



DEPARTEMENT DES SCIENCES ALIMENTAIRES

N°...../SNV/2020

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

M^{elle} Elomari Zineb

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES ALIMENTAIRES

Spécialité : NUTRITION ET PATHOLOGIE

THÈME

*Pouvoir de bactéries probiotiques dans la lutte contre
l'allergie alimentaire.*

Déposé le 23/08/2020

DEVANT LE JURY

Président	Mme. ZERROUKI K.	Maître de conférences B. Univ. Mosta.
Encadreur	Mme. ZIAR H.	Maître de conférences A. Univ. Mosta.
Examineur	Mme. KOUADRI BOUDJELTHIA N.	Maître assistante A. Univ. Mosta.

Année universitaire : 2019/2020.

Résumé

Bien que la prévalence des allergies alimentaires augmente, le niveau de soins médical pour ce type d'allergies n'est pas optimal. Les probiotiques réguleraient la réponse immunitaire allergique, mais les mécanismes sous-jacents ne sont pas entièrement compris. Dans cette étude, nous détaillons les nouvelles recherches qui ont pour but d'évaluer l'effet d'un mélange de probiotiques sur l'allergie alimentaire dans un modèle murin induit par l'ovalbumine (OVA) selon le travail de Ma *et al.* (2019). Les résultats trouvés dans cette récente étude ont montré que le traitement avec les probiotiques a atténué les symptômes allergiques induits par l'OVA chez la souris. L'analyse par cytométrie en flux a montré que l'administration orale de probiotiques induisait les cellules dendritiques, ce qui favorisait la différenciation des cellules T régulatrices. L'analyse de l'ARNr 16S a révélé que les probiotiques modulaient la composition du microbiote, notamment en augmentant la proportion des phyla *Deferribacteres* et *Verrucomicrobia* et des genres *Mucispirillum* et *Clostridium XIVa*, qui à leur tour, régulaient le système immunitaire. Ces résultats fournissent un aperçu moléculaire clair sur l'application d'un mélange de probiotiques pour atténuer les allergies alimentaires et même pour protéger l'homéostasie immunitaire intestinale.

Mots clés : Microbiote intestinal, Allergie alimentaire, Tolérance orale, Probiotiques, Cellules dendritiques

Abstract

Although the prevalence of food allergies is rising, the standard of care medical for these types of allergies is suboptimal. Probiotics have been reported to regulate the allergic immune response, but the underlying mechanisms are not fully understood. In this study, we detail in a new research which aims to evaluate the effect of a mixture of probiotics on food allergy in an ovalbumin (OVA)-induced murine model according to the work of **Ma et al. (2019)**. The results found in this recent study showed that the treatment with the probiotics attenuated OVA-induced allergic symptoms in mice. Flow cytometry analysis showed that oral administration of probiotics induced the dendritic cells, which promoted differentiation of regulatory T cells. 16S rRNA analysis revealed that the probiotics modulated the composition of microbiota, especially by increasing the proportion of the Deferribacteres and Verrucomicrobia phyla and the *Mucispirillum* and *Clostridium* XIVa genera, which in turn regulated the immune system. These findings provide a clear molecular insight into the application of a mixture of probiotics to alleviate food allergies and even to protect gut immune homeostasis.

Key Words : Gut microbiota, Food allergy, Oral tolerance, Probiotics, Dendritic cells

Dédicace

À mes chers parents : Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond et grand respect,

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitte jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Une spéciale dédicace à mes chères Sœurette Fatima et Nour Elhouda

À mes chers frères Mohamed et Azzedine

À mes chers grands parents, Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie

À mes chères tantes Halima, Bakhta, Amina, je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez apporté

À mes oncles, mes cousines et mes cousins

Une spéciale dédicace à mes chers cousins Iyad et Abdelghafour

À ma copine Rania

À mon encadreur Madame H. ZIAR pour sa compréhension et sa sagesse,

À tous les membres de ma famille.

À tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

À ma promotion de Master en nutrition et pathologie 2020.

À tout le monde ...

ZINEB.

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord **Dieu** le tout Puissant et le Miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, je tiens à remercier mon encadreur Mme **ZIAR.H**, Maître de conférences A (Univ. Mostaganem), pour la qualité de son encadrement, l'aide précieuse qu'elle m'a apportée, ses conseils éclairés et les remarques constructives tout au long de la préparation de ce mémoire.

Je remercie vivement Mme. **ZERROUKI K**, Maître de conférences B (Univ. Mostaganem), qui a accepté de présider ce jury.

Mes sincères remerciements à Mme. **KOUADRI BOUDJELTHIA N**, Maître d'assistante A (Univ. Mostaganem), d'avoir accepté d'examiner la qualité de ce travail.

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin pour mener à bien ce travail.

La liste des abréviations

AA : allergie alimentaire

OVA : ovalbumine

DC cellule dendritique

Treg : cellules T régulatrices du côlon

IACUC : Comité institutionnel de protection et d'utilisation des animaux

OVA-IgE : IgE spécifiques à l'OVA

OVA-IgG1 : IgG1 spécifiques à l'OVA

mMCP-1 : mouse mast cell protease 1

OVA-IgA : IgA spécifiques à l'OVA

PPs : Les plaques de Peyer

MLNs : ganglions lymphatiques mésentériques

OTU : operational taxonomic unit

RDA : Analyse de redondance

PCoA : analyse des coordonnées principales

LDA : analyse discriminante linéaire

LEfSe : taille de l'effet d'analyse discriminante linéaire

MFI : intensité de fluorescence moyenne

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MAMPs : Microbe-Associated Molecular Patterns

TLR : Toll-like receptors

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

HS : Hypersensibilité

PLV : protéines de lait de vache.

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

IL : interleukines

CD : cluster de différenciation

FcεRI : récepteur de haute affinité pour l'IgE

FcεRII : récepteur de basse affinité aux IgE

ECF-A : facteur chimiotactique éosinophile de l'anaphylaxie

PG : prostaglandines

LT : thromboxane, leucotriènes

PAF : facteur d'activation des plaquettes

H1, H2 : histamine

GALT ou Gut : Associated Lymphoid Tissue

PR : pathogenesis-related

AAAAI : American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

La liste des tableaux et des figures

• **La liste des tableaux :**

Tableau 1 : Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques (Bernier, 2010).....5

Tableau 2 : Classification des allergies alimentaires selon Gell et Coombs (Moneret-vautrin, 2006).....22

• **La liste des figures :**

Figure 1 : Photographie de microscopie électronique de *Lactobacillus salivarius* adhérant à des cellules Caco-2 (Quigley et Flourie, 2007).....4

Figure 2 : Les mécanismes d'action des probiotiques (Roberfroid, 2007).....10

Figure 3 : Mécanismes potentiellement responsables de l'effet des probiotiques sur l'immunité (Heyman, 2007).....13

Figure 4 : Classification des hypersensibilités alimentaires selon L'Académie Européenne de l'Allergie et de l'Immunologie Clinique (Mouton, 2007).....19

Figure 5 : Résumé des réactions alimentaires anormales, immunologique ou non (Mouton, 2007).20

Figure 6 : L'hypersensibilité dans l'allergie alimentaire (Witt-Deguillaume, 2008).....27

Figure 7 : Procédure expérimentale Ma *et al.* (2019).....46

Figure 8 : Le mélange de probiotiques a supprimé l'allergie alimentaire induite par l'OVA. Le sérum a été prélevé 1 à 2 h après la dernière épreuve d'antigène (Ma *et al.*, 2019).....51

Figure 9 : Le mélange de probiotiques a régulé l'expression des cytokines dans les surnageants de culture de splénocytes et a augmenté les niveaux d'IgA spécifiques à l'OVA dans les extraits fécaux (Ma *et al.*, 2019).....53

Figure 10 : Le mélange de probiotiques a induit une accumulation intestinale de CD103 + DC et a augmenté la proportion de Tregs dans les cellules T CD4+ in vivo (**Ma et al., 2019**).....55

Figure 11 : Le mélange de probiotiques a amélioré l'induction de Treg FoxP3 + fonctionnels induits par CD103 + DC in vitro. Des graphiques représentatifs de la cytométrie en flux (A) et la fréquence des Tregs FoxP3 + dans l'ensemble des cellules T CD4 + (B) des cellules co-cultivées dans différents groupes ont été mesurés (**Ma et al., 2019**).....57

Figure 12 : Le mélange de probiotiques a influencé la richesse et la diversité et a modifié la composition du microbiote intestinal. La richesse du microbiote intestinal a été déterminée par l'estimateur Chao1 (A) et la diversité alpha taxonomique a été évaluée par l'indice Simpson (B). Le regroupement du microbiote intestinal entre les différents groupes a été analysé. (C) Graphique PCoA basé sur la distance UniFrac non pondérée des échantillons fécaux de quatre groupes. (D) Distance UniFrac non pondérée entre chaque échantillon et tous les autres échantillons prélevés dans le même groupe (**Ma et al., 2019**).....59

Figure 13 : Taxons différenciellement abondants parmi les quatre groupes. Taxons différentiels parmi différents groupes identifiés par la taille de l'effet de l'analyse discriminante linéaire (LEfSe) (A) avec les valeurs de l'analyse discriminante linéaire (LDA) (B). Les abondances relatives des taxons enrichis en différents groupes au niveau du phylum identifiés par LEfSe ont été calculées (C) (**Ma et al., 2019**).....60

Figure 14 : Les abondances relatives de différents genres enrichis en différents groupes. (A) Genre Bacteroides, (B) genre Falsiporphyrromonas, (C) genre Clostridium XVIII, (D) genre Staphylococcus, (E) genre Vampirovibrio, (F) genre Acetatifactor, (G) genre Mucispirillum, et (H) genre Clostridium XIVa (**Ma et al., 2019**).....62

Figure 15 : Analyse de redondance d'échantillons de différents groupes. Analyse de redondance (RDA) de la relation entre les différents groupes (contrôle, OVA, LK, OVA + LK), variables environnementales (score anaphylactique et OVA-IgE) et identification de genres significatifs. Au moins 52,59% de la variabilité de leurs valeurs s'explique par les deux premiers axes (**Ma et al., 2019**).....63

Sommaire

Résumé	
Abstract	
Dédicace	
Remerciements	
La liste des abréviations	
La liste des tableaux et des figures	

Introduction	1
---------------------------	----------

CHAPITRE I : Les probiotiques.

I.1. Historique et définitions	3
I.2. La classification des probiotiques	5
I.3. La survie des probiotiques alimentaires en transit dans le tube digestif humain	6
I.3.1. La résistance des probiotiques aux sécrétions gastriques et bilio-pancréatiques	7
I.3.2. La quantité de probiotiques à ingérer	7
I.3.3. La durée de survie des probiotiques dans le tube digestif	8
I.4. Le concept d'adhésion des probiotiques aux cellules intestinales	8
I.5. Le concept de colonisation de l'intestin par les probiotiques	9
I.6. Les mécanismes d'action des probiotiques	9
I.7. Les effets des probiotiques sur le Système Immunitaire	12
I.7.1. Les mécanismes d'actions des probiotiques sur le Système Immunitaire	12
I.8. Des probiotiques pour prévenir les allergies alimentaires	15

CHAPITRE II : Les allergies alimentaires

II.1. Historique et définition	16
II.2. L'allergie alimentaire « vraie »	21

II.3. Les fausses allergies alimentaires	23
II.1.4. L'intolérance alimentaire	24
II.1.4.1 La définition	24
II.5. Les allergies croisées	25
II.5.1. La définition	25
II.5.2. Les différentes allergies croisées	25
II.6. Les mécanismes immunologiques de l'allergie alimentaire vraie	26
II.6.1. Les mécanismes de l'hypersensibilité de type I	27
II.6.1.1. La sensibilisation	27
II.6.1.2. La phase de déclenchement	28
II.6.1.3. L'impact des différentes molécules relarguées	29
II.6.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type IV	30
II.7. Les facteurs favorisant l'allergie alimentaire	30
II.7.1. L'hérédité	30
II.7.2. « L'hyperperméabilité » intestinale	31
II.7.3. L'excès d'hygiène : la théorie hygiéniste	31
II.7.4. L'environnement foetal	31
II.8. Les allergènes alimentaires	32
II.8.1. Les trophallergènes	32
II.8.2. Les déterminants allergéniques	32
II.8.3. Les caractéristiques des trophallergènes	33
II.8.3.1. La résistance à la chaleur	33
II.8.3.2. La résistance à la protéolyse	33
II.8.3.3. La résistance au pH	34
II.8.4. La nomenclature des allergènes	34
II.8.5. La classification des allergènes	34
II.8.6. Les voies d'exposition	35
II.8.7. Les allergènes alimentaires	36
II.8.8 Les principaux allergènes d'origines animales	36
II.8.8.1 Le lait de vache	36

II.8.8.2 L'œuf	38
II.8.8.3 Le poisson	38
II.8.8.4 Les crustacés et mollusques	39
II.8.9 Les principaux allergènes d'origines végétales	39
II.8.9.1 L'arachide	39
II.8.9.2 Les noix	40
II.8.9.3 Le sésame	40
II.8.9.4 Le soja	41
II.8.9.5 Les céréales	41
II.8.9.6 Les fruits et légumes	42
II.8.10. Les additifs alimentaires	42
II.8.11. Les organismes génétiquement modifiés	43
II.9. Les symptômes	43
II.9.1. Symptômes cutanés	43
II.9.2. Symptômes respiratoires	43
II.9.3. Symptômes digestifs	43
II.9.4. Symptômes cardiovasculaires	44
II.9.5. Anaphylaxie et chocs anaphylactiques	44
• Les symptômes cutanés	44
• Les symptômes cardio-vasculaires	44
• Les symptômes	44
• Les symptômes digestifs	44

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

III.1. Matériels	45
III.1.1. Les souris	45
III.1.2. Les probiotiques	45
III.2. Méthodes	46
III.2.1. Conception expérimentale	46
III.2.2. Évaluation de l'anaphylaxie intestinale	47

III.2.3. Stimulation in vitro des cellules de rate pour l'expression des cytokines	47
III.2.4. Détermination des anticorps IgA locaux dans les extraits fécaux.....	47
III.2.5. Analyse par cytométrie en flux	48
III.2.6. Essai de coculture in vitro	48
III.2.7. Isolement d'ADN fécal	49
III.2.8. Analyse du microbiome	49
III.2.9. Analyses statistiques	50

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION.

