgE-mediated food allergy? *Curr Pediatr Rev.* 2018. 14(3):156-163.
21. De Filippo C, Cavalieri D, Paola MD, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(33):14691–6.

22. Martínez I, Stegen JC, Maldonado-Gómez MX, et al. The gut microbiota of rural Papua New Guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep.* 2015;11(4):527–38.
23. David LA, Materna AC, Friedman J, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol.* 2014;15(7):R89.
24. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(36): 13145-50.
25. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504(7480): 446-50.
26. Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes longterm IgE levels. *Cell Host Microbe* 2013; 14(5): 559-70.
27. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(2): 343-50.
28. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(5): 948-55.
29. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(3): 632-43.
30. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, Edwards C, Gil A. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy--a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (2 Pt 2): e394-400.
31. Thompson-Chagoyan OC, Fallani M, Maldonado J, et al. Faecal microbiota and short-chain fatty acid levels in faeces from infants with cow's milk protein allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156(3): 325-32.
32. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 2016; 10(3): 742-50.
33. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4): 1122-30.

34. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1906–1913.
35. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):737–744.