IV.1. Résultats	51
IV.1.1. Le traitement avec le mélange de probiotiques a atténué l'allergie alimentaire induite par l'Ovalbumine.....	51
IV.1.2. Le traitement avec le mélange de probiotiques a régulé une réponse immunitaire adaptative aberrante	52
IV.1.3. Le traitement avec le mélange de probiotiques a favorisé les réponses IgA	53
IV.1.4. Le traitement avec le mélange de probiotiques a favorisé l'accumulation de DC tolérogène intestinale.....	54
IV.1.5. Le traitement avec le mélange de probiotiques a amélioré l'induction de Treg FoxP3 + fonctionnels induits par les CD103 + DC in vitro	56
IV.1.6. Le traitement avec le mélange de probiotiques a modulé la composition du microbiote intestinal des souris allergiques alimentaires	58
IV.2. Discussion	64
Conclusion.....	68

Les références bibliographiques

Introduction

INTRODUCTION

Les aliments contiennent des protéines qui sont d'importantes sources de nutriments mais qui peuvent également agir comme des antigènes étrangers pour l'organisme, provoquant potentiellement une réaction allergique. L'allergie alimentaire est définie comme une réponse immunitaire anormale aux protéines présentes dans les aliments et est une conséquence de la dégradation de la tolérance orale (**Sampson et al., 2018**). La prévalence des allergies alimentaires a augmenté au cours des dernières décennies, en particulier dans l'enfance, et la prévalence des allergies alimentaires chez les enfants a été estimée de 4 à 8 % des enfants d'âge scolaire (**Pouessel et Beaudouind, 2020**).

Cependant, à ce jour, des stratégies et des interventions robustes contre les allergies alimentaires font encore défaut au niveau de la population, alors qu'il est impossible de réaliser pleinement l'évitement des allergènes chez les patients allergiques alimentaires (**Turner et al., 2018**). Par conséquent, des options de traitement alternatives et des mesures de prévention efficaces des allergies alimentaires pour restaurer la tolérance immunitaire orale naturelle sont nécessaires de toute urgence.

Des études ont montré que la composition des communautés bactériennes et l'exposition à divers organismes microbiens au début de la vie sont associées au risque de plusieurs maladies, y compris les maladies allergiques (**Hesla et al., 2014 ; Tamburini et al., 2016**). Des études ont montré que la composition du microbiote intestinal et des métabolites bactériens joue un rôle crucial ; non seulement dans le maintien et le développement de l'homéostasie intestinale, mais également dans la régulation du système immunitaire (**Gao et al., 2018**).

L'administration orale de probiotiques a déjà été étudiée comme une approche thérapeutique potentielle des maladies allergiques qui agit par la régulation du microbiote intestinal. On a signalé que, différentes souches bactériennes ou leurs mélanges dans les maladies allergiques, exercent des effets immunomodulateurs. Les bifidobactéries et les lactobacilles, qui sont des bactéries symbiotiques qui colonisent le tractus gastro-intestinal des humains, peuvent affecter la réponse immunitaire intestinale par différentes voies (**Jia et al., 2018**). Les espèces de *Clostridia*, tant chez la souris que chez l'homme, sont de puissants

inducteurs des cellules T régulatrices du côlon (Treg) qui sont capables de supprimer l'allergie alimentaire ([Atarashi et al., 2011 et 2013](#)). Cependant, le mécanisme sous-jacent de la façon dont les probiotiques modulent la composition du microbiote intestinal, qui à son tour régule les maladies allergiques, reste mal connu.

La présente étude visait à étudier l'effet protecteur d'un mélange de probiotiques dans un modèle murin d'allergie alimentaire. En raison de la crise sanitaire par laquelle passe notre pays, les expérimentations n'ont pas eu lieu, par conséquent, nous rapportant le détail pratique de la nouveauté dans ce sujet et en mettant en exergue, le rôle protecteur des probiotiques vis-à-vis les allergies alimentaires

Chapitre I :
Les
Probiotiques

CHAPITRE I : les probiotiques : statut et effets sur le système immunitaire.

I.1. Historique et définitions :

C'est grâce aux travaux de deux scientifiques au début du **XXe siècle**, **Elie Metchnikoff**, professeur de microbiologie à l'Institut Pasteur, et **Henri Tissier**, pédiatre français et chercheur à l'Institut Pasteur, qu'a débuté l'utilisation des bactéries à des fins curatives (**Ninane et al., 2009**). **Elie Metchnikoff** évoquait l'intérêt de la présence de certains micro-organismes de l'intestin et soutenait qu'il existait une association entre la longévité des populations de l'Europe de l'Est et une importante consommation de lait fermenté. **Henri Tissier** remarquait quant à lui que les bactéries bifides étaient présentes en plus grande quantité dans les selles des enfants ne souffrant pas de diarrhées. Il eut alors l'idée de les administrer aux patients souffrant de diarrhées pour rétablir l'équilibre de la flore intestinale (**Bernier, 2010**).

Le terme "probiotique", issu des termes grecs "pros" et "bios", signifie « pour la vie » (**Bernier, 2010**). Utilisé pour la première fois en **1965** par il désigne les « substances produites par les micro-organismes et qui favoriseraient la croissance d'autres micro-organismes » (**Lilly & Stillwell, 1965**).

En **1989**, **Roy Fuller** désigne un probiotique comme étant « un complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal » (**Fuller, 1989**). Cette nouvelle description souligne la nature microbienne des probiotiques.

Plus récemment, un groupe d'experts européens a proposé une définition plus large qui regroupe « les micro-organismes ayant des mécanismes d'actions indépendants d'une modification de la microflore intestinale » (**Bernier, 2010**). Pour ce groupe, les probiotiques sont des « micro-organismes vivants qui, administrés en quantités adéquates, sont bénéfiques pour la santé de l'hôte ». Cette proposition de définition a été adoptée en **2001** par le groupe de travail mandaté par l'Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (**FAO**) et par l'Organisation mondiale de la santé (**OMS**).

Les probiotiques sont des microbes vivants qui peuvent être intégrés dans différents types de produits, y compris les aliments, les médicaments et les suppléments alimentaires. Les espèces de *Lactobacillus* sp (Figure 1) et *Bifidobacterium* sp sont les plus communément utilisées comme probiotiques, mais la levure *Saccharomyces cerevisiae* et quelques espèces de *E. coli* et de *Bacillus* sp sont également utilisées comme probiotiques. Les bactéries lactiques, y compris des espèces de *Lactobacillus*, utilisées pour la conservation de la nourriture par fermentation depuis des milliers d'années, peuvent jouer un double rôle comme agents de la fermentation alimentaire et comme agents bénéfiques pour la santé. Stricto sensu, cependant, le terme « probiotique » devrait être réservé aux microbes vivants pour lesquels un bénéfice pour la santé a été démontré dans des études contrôlées. La fermentation des aliments leur donne un goût particulier et diminue le pH, ce qui empêche la contamination par de agents pathogènes potentiels. La fermentation concerne globalement un vaste ensemble de produits agricoles (céréales, racines, tubercules, fruits, légumes, lait, viande, poissons, etc.). (Hill *et al.*, 2014).

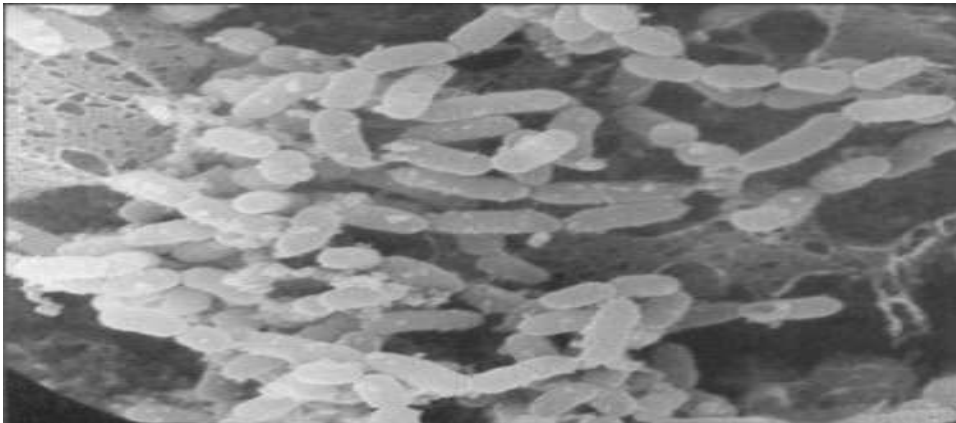


Figure 1 : Photographie de microscopie électronique de *Lactobacillus salivarius* adhérant à des cellules Caco-2 (Quigley et Flourie, 2007.)

I.2. La classification des probiotiques :

Les probiotiques sont constitués de bactéries ou de levures naturellement présents chez l'homme, notamment au niveau de la flore digestive. Nous regroupons les souches utilisées comme probiotiques dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques (Bernier, 2010).

<i>Genre</i>	<i>Espèces</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. reuterii</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. sporogenes</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifi dum</i> <i>B. adolescentis</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. cremoris</i> <i>L. lactis</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. megaterium</i> <i>B. clausii</i> <i>B. laterosporus</i> <i>B. pumilus</i>
<i>Saccharomyce</i>	<i>S. cerevisiae</i> <i>S. cerevisiae var boulardi</i>

Trois grands groupes de micro-organismes probiotiques peuvent être distingués :

- Les bactéries lactiques, les plus représentées. Elles sont capables de digérer le lactose et de le convertir en acide lactique, qui constitue leur principal produit du métabolisme glucidique et diminue le pH environnemental. Elles incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus* ;
- Les bactéries non lactiques (*Bacillus*), étaient utilisées dans la prévention et le traitement des diarrhées mais, devant l'absence d'essais de leur efficacité, ces bactéries ont été délaissées ;
- Les levures, qui proviennent notamment de la souche *Saccharomyces cerevisiae* var *bouardii* (Bultel, 2017).

I.3. La survie des probiotiques alimentaires en transit dans le tube digestif humain :

Sachant que les aliments sont fortement transformés durant leur transit dans le tube digestif et qu'une grande partie des bactéries ingérées y sont aussi détruites. Nous pouvons nous questionner sur la viabilité des probiotiques tout au long du tube digestif, rappelons que pour être désigné comme probiotique, le micro-organisme doit être retrouvé vivant dans les fèces. (Chalabi, 2017).

Des nombreuses études réalisées sur la survie des probiotiques résultent les mêmes conclusions. Pour que le micro-organisme reste vivant dans le tube digestif et qu'il puisse atteindre sa cible (intestin grêle ou côlon) il doit être ingéré en très grande quantité et être résistant à l'acidité gastrique. Par ailleurs, il a aussi été démontré que la quantité de probiotiques transitant vivants était souche-dépendent (Chalabi, 2017).

I.3.1. La résistance des probiotiques aux sécrétions gastriques et bilio-pancréatiques :

L'acidité gastrique et les sécrétions bilio-pancréatiques constituent les principaux mécanismes endogènes d'inactivation des bactéries ingérées. La protection contre l'acidité gastrique peut se faire par un passage rapide dans l'estomac ou en protégeant les bactéries par le pouvoir tampon de l'aliment vecteur ou par des systèmes galéniques de protection tels que la micro-encapsulation. La résistance des probiotiques à l'acidité, aux sels biliaires et leur survie dans l'environnement digestif sont très variables en fonction de la souche. De nombreuses souches de bifidobactéries et de lactobacilles survivent bien pendant le transit intestinal pour arriver en grande quantité dans les fèces. Les souches de *L. lactis* résistent mal au transit et peu de bactéries sont récupérées (1% dans l'iléon et la même quantité dans les fèces) après ingestion (Dolié, 2018).

I.3.2. La quantité de probiotiques à ingérer :

La dose de probiotiques ingérée est un facteur important pour obtenir des concentrations élevées dans les différents compartiments de tube digestif. A titre d'exemple, Saxelin *et al.* (1995) ont montré qu'une quantité de 10^{10} UFC devait être consommée pour détecter *L. rhamnosus* GG dans les fèces. Il est souvent cité que les concentrations de probiotiques doivent être supérieures ou égales à 10^6 UFC/ml dans l'intestin grêle (iléon) et 10^8 UFC/g dans le côlon ; cependant la base scientifique de ces affirmations est fragile. Ces concentrations dans l'intestin grêle ont été proposées car de telles concentrations s'associent à des effets cliniques (diarrhée) chez des sujets ayant une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle (Ducluzeau *et al.*, 1989). Ces concentrations dans le côlon ont été proposées car elles correspondent à moins de 1/1000 de la flore autochtone présente (dont il est raisonnable de penser qu'elle a le plus de chances d'être active que la flore présente à des niveaux encore plus faibles).

I.3.3. La durée de survie des probiotiques dans le tube digestif :

La durée de survie fait appel à deux notions en cours d'étude : l'adhésion aux cellules intestinales et la colonisation.

A de très rares exceptions près ([Johansson et al., 1993](#) ; [Alander et al., 1999](#)), les bactéries ingérées persistent pendant la période de consommation et sont ensuite éliminées en quelques jours sans colonisation durable.

I.4. Le concept d'adhésion des probiotiques aux cellules intestinales :

Les études se basent sur la capacité des bactéries endogènes à s'associer aux cellules épithéliales digestives ou au mucus intestinal. La capacité d'adhésion des probiotiques représenterait un avantage majeur et serait un critère de sélection des souches. En effet, les micro-organismes résisteraient mieux au péristaltisme intestinal et trouveraient au niveau du mucus une source de nutriments. Ici en prolongeant leur temps de présence dans le tube digestif, la durée pendant laquelle les probiotiques peuvent influencer la microflore de l'hôte et son système immunitaire est augmentée. Enfin, on peut supposer que les micro-organismes seront d'autant plus efficaces qu'elles seront proches des entérocytes et du système immunitaire local ([Debeyer, 2020](#)).

Cette hypothèse selon laquelle l'effet probiotique optimal est atteint si le microorganisme adhère aux cellules intestinales est répandue mais peu d'études *in vivo* la confirment. Au contraire, d'autres études démontrent que les probiotiques transitent dans le tube digestif sans y avoir adhéré ni s'être multipliés.

Néanmoins, une étude réalisée *in vivo* chez quatre populations : nouveau-nés, nourrissons de 2 et 6 mois et adultes, montre que l'adhésion de souches bactériennes dépend de l'âge et de la souche ([Lugnon et Chiny, 2013](#)).

I.5. Le concept de colonisation de l'intestin par les probiotiques :

La question de la colonisation de l'intestin par les probiotiques a longtemps été controversée : il est maintenant démontré qu'ils ne s'implantent pas. La colonisation durable de l'écosystème intestinal par un micro-organisme est considérée comme impossible car la flore intestinale résidente est beaucoup trop abondante et sature les sites possibles d'adhésion. La persistance des probiotiques est en général de 2 à 20 jours, et il a été admis que l'effet probiotique est d'autant plus important que la persistance dans le tube digestif est longue. Une consommation régulière semble donc nécessaire afin d'obtenir un effet bénéfique persistant. **(Biard, 2016).**

Le concept adhésion/colonisation doit faire l'objet d'autres études *in vivo* afin d'être validé. Néanmoins, ce constat ne remet pas en question les résultats observés lors de l'administration de probiotiques. Pour la suite de la thèse, nous admettrons qu'il existe bien une implantation au sein de la microflore intestinale **(Biard, 2016).**

I.6. Les mécanismes d'action des probiotiques :

Les effets bénéfiques potentiels des probiotiques sur la santé sont très nombreux et appartiennent à des domaines très variés (figure 2) :

- Les troubles gastro-intestinaux : prévention des diarrhées bactérienne et virales, infections à *H. pylori* et leurs complications, maladie inflammatoires chroniques de l'intestin et syndrome de l'intestin irritable constipation ;
- L'immunité ;
- Les allergies ;
- Les maladies cardiovasculaires ;
- Les infections uro-génitales : vaginose, mycose vaginale, infections urinaires ;
- La digestion et l'absorption... **(World Gastroenterology Organisation, 2017).**

De façon générale, les prébiotiques favorisent la croissance d'une ou de quelques espèces résidentes. Ils agissent alors via cette modification de la microflore. Dans le cas des probiotiques, les effets constatés s'expliquent directement par l'introduction de la nouvelle souche bactérienne dans la microflore ([World Gastroenterology Organisation, 2017](#)).

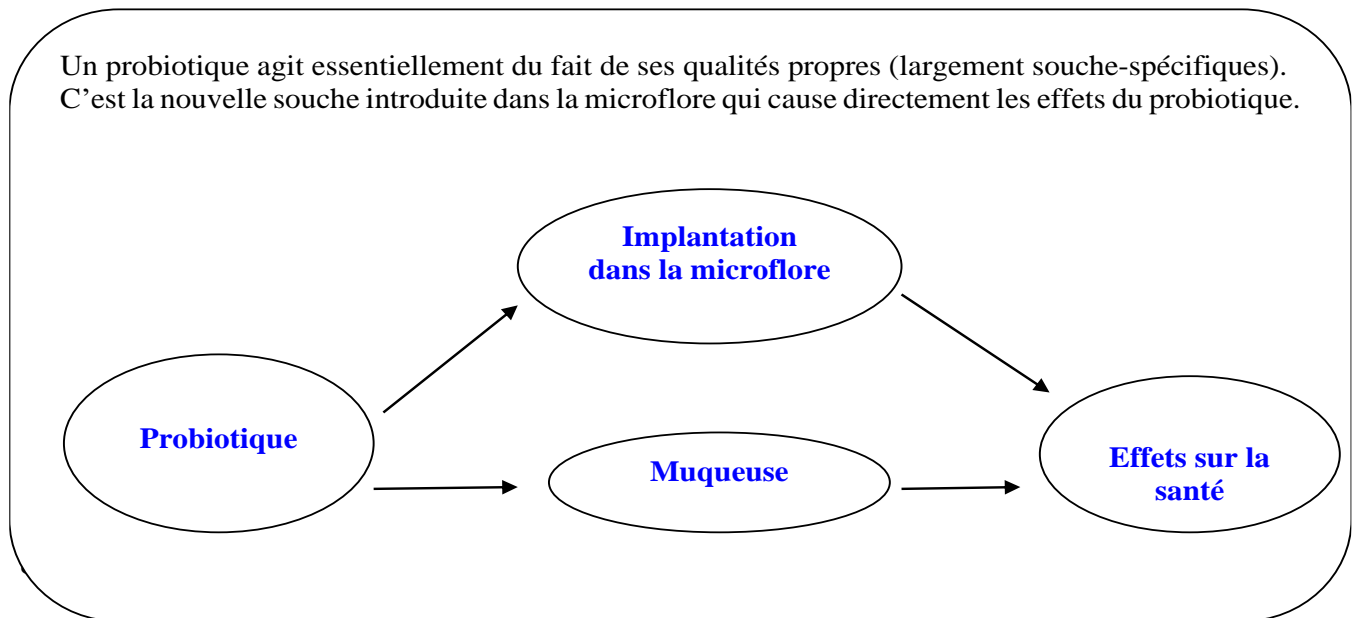


Figure 2 : Les mécanismes d'action des probiotiques ([Roberfroid, 2007](#)).

Les probiotiques affectent l'écosystème intestinal, les mécanismes immunitaires de la muqueuse en stimulant les mécanismes non immunitaires par une compétition de pathogènes potentiellement antagonistes. Les probiotiques ont, au niveau intestinal, trois propriétés essentielles :

- Protéger l'intestin vis-à-vis des micro-organismes pathogènes par :
- Inhibition de la croissance par :
- Compétition pour les nutriments ;
- Production de substances toxiques : H_2S , H_2O_2 , bactériocines ;
- Diminution locale du pH et du potentiel redox ;
- Compétition pour les sites d'adhésion à la muqueuse ;
- Stimuler l'immunité intestinale et générale ;
- Stimuler la fonction digestive :
- Accélération de la régénération cellulaire de la muqueuse ;
- Amélioration de la motilité intestinale ;
- Production d'enzymes digestives et de vitamines du groupe B ;
- Détoxification de l'ammoniac et d'amines potentiellement toxiques.

Dans la plupart des cas, l'administration de probiotiques provoque :

- Une augmentation de la population de bifidobactéries et de lactobacilles ;
- Une diminution des concentrations de bactéries anaérobies Gram négatif, des entérobactéries et des clostridies réductrices de sulfites ;
- Une diminution du pH fécal ;
- Une diminution de l'activité enzymatique fécale d'enzymes associées au développement de cancers coliques ou de la production d'acides biliaires secondaires (**Badur, 2018**).

I.7. Les effets des probiotiques sur le Système Immunitaire

D'après la littérature, certains micro-organismes probiotiques ont des effets bénéfiques chez l'hôte, en particulier sur l'immunité. En effet, chez l'individu sain, de nombreux probiotiques ont un effet immunostimulant, alors que chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), ils peuvent atténuer l'inflammation et diminuer les symptômes digestifs. (Heyman, 2007).

La réponse immunitaire vis-à-vis d'agressions met successivement en œuvre un système de défense immédiat, mais non spécifique (immunité innée), suivi après quelques jours d'un système de défense spécifique très ciblé (immunité adaptative) (Heyman, 2007).

I.7.1. Les mécanismes d'actions des probiotiques sur le Système Immunitaire

Comme il a été vu précédemment, les micro-organismes probiotiques administrés par voie orale peuvent interagir avec l'ensemble des cellules épithéliales et immunitaires, au cours de leur transit tout au long du tube digestif. Ces interactions s'effectuent par la reconnaissance des chemins moléculaires associés aux microbes (Microbe-Associated Molecular Patterns, MAMPs) et des constituants bactériens capables de stimuler l'immunité innée *via* les récepteurs toll-like exprimés au niveau des cellules épithéliales et immunitaires (Heyman, 2007).

L'utilisation des probiotiques par voie orale implique un premier contact avec les cellules épithéliales (figure 3), mais l'expression des récepteurs TLRs non pas à la surface, mais au niveau des compartiments intracellulaires de ces cellules, en condition physiologique, permet d'éviter une réponse inflammatoire inappropriée. Il est possible que quelques micro-organismes probiotiques puissent transloquer à travers la couche épithéliale, notamment au niveau des plaques de Peyer, pour migrer vers les ganglions mésentériques, entraînant une activation de l'immunité innée et adaptative plus vigoureuse vis-à-vis des pathogènes/antigènes de l'environnement intestinal. (Heyman, 2007).

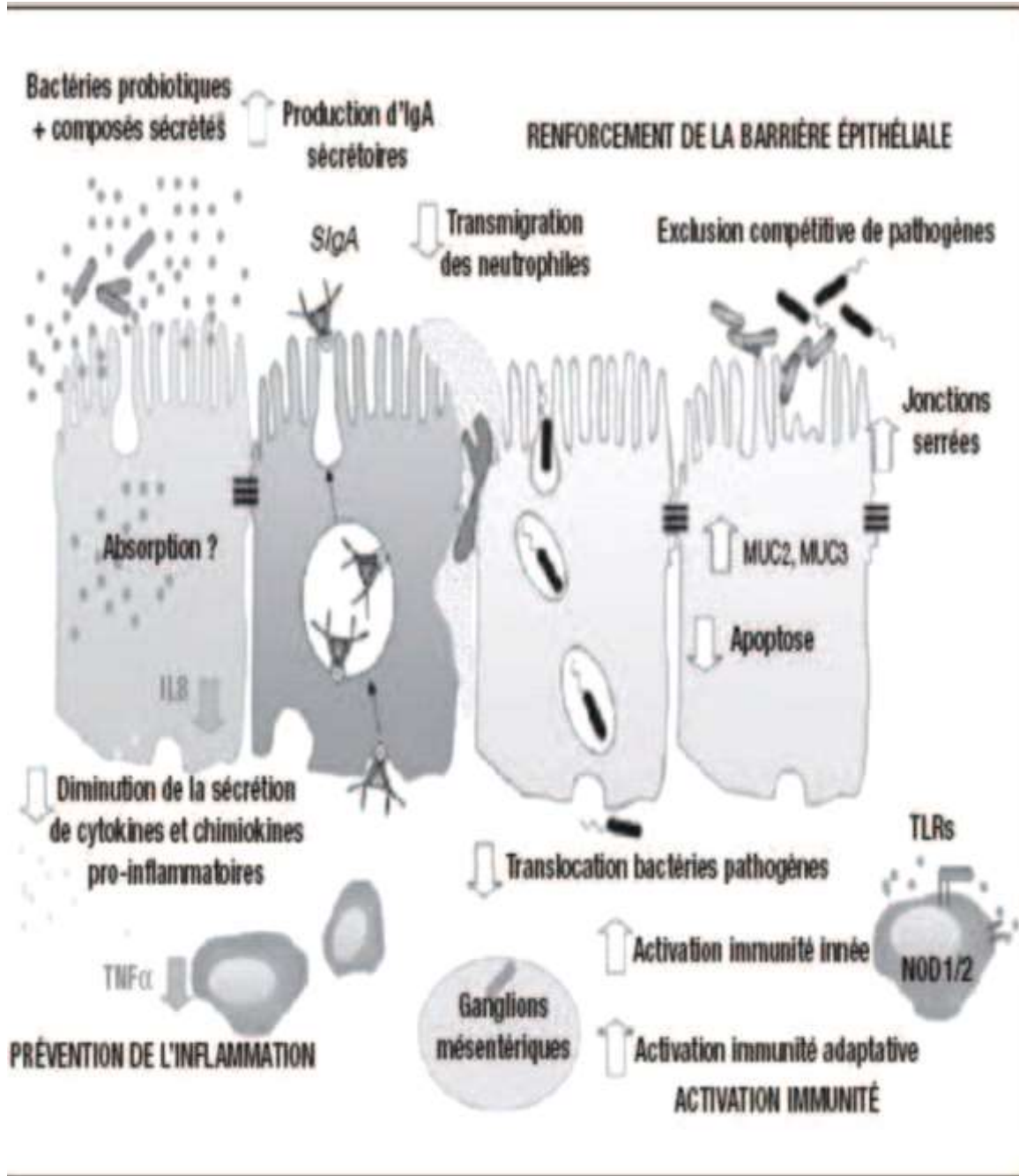


Figure 3 : Mécanismes potentiellement responsables de l'effet des probiotiques sur l'immunité (Heyman, 2007).

Cette propriété pourrait être impliquée dans les défenses contre des agents infectieux et dans l'augmentation de la réponse vaccinale au niveau des muqueuses (**Lardeur, 2018**).

D'autres propriétés des souches probiotiques, en particulier leur capacité à renforcer la barrière épithéliale, pourraient intervenir dans leurs effets bénéfiques. Certains auteurs ont rapporté une augmentation de l'expression de gènes de mucines par certaines souches probiotiques. Une synergie d'action entre la sécrétion de mucus et celles des IgA sécrétoires maintenues localement dans le mucus pourrait expliquer en partie l'effet protecteur vis-à-vis d'agressions diverses (**Badur, 2018**).

D'autre part, tout comme l'implantation d'une flore commensale chez l'animal axénique est associée à une forte augmentation de l'immunité sécrétoire IgA, de façon similaire, l'activation de la réponse IgA au niveau de la muqueuse intestinale est induite par l'ingestion de probiotiques et pourrait être responsable d'une meilleure protection contre les agressions infectieuses, en particulier virales. Bien que l'on n'en connaisse pas les mécanismes précis, certains probiotiques peuvent aussi renforcer la barrière épithéliale intestinale, en diminuant la perméabilité vis-à-vis de macromolécules antigéniques, un effet potentiellement bénéfique qui pourrait maintenir un état minimal d'inflammation muqueuse. Ce renforcement de perméabilité est également bénéfique dans le cas de pathologies digestives, par exemple *L. rhamnosus* GG est capable de stabiliser la perméabilité intestinale aux macromolécules, en particulier dans les gastroentérites aiguës chez le rat, et de réduire l'augmentation de perméabilité observée en présence de protéines de lait de vache (**Bultel, 2017**).

I.8. Des probiotiques pour prévenir les allergies alimentaires.

Comme nous l'avons vu précédemment, la prévention primaire des AA commence dès la grossesse et se poursuit pendant les premières années après l'accouchement, mais aucune recommandation n'existe à ce sujet au niveau européen. Néanmoins une étude a démontré que l'administration de *L. rhamnosus* GG aux femmes enceintes atopiques pendant la grossesse, puis aux nouveau-nés pendant 6 mois, a conduit à une diminution du développement de la dermatite atopique passant de 23 % chez les couples mère/enfant traités à 46 % chez les non traités. Une autre étude qui consistait à donner à la maman en fin de grossesse soit des probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GG, soit des *Bifidobacterium animalis lactis* HN019, soit un placebo (Lardeur, 2018). Elles ont continué à les prendre durant les premiers mois, alors qu'elles allaitaient. En parallèle leurs enfants ont reçu les mêmes probiotiques qu'elles pendant 2 ans. Les tests ont ensuite montré que les enfants qui avaient eu une mère sous *Lactobacillus rhamnosus* GG et qui avaient pris la même souche pendant 2 ans avaient moins d'eczéma que les autres. Par contre l'atopie (la susceptibilité allergique) n'était pas diminuée. (Lugnon et Chiny, 2013).

De même d'autres études ont souligné l'effet préventif de *L. rhamnosus* GG sur la survenue de dermatite atopique chez des enfants à haut risque atopique. Une réduction de 50% de la fréquence de la DA à l'âge de 2 ans est observée (Evrard et al., 2018)

Un complément alimentaire revendique une capacité à renforcer les défenses immunitaires de l'organisme notamment en terrain atopique, il s'agit de DITOPY® des laboratoires DUCRAY®,

La prescription de probiotiques, notamment en adjonction de lait maternisé ou d'hydrolysats, à visée préventive ou curative ne fait pas partie actuellement des recommandations officielles, néanmoins nous commençons à l'observer dans les pharmacies (Lugnon et Chiny, 2013).

*Chapitre II :
les allergies
alimentaires*

CHAPITRE II : Les allergies alimentaires.

II.1. Historique et définition

Il existe un contraste frappant entre la richesse de l'histoire des allergies respiratoires et la confidentialité de celle des allergies alimentaires. En effet, la reconnaissance récente de ces allergies a été suivie par une véritable explosion des cas recensés au point que la fréquence de cette pathologie, très médiatisée, est souvent surestimée dans le grand public (**Datau et Rancé, 2006**).

Dans son ouvrage **King Richard III**, l'humaniste et homme politique anglais, **Saint Thomas-More** ou **Morus (1478–1535)** a décrit l'accident que présenta le roi après qu'il eut dégusté une coupe de fraises que les Lords lui avaient offerte avant son couronnement (**1483**). Quelques heures après l'ingestion de ces fruits rouges, **Richard III (1452–1485)** réunit les Lords, ouvrit sa chemise, et leur montra sa poitrine qui était couverte de boutons : il présentait une urticaire ! Pour l'époque, l'hypothèse de loin la plus probable était celle d'un empoisonnement, et c'est évidemment celle que **Richard III** devait retenir. L'histoire ne dit pas si le **roi Richard** avait une vraie allergie ou une « pseudo allergie » à la fraise.

En **1586**, **Marcello Donati (1533–1607)** décrivit le cas d'un jeune comte qui développait un angio-œdème chaque fois qu'il consommait des œufs.

En **1698**, dans son traité de l'asthme, Sir John Floyer cite le cas d'un habitant du Comté de **Warwick** qui se croyait atteint d'asthme par allergie à des fruits consommés en Espagne (des fruits exotiques pour l'époque !), mais, dont les crises apparaissaient surtout pendant les périodes pluvieuses de l'année.

Au début du **XXe siècle**, plusieurs auteurs dont **Hutinel** et **Schloss** décrivirent les premiers cas d'allergies alimentaires ; les allergènes étaient appelés trophallergènes (**Datau et Rancé, 2006**). De fait, l'allergie alimentaire est mentionnée dans les grands traités d'allergologie du milieu du **XXe siècle**. **Bret Ratner** a surtout abordé l'anaphylaxie et la sensibilisation aux aliments chez l'animal d'expérience.

Dans le livre de Cooke, le chapitre 28 (« Food allergy ») écrit par **Robert Chobot** compte six pages, mais l'auteur effectue plusieurs renvois au chapitre 14 (« Allergic dermatitis ») où de nombreux aliments sont cités et discutés comme facteurs favorisant ou déclenchant de l'eczéma : lait de vache, céréales, blanc d'œuf (etc.). Comme on le voit, la controverse sur le rôle des trophallergènes au cours de la dermatite atopique ne date pas d'hier !

Nous devons à Jérôme Glaser le premier traité d'allergologie pédiatrique. Glaser y envisage l'allergie alimentaire de façon beaucoup plus détaillée que les autres auteurs, reconnaissant en particulier l'anaphylaxie alimentaire et les décès par allergie à l'œuf de poule et au lait de vache. Un chapitre entier est consacré aux régimes d'exclusion (chapitre 63). On y trouve aussi un paragraphe sur l'hypersensibilité au lait de femme où le cas d'un nouveau-né est rapporté, décrit en **1927** par **Campbell** : ce nourrisson avait présenté des symptômes d'anaphylaxie chaque fois que sa mère lui avait mis une goutte de son lait sur la langue ! Mais, comme cela a été signalé dans un précédent ouvrage la description du premier cas certain d'allergie IgE-dépendante au lait de femme est très récente : le patient allergique était le mari qui présentait des symptômes d'allergie cutanée immédiate au moindre contact avec le lait de son épouse lorsque celle-ci nourrissait leur bébé (**Datau et Rancé, 2006**).

L'histoire actuelle de l'allergie alimentaire est marquée par l'explosion des cas d'allergies à l'arachide, l'augmentation de la consommation des fruits et des noix exotiques (et des allergies correspondantes), et l'émergence régulière de nouveaux allergènes (etc.). Cette histoire s'écrit au quotidien.

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité initiée par un mécanisme immunologique (**figures 4 et 5**). Elle peut être à médiation humorale (le médiateur est une immunoglobuline) ou cellulaire (le médiateur est un lymphocyte) (**Johansson, 2004**).

La prévalence de l'allergie alimentaire (AA) dans la population générale est évaluée en **France** à 3,2%. Elle est trois fois plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte, c'est-à-dire que l'AA concerne seulement 4 à 6% des enfants.

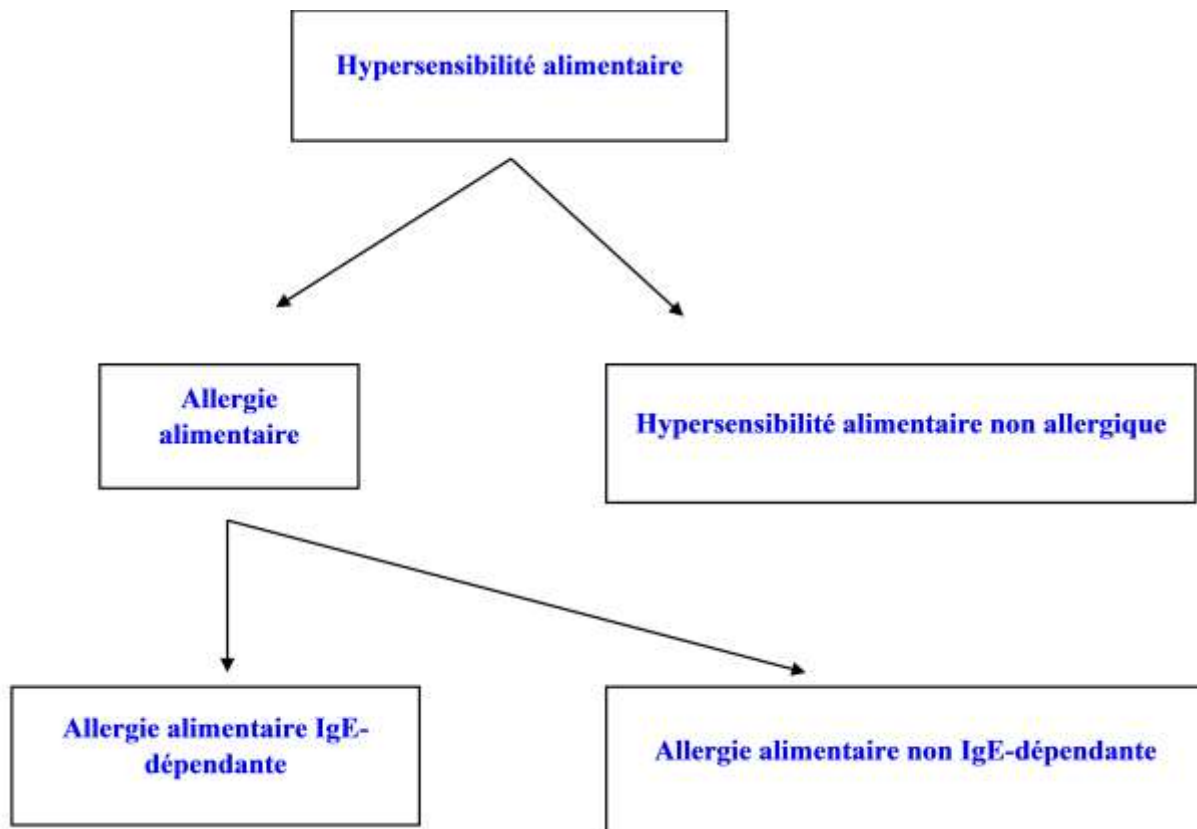


Figure 4 : Classification des hypersensibilités alimentaires selon L'Académie Européenne de l'Allergie et de l'Immunologie Clinique (Mouton, 2007).

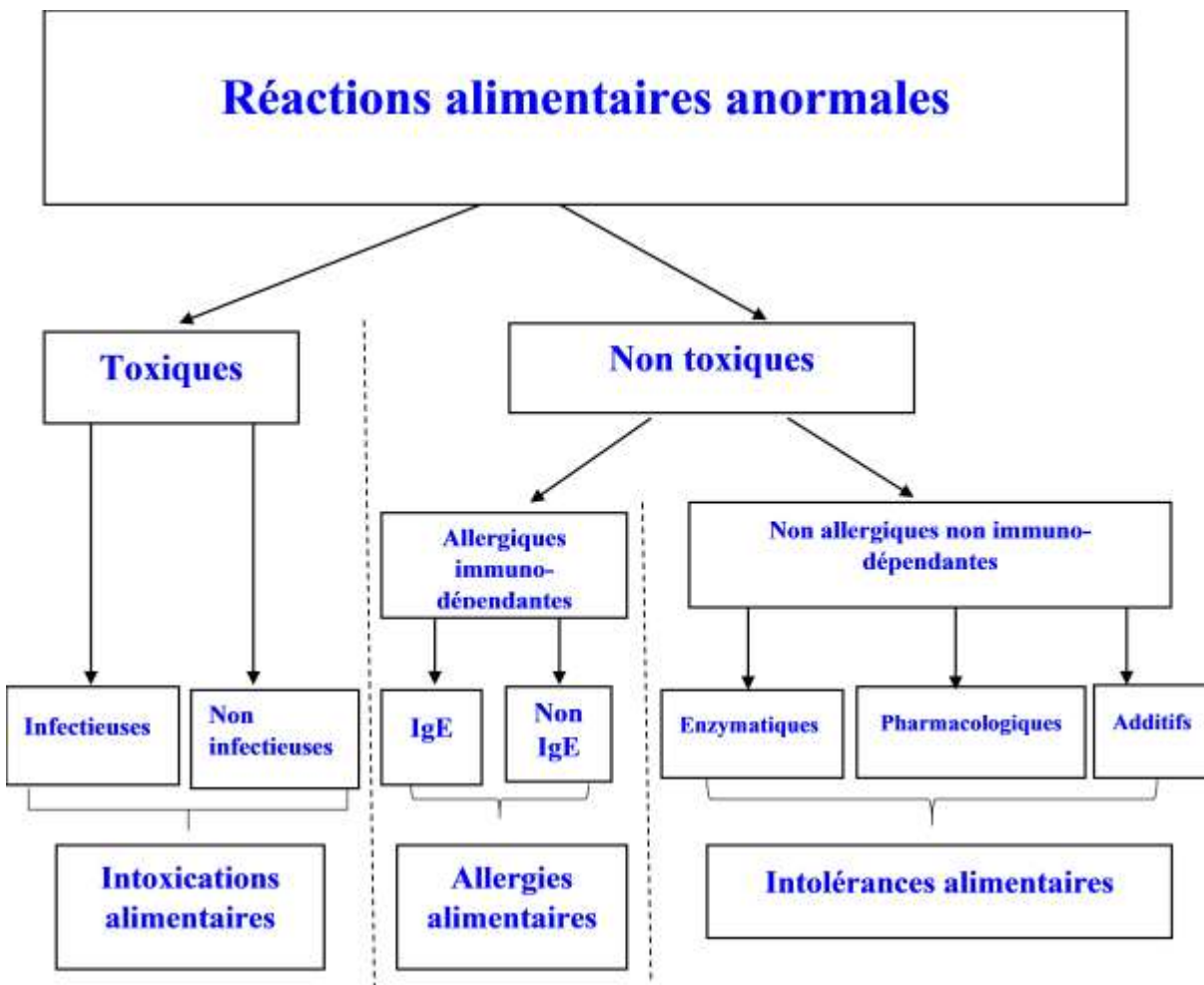


Figure 5 : Résumé des réactions alimentaires anormales, immunologique ou non (Mouton, 2007).

Les allergies alimentaires altèrent la qualité de vie et leurs répercussions sont multiples (familiales, sociales, scolaires et financières). Il est donc fondamental d'établir un diagnostic sur des critères fiables et de définir des mesures de prévention (**Rance, 2005**).

La perception d'une allergie alimentaire est forte dans la population générale du fait de la fréquente confusion entre les différentes réactions alimentaires anormales possibles. En effet, de nombreuses réactions peuvent survenir suite à l'ingestion d'un aliment qui par abus de langage sont qualifiées d'AA. Même si les manifestations cliniques sont les mêmes, ces réactions ne sont pas déclenchées par le même mécanisme. (**Lugnon et Chiny, 2013**).

La distinction entre les différentes réactions aux aliments diffère selon les auteurs. Par exemple, selon l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI), les réactions en rapport avec l'ingestion d'aliments se divisent en :

- Réactions toxiques ;
- Réactions médiées par un mécanisme immunologique ou non immunologique mais non toxique. (**Lugnon et Chiny, 2013**).

L'intolérance au lactose et les fausses allergies sont des exemples d'une réaction non médiée par un processus immunologique. Seules les réactions médiées par un mécanisme immunologique sont considérées comme une allergie alimentaire vraie (**Lugnon et Chiny, 2013**).

II.2. L'allergie alimentaire « vraie ».

L'allergie alimentaire vraie peut se définir comme étant une réaction d'hypersensibilité à un aliment et/ou à un additif selon un mécanisme immunologique.

Tous les types de mécanismes allergiques décrits par Gells et Coombs peuvent être impliqués et dans certains cas, peuvent s'additionner :

- L'hypersensibilité de type I (HSI) : immédiate et médiée par les IgE.

Cette dernière est la plus fréquente et surtout la plus connue ;

- L'hypersensibilité de type II ou hypersensibilité dite cytotoxique : très rare dans les allergies alimentaires ;

- L'hypersensibilité de type III, ou hypersensibilité semi-retardée, médiée par les immuns complexes ;
- L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. **(Lugnon et Chiny, 2013).**

Les avis divergent selon les auteurs. Pour certains le terme d'allergie alimentaire est réservé aux réactions d'HSI médiées par les IgE. Pour d'autres, l'allergie alimentaire vraie correspond aux mécanismes d'HS de type I et IV selon la classification de Gell et Coombs **(tableau 2) (Lugnon et Chiny, 2013).**

II.3. Les fausses allergies alimentaires

Elles surviennent également après ingestion d'un aliment et peuvent se présenter avec des manifestations cliniques très proches des allergies vraies. Cependant, d'un point de vue physiopathologique, il ne s'agit pas d'un mécanisme immuno-allergique **(Lugnon et Chiny, 2013)**. En effet, ces manifestations sont liées à la prise d'aliments riches en histamine (ou d'autres amines par exemple la tyramine) ou à des aliments contenant des substances histamino-libératrices activant les mastocytes par un mécanisme non allergique :

- Les aliments riches en histamine sont les aliments fermentés (certains fromages comme l'emmental, le parmesan, roquefort, gouda, la choucroute...), les boissons fermentées, le vin, les aliments fumés (saucisson sec, jambon et autre charcuterie), les conserves de poissons (thon, maquereau...), le poisson frais et les crustacés, le blanc d'œuf, certains fruits (fraise, ananas, orange, banane) et certains légumes (tomates, épinards, petits pois, choucroute, haricots, lentilles, fèves) ; **(Dubuisson et al., 2002)**

Tableau 2 : Classification des allergies alimentaires selon Gell et Coombs (**Moneret-vautrin, 2006**).

Type	Dénomination	Délai de survenue	Effecteurs	Mécanisme	Principales manifestations
I	Hypersensibilité immédiate	<30 minutes	<ul style="list-style-type: none"> • IgE spécifiques • Mastocytes, polynucléaires basophiles, éosinophiles tissulaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Pontage des IgE spécifiques cellulaires • Activation des cellules effectrices • Libération des médiateurs (histamine, tryptase, leucotriènes, prostaglandines) 	<ul style="list-style-type: none"> • Choc anaphylactique • Allergies respiratoires (rhinite, asthme) • Urticaire aiguë et angio-oedème
II	Hypersensibilité par cytotoxicité		<ul style="list-style-type: none"> • IgG, IgM • Complément 	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction antigène anticorps • Activation du complément suivi d'une lyse cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Cytopénies médicamenteuses
III	Hypersensibilité semi-retardée	8 à 16 heures	<ul style="list-style-type: none"> • IgG, IgM • Complément • Polynucléaires neutrophiles et leurs médiateurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Formation d'immun-complexes activant le complément et créant des lésions tissulaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathies d'hypersensibilité • Maladie sérique • Maladies à immun-complexes circulants : vascularite glomérulopathies...
IV	Hypersensibilité retardée	24 à 48 heures	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytes T 	<ul style="list-style-type: none"> • Action pro-inflammatoire des cytokines libérées par les lymphocytes T sensibilisés 	<ul style="list-style-type: none"> • Eczémas de contact • Hypersensibilité à la tuberculine et à d'autres agents infectieux

- Les aliments riches en tyramine comme par exemple certains fromages (gruyère, brie, roquefort), le chocolat et le hareng saur (salé et fumé), certains fruits (avocats, figues, raisins), certains légumes (tomates, choux, épinards), le vin et la bière ;
- Les aliments qui provoquent la libération d’histamine des mastocytes sont classiquement les fraises, les tomates, le chocolat, le blanc d’œuf et les crustacés.

A la différence de l’allergie alimentaire vraie qui peut se déclencher avec une consommation infime de l’aliment incriminé, la fausse AA nécessite la consommation d’une grande quantité d’aliment riche en amines biogènes (**Lugnon et Chiny, 2013**).

II.1.4. L’intolérance alimentaire.

II.1.3.1 La définition.

Selon L’OMS, Une allergie alimentaire est une réaction indésirable à un aliment faisant intervenir un mécanisme immunologique.

Dans le cas d’intolérance alimentaire, il n’y a pas de mécanisme immunologique identifié.

L’intolérance alimentaire est donc une réaction incontestable aux aliments, démontré par l’histoire clinique ou les tests de provocation mais dépourvu de mécanisme immunologique.

On considère trois types de réactions d’intolérance alimentaire : pharmacologique, enzymatique et indéfinie (**Rancé et Bidat, 2001**).

- L’intolérance alimentaire par réaction pharmacologique, la plus fréquente, se caractérise par une réactivité excessive à certaines substances (tyramine, sulfite, caféine...).
- L’intolérance alimentaire enzymatique s’explique par une carence en certaines enzymes nécessaires au métabolisme de certaines substances.

La plus connue étant l’intolérance au lactose liée au déficit en lactase.

- L'intolérance alimentaire d'origine inconnue regroupe l'ensemble des réactions adverses ou néfastes consécutives à l'absorption d'aliments mais dont le mécanisme n'est pas identifié ([Turck et al., 2015](#)).

II.5. Les allergies croisées

II.5.1. La définition

Les allergies croisées correspondent à des manifestations cliniques allergiques dues à des allergènes sans qu'il y ait eu, au préalable, un premier contact sensibilisant. Ces réactions croisées sont dues à une homologie immunochimique entre les différents allergènes. On parle alors de pan-allergènes. ([Moneret-vautrin, 2006](#)).

La réactivité croisée repose donc sur l'homologie plus ou moins importante des protéines, définie par la similarité des acides aminés en même position dans la séquence protéique de l'allergène primaire et de la protéine croissante ; il existe des programmes bio-informatiques qui permettent le calcul des taux d'homologie et la fréquence des allergies croisées. ([Moneret-vautrin, 2006](#)).

On distingue trois types de réactions croisées : la réactivité croisée, lorsque les tests IgE spécifiques croisés sont positifs, la sensibilisation croisée, en cas de tests cutanés croisés positifs et l'allergie croisée, vérifiée par test de provocation orale et responsable de manifestations cliniques. ([Moneret-vautrin, 2006](#)).

En pratique, il est fréquent que seules les deux premières soient positives : ainsi, la réactivité croisée entre arachide et autres légumineuses est observée dans 40% des cas alors que l'allergie croisée concerne moins de 10% des sujets ([Moneret-vautrin, 2006](#)).

II.5.2. Les différentes allergies croisées

Les allergies croisées les plus connues sont :

- Aliments/pollens ;
- Aliments/latex ;
- Aliments de la même famille ([Lugnon et Chiny, 2013](#)).

II.6. Les mécanismes immunologiques de l'allergie alimentaire vraie.

L'organisme répond de façon excessive à la présence d'allergènes alimentaires (trophallergènes) qu'il reconnaît comme étrangers par un mécanisme immunologique. Celui-ci implique le plus fréquemment des réactions d'hypersensibilité (figure 6) de type I, immédiates et médiées par les immunoglobulines IgE qui se déroulent en deux parties :

- La phase de sensibilisation : le premier contact, l'allergène avec l'organisme conduit à la production d'anticorps IgE spécifiques qui se fixent via la circulation sanguine sur les cellules cibles de la peau (mastocytes) et circulantes (granulocytes basophiles). Cette première étape est asymptomatique ;
- La phase de réaction allergique : lors du deuxième contact, l'allergène se fixe sur les IgE spécifiques membranaires et active ainsi la libération de médiateurs chimiques dont les principaux sont l'histamine et des cytokines pro-inflammatoires qui déclenchent les symptômes cliniques de l'allergie **(Lugnon et Chiny, 2013)**.

L'hypersensibilité de type II n'intervient que de manière exceptionnelle dans les réactions immunitaires déclenchées par les aliments, les réactions de type III peuvent théoriquement intervenir vis-à-vis des aliments et ont été principalement décrites à propos de l'intolérance au lait de vache, l'hypersensibilité de type IV est probablement le mécanisme responsable des formes entéropathiques d'intolérance aux protéines de lait de vache. (PLV) **(André, 1994)**.

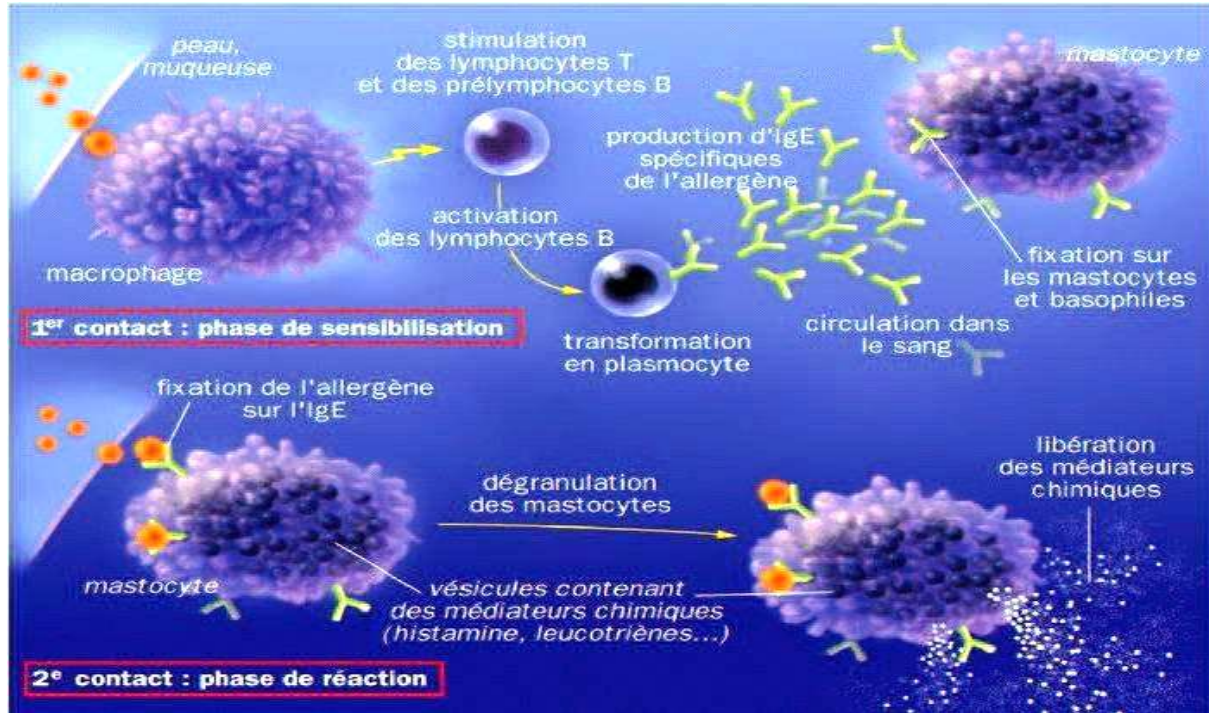


Figure 6 : L'hypersensibilité dans l'allergie alimentaire (Witt-Deguillaume, 2008).

II.6.1. Les mécanismes de l'hypersensibilité de type I.

Comme vu ci-dessus, le mécanisme de la réaction allergique immédiate IgE dépendante de type I se déroule en deux phases : une première phase de sensibilisation lors d'un premier contact avec l'allergène alimentaire et une deuxième de déclenchement de la réaction allergique proprement dite lors du second contact avec cet allergène (Lugnon et Chiny, 2013).

II.6.1.1. La sensibilisation.

Elle débute lors du premier contact avec l'allergène. Celui-ci va être pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et présenté aux lymphocytes T CD4 au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T CD4 vont se différencier en lymphocytes capables d'engendrer une réponse immunitaire de type Th2 (Turck *et al.*, 2015). Les lymphocytes Th2 synthétisent des interleukines (principalement IL-4, IL-10 et IL-13) qui provoquent la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B. Ces IgE vont se fixer par leur fragment constant :

- Aux mastocytes et polynucléaires basophiles par leur récepteur de haute affinité aux IgE (FcεRI) ;
- Aux macrophages, aux polynucléaires éosinophiles, aux lymphocytes B, aux plaquettes par leur récepteur de basse affinité aux IgE (FcεRII = CD23).

Différentes voies de sensibilisation sont possibles. Elles sont naturellement les voies digestives, respiratoire ou cutanée. Des sensibilisations in utero ou via l'allaitement maternel sont également possibles. ([Turck et al., 2015](#)).

Cette étape de sensibilisation, muette cliniquement, prépare le système immunitaire qui est maintenant prêt à déclencher une réaction allergique immédiate lors de contacts ultérieurs avec l'allergène ([Turck et al., 2015](#)).

II.6.1.2. La phase de déclenchement.

Cette phase correspond au deuxième contact de l'organisme avec le même allergène ou composant de cet allergène. A ce moment-là, l'allergène est capté par les anticorps (IgE) fixés à la surface des mastocytes et polynucléaires basophiles ([Lugnon et Chiny, 2013](#)).

Ceci provoque :

- Une dégranulation avec libération d'histamine, d'héparine, d'enzymes protéolytiques (tryptase, β-glucosaminidase ...), de facteurs chimiotactiques (ECF-A ...) ... ;
- La synthèse de médiateurs dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines (PG), thromboxane, leucotriènes (LT)) et du PAF (facteur d'activation des plaquettes) ;
- La production de cytokines : IL-4, IL-6, TNF-α.

Les monocytes/macrophages, les polynucléaires éosinophiles et les plaquettes interviennent dans un 2ème temps essentiellement par l'intermédiaire des mêmes médiateurs. Ils

participent majoritairement à la phase semi-retardée ($\approx 6^{\text{ème}}$ heure) de l'hypersensibilité immédiate (**Lugnon et Chiny, 2013**).

II.6.1.3. L'impact des différentes molécules relarguées.

- L'histamine : bronchoconstriction et vasodilatation artériolo-capillaire par les récepteurs H1 (augmentation des sécrétions gastriques par les récepteurs H2) ;
- Les enzymes protéolytiques : produisent du fragment C3 et des kinines qui ont un rôle de vasodilatation et de chimio-attraction ;
- Les LT-C4, LT-D4, PG-D2 : contraction des muscles lisses bronchiques, sécrétion de mucus et œdème muqueux ;
- Les PAF : activation des plaquettes (formation de micro thromboses), contraction des muscles lisses ;
- Les LT-B4 : chimio-attraction des polynucléaires neutrophiles et activation de leurs fonctions oxydatives. (**Yu et al., 2018**).

La connaissance de ces mécanismes permet de comprendre les principaux signes cliniques associés aux pathologies allergiques. De manière très simplifiée :

- La bronchoconstriction, la sécrétion de mucus, l'œdème muqueux pour l'asthme.
- La vasodilatation, l'œdème pour les états de choc anaphylactique, les urticaires, l'œdème de Quincke, les rhinites, les conjonctivites ...

La réponse allergique évolue donc en deux temps, précoce et tardif, correspondant au recrutement de populations cellulaires différentes. (**Yu et al., 2018**).

C'est au cours de ce deuxième contact avec l'allergène que le sujet déclenche une manifestation clinique de nature allergique plus ou moins grave. Selon l'endroit où les médiateurs se concentrent, la réaction allergique peut toucher le nez, les yeux, les bronches, la peau... Elle peut entraîner un choc anaphylactique si elle atteint tous les organes et conduire au décès (**Yu et al., 2018**).

II.6.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type IV.

L'hypersensibilité de type IV correspond aux réactions d'hypersensibilité retardée. Ce mécanisme, à médiation cellulaire, implique des lymphocytes T et des macrophages sensibilisés à un antigène.

On distingue deux phases chronologiques :

- Une phase de sensibilisation silencieuse, où les cellules présentant l'antigène présentent au système immunitaire un allergène aboutissant à la multiplication des clones de lymphocytes T spécifiques à l'allergène (Th1) ;
- Une phase de révélation, lors de la réintroduction du même allergène, avec activation des lymphocytes T spécifiques libérant des cytokines. **(Lugnon et Chiny, 2013).**

Les cytokines induisent par leurs activités le recrutement de cellules polymorphes sur le site de l'inflammation (lymphocyte T, macrophages, mastocytes, polynucléaire neutrophiles, éosinophiles...). Les réactions cliniques se produisent 24 à 48 heures après un contact avec l'antigène, c'est pourquoi l'on parle d'hypersensibilité retardée (HSR) **(Lugnon et Chiny, 2013).**

II.7. Les facteurs favorisant l'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire dépend à la fois de facteurs génétiques et de conditions environnementales présentes dès la vie fœtale. Détecter les facteurs de risque est un élément essentiel des futures stratégies préventives **(Moneret-vautrin, 2006)**

II.7.1. L'hérédité.

Chez l'enfant à naître, le risque de développer une maladie allergique est de 60 % si les deux parents sont atopiques, 20 % si un seul des parents est atopique et 10 % en l'absence d'antécédent familial connu **(Rance, 1998).**

II.7.2. L'hyperperméabilité intestinale :

Comme il a été vu précédemment dans la partie traitant de la physiopathologie de l'intestin, le tube digestif représente une vaste surface d'échanges avec le milieu extérieur. Il est constitué d'un système de défense très puissant. En effet, il offre une barrière à la fois mécanique (mucus, muqueuse intestinale) et immunitaire (système immunitaire digestif : GALT ou Gut Associated Lymphoid Tissue). Ce dernier étant en permanence sollicité par de nombreux antigènes instaure une tolérance vis-à-vis des antigènes inoffensifs (aliments et flore commensale). C'est pourquoi, le bon état de la muqueuse digestive est un facteur primordial de tolérance alimentaire ([Rance, 2004](#)).

Chez le nourrisson, l'immaturation de la muqueuse digestive et du système immunitaire intestinal réduisent l'efficacité de cette barrière digestive et participe donc à l'apparition d'une allergie alimentaire. ([Yu et al., 2018](#)).

D'autres facteurs sont également susceptibles de perturber la perméabilité intestinale : certaines atteintes virales et bactériennes, parasitaires ou encore toxiques ([Yu et al., 2018](#)).

II.7.3. L'excès d'hygiène : la théorie hygiéniste :

L'hypothèse du rôle des mesures d'hygiène dans l'augmentation de la fréquence des maladies allergiques est avancée. L'excès d'hygiène, la vaccination, l'utilisation excessive d'antibiotiques entraînent des modifications de la flore intestinale, or le contact avec les « bonnes bactéries » de l'environnement à cette période de la vie constitue un facteur protecteur ([Lugnon et Chiny, 2013](#)).

II.7.4. L'environnement fœtal.

La sensibilisation aux allergènes peut survenir pendant la vie fœtale. Le système immunitaire intestinal est en place à partir de quatre mois et demi de grossesse. Des études ont prouvé la présence d'anticorps IgE dans le sang du cordon, le fœtus est donc exposé aux allergènes alimentaires qui peuvent traverser le placenta. Cette sensibilisation in utero explique qu'un certain nombre de réactions allergiques apparaissent au premier contact du nourrisson avec allergène ([Moneret-vautrin, 2006](#)).

II.8. Les allergènes alimentaires :

Un allergène est une substance capable de provoquer des symptômes d'allergie. Il s'agit surtout de protéines de poids moléculaire (PM) compris entre 1,5 et 250 Kdaltons (kDa) (**Dutau, 2006**).

On distingue trois types d'allergènes : les pneumallergènes ou allergènes inhalés, les trophallergènes ou allergènes alimentaires ingérés et les allergènes de contact.

II.8.1. Les trophallergènes :

Les allergènes alimentaires sont en général des glycoprotéines dont la masse moléculaire est comprise entre 10 et 70 kDas, à point isoélectrique acide. Elles appartiennent à la famille des albumines (solubles dans l'eau) ou des globulines (solubles en soluté salin). Plus rarement, elles sont solubles dans l'alcool, comme les gliadines. (**Moneret-vautrin, 2006**).

Un aliment contient des centaines de protéines, dont une dizaine à une quarantaine se relèvent allergénique. Un allergène est qualifié de « majeur » lorsque 50% des individus sensibilisés à l'aliment présentent des anticorps IgE spécifiques dirigés contre cet allergène. Par exemple, l'arachide contient, sur neuf allergènes identifiés (**Moneret-vautrin, 2006**), trois allergènes majeurs. Un aliment sera d'autant plus sensibilisant qu'il renferme d'allergènes majeurs.

II.8.2. Les déterminants allergéniques :

L'allergénicité d'une protéine concerne des portions limitées de la molécule, appelées déterminants antigéniques ou épitopes. Ceux qui réagissent avec les lymphocytes T sont appelés épitopes T ; ceux qui se lient aux IgE et qui sont aptes à réagir avec les lymphocytes B sont les épitopes B. (**Lugnon et Chiny, 2013**).

On distingue des épitopes séquentiels, dépendant de l'enchaînement des acides aminés (AA) (structure primaire), et des épitopes conformationnels, dépendant de la structure tertiaire ou quaternaire. Les épitopes conformationnels sont plus accessibles à la dénaturation par la cuisson ou la digestion que les épitopes séquentiels. La majeure partie des épitopes B est de type conformationnel (**Lugnon et Chiny, 2013**).

II.8.3. Les caractéristiques des trophallergènes :

Plusieurs propriétés physico-chimiques caractérisent les trophallergènes et expliquent leur allergénicité.

II.8.3.1. La résistance à la chaleur :

Les protéines alimentaires sont le plus souvent thermostables, résistantes à pH acide et aux protéases. La résistance à la dénaturation thermique caractérise les épitopes dits thermostables. (Lugnon et Chiny, 2013).

Un aliment peut contenir les deux types d'allergènes, thermostables et thermolabiles. Selon le profil individuel de sensibilisation, certains allergiques tolèrent un aliment cuit, d'autres non. Ainsi, dans le cas des viandes, les allergènes sont facilement dégradés par la cuisson prolongée. En conséquence, les viandes bien cuites sont tolérées par les enfants allergiques. De même, l'allergène majeur de la pomme de terre (patatine) est dégradé dès 28°C. De ce fait, l'allergie à la pomme de terre cuite est exceptionnelle (Lugnon et Chiny, 2013).

Pour certains allergènes, le traitement par la chaleur peut au contraire augmenter leur pouvoir allergénique. En effet, le chauffage peut rendre l'aliment plus réactogène (cas des céréales) ou faire apparaître des allergènes masqués (cas des noix de pécan et crevettes). (Lugnon et Chiny, 2013).

II.8.3.2. La résistance à la protéolyse :

La résistance des protéines aux enzymes digestives et à un pH acide est une caractéristique de l'allergénicité alimentaire. Les allergènes tels que ceux du soja, de l'arachide ou de la moutarde conservent toute leur allergénicité pendant la digestion. Mais beaucoup d'allergènes alimentaires perdent leur pouvoir allergénique en peu de temps (15 secondes à 1 minute). Toutefois, de petits peptides restent encore allergéniques, comme le montrent les allergies alimentaires dues à des hydrolysats poussés de protéines de lait. (Yu *et al.*, 2018).

Les épitopes conformationnels sont plus sensibles à la chaleur et à la protéolyse que les épitopes linéaires. En fonction de la nature des épitopes auxquels il est sensibilisé, le patient allergique pourra ou non tolérer l'aliment cuit (Yu *et al.*, 2018).

II.8.3.3. La résistance au pH :

La résistance au pH modérément acide caractérise de nombreux trophallergènes. Par exemple, l'allergène majeur de l'arachide n'est pas dénaturé à pH 3. (Lugnon et Chiny, 2013).

La résistance des protéines à la cuisson, de même que leur résistance à la digestion enzymatique sont des propriétés auxquelles on accorde une grande importance. C'est en effet de la capacité ou non à résister à ces deux épreuves que dépend le devenir allergénique d'une protéine. La maturation des fruits et légumes augmente leur allergénicité. L'allergénicité dépend aussi du taux d'allergène majeur dans l'aliment (Lugnon et Chiny, 2013).

II.8.4. La nomenclature des allergènes :

La dénomination des allergènes s'effectue selon le nom taxonomique, pour chaque allergène on retrouve donc :

- Le nom scientifique de la source en latin ;
- Les trois premières lettres du genre ;
- La première lettre de l'espèce ;
- Le numéro arabe qui correspond à l'ordre chronologique d'identification de l'allergène. (Lugnon et Chiny, 2013).

On peut aussi rajouter la masse moléculaire, les fonctions biologiques et les homologies connues avec d'autres protéines. (Lugnon et Chiny, 2013).

Par exemple, pour l'arachide (*Arachis hypogea*), on écrit : Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3... (Lugnon et Chiny, 2013).

II.8.5. La classification des allergènes :

Actuellement les allergènes sont classés selon la classification biochimique des protéines, et selon les molécules identifiées, en y ajoutant les allergènes de fonctions biologiques connues.

Parmi les allergènes identifiés, on trouve les classes protéiques suivantes :

- Des protéines structurelles et de régularisation comme les profilines (fruits, légumes, latex, bouleau), les tropomyosines (crustacés, mollusques) ou la paralbumines de la morue ;
- Des protéines de réserve telles que les globulines (sarrasin et arachide), des albumines (noix, arachide), les protéines de réserves des céréales (gliadines) et des pommes de terre (patatines).
- Des protéines PR (pathogenesis-related), protéines induites par les agents pathogènes ou un stress chimique : on en trouve différentes sortes dans les fruits, les légumes et le paprika ;
- Des enzymes comme la papaine présente dans les fruits exotiques, les amylases des céréales ou encore le lysozyme de l'œuf (**Lugnon et Chiny, 2013**).

II.8.6. Les voies d'exposition :

Les allergènes alimentaires ne sont pas sensibilisant uniquement par voie digestive. En effet, certains sont sensibilisants et réactogènes sous forme particulière et volatile dispersées dans l'atmosphère suite à la manipulation, l'épluchage ou encore la cuisson des aliments en cause. Ceci explique les asthmes professionnels dans les industries d'agroalimentaire et les manifestations cliniques observées chez les patients allergiques suite à leur passage dans un lieu de cuisson ou de dissémination. (**Lugnon et Chiny, 2013**).

D'autres aliments peuvent se comporter comme des allergènes par contacts répétés. Par exemple, un enfant dans le père est allergique aux arachides peut se sensibiliser par simple massage à l'huile d'amande douce (**Lugnon et Chiny, 2013**).

II.8.7. Les allergènes alimentaires :

Sachant qu'un aliment est constitué de milliers de protéines, tous les aliments peuvent être impliqués dans les allergies alimentaires. Toutefois, les études effectuées par l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) estiment que 90 % des allergies alimentaires correspondent à sept catégories d'aliments : lait, œuf, arachide, fruits à coque, blé, poissons, crustacés. (**Lugnon et Chiny, 2013**).

D'autres études ont également permis de démontrer que la fréquence relative des allergènes alimentaires varie généralement avec l'âge : les allergènes de source animale étant plus représentés dans les allergies de l'enfance (53% des cas) et les allergènes végétaux dans les allergies de l'adulte (84% des cas). **(Lugnon et Chiny, 2013).**

Si la prévalence des allergènes évolue avec l'âge, elle est également différente selon le pays et les coutumes culinaires associées. **(Lugnon et Chiny, 2013).**

Plusieurs classifications des principaux aliments responsables des allergies alimentaires sont donc possibles :

- Fréquence relative en fonction de l'âge (enfants – adultes) ;
- Type d'aliments allergéniques en fonction de l'évolution de la prévalence au sein d'une population de patients allergiques alimentaires ;
- Répartition en fonction de l'origine de l'allergène (animale ou végétale) **(Lugnon et Chiny, 2013).**

II.8.8 Les principaux allergènes d'origines animales :

II.8.8.1 Le lait de vache :

Il existe trois types de réactions indésirables au lait de vache :

- L'allergie au lait proprement dite ;
- L'intolérance au lait ;
- L'intolérance au lactose (sucre présent uniquement dans le lait).

Les deux derniers types de manifestations mettent en jeu des mécanismes non immuno-allergiques et seront développer dans la partie « intolérance alimentaire ».

L'allergie vraie aux protéines de lait de vache est provoquée par plusieurs protéines, principalement :

- La caséine ;

- La β -lactoglobuline ;
- L' α -lactalbumine.

Les manifestations cliniques des réactions allergiques sont des vomissements, diarrhées, urticaires, dermatite atopique, angio-oedème, asthme ou anaphylaxie (**Lugnon et Chiny, 2013**).

Chez les enfants, l'allergie intervient souvent mais pas exclusivement chez les nouveau-nés souffrant de dermatite atopique vers l'âge de 3 mois. Les réactions sont provoquées par des traces d'antigène de lait de vache dans le lait maternel lorsque la mère consomme des produits laitiers durant l'allaitement, ou par le lait de vache directement donné au bébé. Le premier contact avec l'allergène pourrait même parfois avoir lieu in utero. (**Kokkonen & Tikkanen, 2001**).

Les protéines de lait de vache représentent le troisième allergène (8%) chez l'enfant, en France, après l'œuf et l'arachide. (**Kokkonen & Tikkanen, 2001**).

L'allergie au lait de vache disparaît généralement avant l'âge de trois ans. Cependant, une récente étude finlandaise a montré qu'environ la moitié des enfants ayant souffert d'allergies au lait avant l'âge d'un an garde certaines séquelles comme une croissance moindre et la persistance de symptômes gastro-intestinaux suite à l'absorption de produits laitiers. Par ailleurs, l'allergie pourrait être définitive dans 20% des cas (**Kokkonen & Tikkanen, 2001**).

Chez les adultes, l'allergène prédominant est la caséine. Les réactions croisées avec le lait de vache mettent en cause le lait de chèvre ou de brebis ainsi que les protéines du lait maternel et plus généralement les protéines de bœuf. (**Kokkonen & Tikkanen, 2001**).

II.8.8.2 L'œuf :

En France comme dans tous les pays, l'œuf est l'allergène principal chez l'enfant (35% des cas d'allergie, contre 1,3% chez l'adulte) et peut causer des réactions sévères. Les principales protéines allergènes sont présentes dans le blanc d'œuf : ovalbumine (58% du blanc d'œuf), ovo mucoïde (11%), conalbumine (14%), lysozyme (3,4%) (**Schwartz, 1992**). Les manifestations allergiques à l'œuf peuvent être cutanées (urticaire, eczéma), respiratoires (asthme), voire systémiques (anaphylaxie).

L'allergie à l'œuf apparaît généralement tôt, dès les premiers mois ; la sensibilisation de l'enfant pouvant se produire pendant la grossesse ou par l'intermédiaire de l'allaitement, par consommation d'œuf par la mère (Schwartz, 1992). Les vaccins contre les oreillons, la grippe, la fièvre jaune, fabriqués sur des souches d'œufs, sont contre-indiqués chez ces enfants, bien que certains auteurs reviennent aujourd'hui sur ces recommandations. Les enfants guérissent généralement vers l'âge de quatre-cinq ans ; dans certains cas, cependant, on peut conserver cette allergie toute la vie. L'allergie précoce à l'œuf, plus spécialement quand elle est associée à un eczéma, augmente les symptômes d'allergies respiratoires et la sensibilisation aux pneumallergènes dans la petite enfance (Lugnon et Chiny, 2013).

II.8.8.3 Le poisson :

La prévalence de l'allergie au poisson est mal connue mais il est généralement admis qu'elle est plus importante dans les pays à forte consommation comme les pays scandinaves ou le Japon. En France, elle touche 5% des enfants et 3% des adultes souffrant d'allergies alimentaires.

De nombreuses espèces de poissons sont mises en cause dans les allergies : morue, thon, saumon, sardine, anchois, poissons d'eau douce, sole, colin ... (Lugnon et Chiny, 2013).

Certaines personnes ne réagissent qu'à une seule espèce, d'autres à plusieurs.

Les réactions recensées suite à l'ingestion ou l'inhalation de vapeurs de cuisson de poisson sont le plus souvent des démangeaisons et de l'urticaire, suivis de difficultés respiratoires, voire des réactions anaphylactiques. Ces réactions allergiques sont probablement souvent confondues avec des manifestations de fausses allergies alimentaires, liées à la richesse naturelle en histamine des poissons. (Lugnon et Chiny, 2013).

La réactivité croisée entre certaines variétés de poisson n'est pas rare du fait de similitude dans les séquences d'acides aminés : 85% des enfants allergiques à la morue, le sont également à au moins une des 17 autres espèces de poissons dont la sole, la perche, l'anguille et le thon. Des sensibilisations croisées aux crustacés (crevettes en particulier) ont également été associées à des allergies au poisson (Lugnon et Chiny, 2013).

II.8.8.4 Les crustacés et mollusques :

Les crustacés et mollusques peuvent être à l'origine de réactions diverses : allergies alimentaires vraies, mais aussi fausses allergies alimentaires car, comme pour le poisson, ce sont généralement des aliments riches en histamine ou provoquant une libération histaminique chez le consommateur. Les principaux crustacés impliqués dans des réactions allergiques sont : la crevette, le crabe, la langouste, la langoustine, le homard ; les principaux mollusques : gastropodes (escargots), bivalves (huîtres, moule, palourde), céphalopodes (coquille Saint Jacques, calamar, poulpe, seiche). **(Lugnon et Chiny, 2013).**

Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont de type : rhinite, troubles intestinaux, urticaire, asthme et plus rarement choc anaphylactique **(Lugnon et Chiny, 2013).**

II.8.9 Les principaux allergènes d'origines végétales :

II.8.9.1 L'arachide :

L'arachide est une plante légumineuse pouvant être consommée sous diverses formes : en apéritif par exemple sous forme de cacahuètes fraîches ou grillées, sous forme d'huile, de beurre (ex : beurre de cacahuète, très consommé dans les pays anglo-saxons), d'additif ; l'arachide est présente dans de nombreux aliments, notamment industriels, et peut constituer un allergène masqué, car elle est difficile à détecter et largement utilisée. **(Lugnon et Chiny, 2013).**

En dehors de sa présence ubiquitaire dans l'alimentation, un autre problème concerne l'augmentation de la prévalence de l'allergie à l'arachide avec une sensibilisation de plus en plus précoce des enfants. **(Lugnon et Chiny, 2013).**

La protéine d'arachide est très thermostable. Cependant, le rôtissage de l'arachide (porté à 180°C ou davantage) augmente son allergénicité par rapport à l'arachide bouillie : dans ce dernier cas, la liaison aux IgE d'Ara h 1, 2, 3 est significativement diminuée. La dose provoquante des symptômes allergiques est très faible : 100 µg, c'est pourquoi la moindre contamination croisée peut être dangereuse pour l'individu sensibilisé **(Lugnon et Chiny, 2013).**

Les réactions allergiques à l'arachide sont graves, puisque cet aliment est mis en cause dans de nombreuses réactions anaphylactiques). En France, une étude récente a défini les caractéristiques cliniques de l'allergie à l'arachide : dermatite atopique (40%), œdème de

Quincke (37%), asthme (14%), choc anaphylactique (6%) et symptômes digestifs (1,4%) (**Moneret-Vautrin *et al.*, 1998**).

II.8.9.2 Les noix :

Les noix (fruits oléagineux) principalement mises en cause dans les allergies alimentaires sont les amandes, les noix du Brésil, les noix de cajou, les noisettes, les noix Macadamia, les noix de pécan, les pignons et les pistaches. Comme pour l'arachide, les noix peuvent constituer des allergènes masqués dans de nombreux produits alimentaires industriels où elles sont utilisées comme arômes (notamment dans le chocolat). Les réactions allergiques peuvent être très sévères et dans quelques cas mettre en jeu le pronostic vital. Les symptômes sont principalement cutanés (89%), respiratoires (52%) et digestifs (32%) (**Lugnon et Chiny, 2013**).

Des sensibilisations croisées avec le groupe des Légumineuses sont relevées dans près d'un cas sur deux mais pas d'allergies croisées.

II.8.9.3 Le sésame :

La principale graine, hormis l'arachide, provoquant des réactions allergiques est la graine de sésame. D'une gravité certaine puisqu'elle peut provoquer des réactions anaphylactiques, l'allergie au sésame est principalement causée par deux protéines, le vecteur pouvant être aussi bien la forme graine que la forme huile. (**Lugnon et Chiny, 2013**).

Les symptômes allergiques varient du picotement des lèvres au choc anaphylactique en passant par l'urticaire ou l'asthme. Quelques réactions croisées ont été signalées avec les graines de pavot, les kiwis, les noisettes et le seigle (**Lugnon et Chiny, 2013**).

II.8.9.4 Le soja :

Comme l'arachide et les noix, l'allergie au soja s'est développée récemment avec son utilisation exponentielle sous forme d'ingrédient alimentaire (lécithine de soja, agents de texture, émulsifiants entre autres) dans les produits industriels de nature très diverses, parfois inattendue (viande hachée, plats cuisinés...), nécessitant un étiquetage précis. Provoquant des réactions graves, voire mortelles chez les personnes sensibles, son allergénicité est conférée par plusieurs protéines distinctes. L'hypersensibilité à une de ces protéines suffit à développer une allergie au soja. Dans certains cas, les enfants allergiques au lait de vache nourris avec du lait de soja

risquent de développer une hypersensibilité. C'est pourquoi le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie, dans un article publié en novembre 2001, déconseille l'utilisation des préparations à base de protéines de soja dans la prévention des manifestations allergiques que l'enfant soit à risque allergique ou non ([Turck et al., 2015](#)).

II.8.9.5 Les céréales :

Les céréales sont principalement à l'origine de deux pathologies immunoallergiques : l'allergie alimentaire de type I, IgE dépendante, mais aussi l'intolérance au gluten à l'origine de maladie cœliaque (mécanisme d'hypersensibilité de type IV).

Toutes deux sont des maladies très handicapantes pour le malade, pour lequel la surveillance et le contrôle des aliments consommés sont les seules issues.

Les principales céréales en cause dans des réactions allergiques sont le blé, le seigle, l'orge, l'avoine, le maïs et le riz.

Les protéines le plus souvent mises en cause sont les inhibiteurs de l' α - amylase ou de la trypsine (blé, orge, riz, avoine), les protéines de transfert de lipides (maïs).

Les symptômes recensés sont plus généralement de type cutané (dermatite atopique chez l'enfant) ou respiratoire (asthme), parfois il s'agit de manifestations digestives. Plusieurs cas d'anaphylaxie induite par l'exercice physique ont également été rapportés ([Lugnon et Chiny, 2013](#)).

II.8.9.6 Les fruits et légumes :

Les allergies alimentaires aux fruits et légumes sont principalement diagnostiquées chez les adultes où elles représentent 50% des cas. Elles sont généralement associées à une sensibilisation pollinique (pollens de bouleau, de Graminées ou d'armoise) ou à une réaction croisée avec le latex. Regroupés sous le nom de syndrome de l'allergie orale (encore appelé syndrome de Lessof), les symptômes allergiques ne mettent généralement pas en jeu le pronostic vital (démangeaison et sensation de brûlures au niveau des lèvres, de la bouche, de la gorge, larmolement et picotement des yeux, écoulement nasal et éternuement).

Cependant, des réactions plus graves peuvent survenir : urticaire, œdème oropharyngé, voire plus rarement : vomissement, diarrhée, asthme bronchique, urticaire généralisée, choc

anaphylactique. Les cas de réactions anaphylactiques sont causés principalement par le kiwi, l'avocat, la châtaigne, le céleri, le persil, les haricots, le cumin, les noisettes et l'ail. La sensibilité peut se faire au simple contact avec l'aliment (**Lugnon et Chiny, 2013**).

II.8.10. Les additifs alimentaires :

Les additifs alimentaires sont très répandus en raison d'une consommation croissante des produits transformés dans nos sociétés. Les additifs les plus fréquents sont les colorants, les conservateurs antiseptiques, les conservateurs antioxydants, les agents de texture (gélifiants, émulsifiants, épaississants), les arômes et édulcorants et les gélatines (**Rance, 1998**).

Les réactions possibles sont variées : elles sont généralement cutanées (urticaire), respiratoires (asthme), voire anaphylactiques. Il peut s'agir de réactions allergiques (IgE médiée ou cellulaire), d'intolérances, voire de pseudo-allergies. Les additifs mis en cause peuvent être aussi bien des colorants (azoïques comme la tartrazine), que des antioxydants (BHA/BHT, sulfites) ou des conservateurs (benzoate). Les sulfites semblent être le groupe d'additif posant le plus de problèmes sanitaires notamment chez les asthmatiques (**Lugnon et Chiny, 2013**).

II.8.11. Les organismes génétiquement modifiés :

Les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) sont définis par la directive du Conseil 2001/18/CE comme « un organisme dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle ».

Les risques potentiels d'allergénicité des OGM ont conduit les autorités de nombreux pays à définir des procédures d'évaluation de l'innocuité des OGM avant leur mise sur le marché, mais aussi à insister sur l'importance d'une surveillance des éventuels accidents liés à la consommation de ces aliments OGM ou issus d'OGM après leur mise sur le marché ce qui nécessite étiquetage et traçabilité (**Moneret vautrin, 2006**).

II.9. Les symptômes :

Les signes d'allergies apparaissent habituellement dans les minutes suivant l'absorption de l'aliment (et jusqu'à 2 heures après).

Leur nature et leur intensité varient d'une personne à l'autre. Ils peuvent inclure l'un ou l'autre des symptômes suivants, seuls ou en association (Yu *et al.*, 2018).

II.9.1. Symptômes cutanés :

Des démangeaisons, des éruptions cutanées, des rougeurs, un gonflement des lèvres, du visage et des membres.

II.9.2. Symptômes respiratoires :

Une respiration sifflante, une sensation de gonflement de la gorge, une difficulté à respirer, une sensation d'étouffement (Zagon *et al.*, 2015).

II.9.3. Symptômes digestifs :

Des crampes abdominales, de la diarrhée, des coliques, des nausées et des vomissements. (S'il s'agit des seuls symptômes détectés, il est rare que la cause soit une allergie alimentaire.

II.9.4. Symptômes cardiovasculaires :

Une pâleur, un pouls faible, des étourdissements, une perte de conscience.

Remarques :

Pour qu'il soit question de réaction anaphylactique, les symptômes doivent être très prononcés. Habituellement, plus d'un système est atteint (cutané, respiratoire, digestif, cardiovasculaire).

Pour qu'il soit question d'un choc anaphylactique, il doit y avoir chute de la pression sanguine. Celle-ci peut entraîner une perte de conscience, de l'arythmie et même la mort

II.9.5. Anaphylaxie et chocs anaphylactiques :

Ces manifestations mettent en œuvre des réactions d'hypersensibilité immédiate de type I. L'anaphylaxie aiguë et le choc anaphylactique représentent les formes cliniques les plus graves de l'allergie alimentaire car le pronostic vital peut être mis en jeu.

Le choc anaphylactique se caractérise par la richesse des signes cliniques. Il survient quelques minutes à trente minutes après l'ingestion de l'allergène responsable. Le sujet ressent

une bouffée de chaleur, un prurit au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, du cuir chevelu et rapidement les symptômes suivants apparaissent :

- **Les symptômes cutanés** : urticaires, œdème de Quincke ou rash écarlate ; l'œdème du visage ou la pâleur sont plus fréquent chez l'enfant ;
- **Les symptômes cardio-vasculaires** : tachycardie sinusale, chute tensionnelle.
- **Les symptômes respiratoires** : soit gêne respiratoire haute par œdème laryngé, soit gêne respiratoire basse par spasme bronchique avec auscultation riche à type de sibilantes, ou « bruits de pigeonier » liés à l'importance de l'hypersécrétion, on peut aussi observer une cyanose des lèvres ;
- **Les symptômes digestifs** : nausées, impression de plénitude gastrique, diarrhée tardive (1 à 2h après le début du choc)

D'autres symptômes peuvent apparaître comme l'hypersécrétion au niveau oculaire, nasal, bronchique et cutané ([Yu et al., 2018](#)).

Chapitre III :
Matériels et
méthodes

Chapitre III : Matériels et Méthodes.

Ce chapitre décrit les expérimentations qui devraient avoir lieu. Estimées à 15% au mois de Mars, les manipulations ont été arrêtées suite à la crise sanitaire et les résultats ne sont pas inclus dans ce mémoire. Le protocole expérimental approuvé est ce lui de [Ma et al. \(2019\)](#) et est détaillé ci-après:

III.1. Matériels

III.1.1. Les souris

Des souris mâles à 6–8 semaines étaient soumises aux conditions spécifiques d'élevage pendant une semaine pour permettre l'adaptation à l'environnement. Une alimentation standard en granulés extrudés et de l'eau a été fournis *ad libitum*. Les souris ont été traitées ([Ma et al., 2019](#)) selon les protocoles décrits ci-dessous :

III.1.2. Les probiotiques

Les probiotiques ont été aimablement fournis par un fournisseur pharmaceutique ([Ningbo, Chine](#)) sous forme d'un mélange lyophilisé composé de six organismes différents (*Lactobacillus gasseri* LK001, 40% ; *Lactobacillus salivarius* LK002, 20% ; *Lactobacillus johnsonii* LK003, 15% ; *Lactobacillus paracasei* LK004 % ; *Lactobacillus reuteri* LK005, 5% ; *Bifidobacterium animalis* LK011, 15%) à une concentration de 5×10^{10} UFC de bactéries totales vivantes / g. La concentration de chaque souche est couverte par un brevet. Le numéro de demande de brevet est 201711150909.5. Chaque souche a été isolée du tractus intestinal de nouveau-nés sains et normaux chez Pro MD Biotech Company Limited ([Tainan, Chine](#)) avec un système de détection à haut débit qui présente des caractéristiques probiotiques. La poudre lyophilisée des probiotiques mélangés a été produite en utilisant un système de culture à haute densité (ProMD Biotech Company Limited). La poudre a été stockée à -4°C. Les tests de stabilité ont démontré que la viabilité cellulaire pouvait être maintenue à température ambiante jusqu'à 3 mois. Chaque souche probiotique du mélange est démontrée par la Commission Nationale de la Santé de la République Populaire de Chine comme une souche pouvant être utilisée pour l'alimentation. Chaque souche a été identifiée et conservée par le China Center of Industrial Culture Collection pour garantir sa sécurité et sa pureté.

III.2. Méthodes

III.2.1. Conception expérimentale

L'expérience animale est illustrée dans [la figure 7](#). En bref, les souris ont été divisées en quatre groupes : un groupe témoin, un groupe ovalbumine (OVA), un groupe traité aux probiotiques sans sensibilisation OVA (groupe LK) et groupes traités aux probiotiques avec une sensibilisation OVA (groupe OVA + LK). Les souris des groupes OVA et OVA + LK ont été sensibilisées par voie intrapéritonéale avec 50 µg d'OVA (Sigma, St. Louis, MO, USA) et 2 mg d'alum (sulfate d'Aluminium) dans 0,2 ml de solution saline tamponnée au phosphate (PBS) les jours 0 et 14 et ont été testés par voie orale avec 50 mg d'OVA dans 0,2 ml de solution saline tous les 3 jours pour un total de six fois du jour 28 au 43 pour établir un modèle approprié d'allergie alimentaire. Les souris des groupes contrôlent et LK ont été sensibilisé et mis au défi à la place. Les souris des groupes LK et OVA + LK ont reçu 0,2 ml de probiotiques dans l'eau de boisson par voie orale (5×10^7 UFC / ml) du jour 1 au jour 43, tandis que les souris des deux autres groupes ont reçu des quantités égales de solution saline normale comme placebo. Le jour de l'épreuve (43j), le traitement aux probiotiques a été effectué 1 h avant l'épreuve.

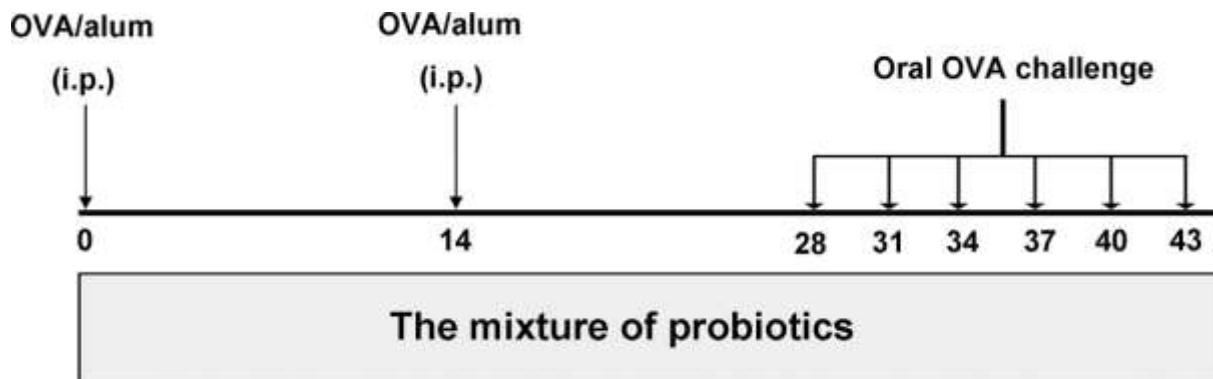


Figure 7 : Procédure expérimentale de [Ma et al. \(2019\)](#).

Les souris ont été sensibilisées avec deux injections intrapéritonéales d'ovalbumine (OVA, 50 µg par souris) à un intervalle de 14 jours (jours 0, 14) et testées avec de l'OVA tous les trois jours de 28 à 43 pour établir un modèle de souris contre les allergies alimentaires.

Les souris ont reçu une suspension bactérienne (5×10^7 UFC / ml) dans les groupes LK et OVA + LK ou une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) dans les groupes témoin et OVA par voie orale du jour 1 au jour 43.

III.2.2. Évaluation de l'anaphylaxie intestinale

L'anaphylaxie intestinale a été évaluée par les taux de diarrhée allergique, de symptômes anaphylactiques, d'IgE spécifiques à l'OVA (OVA-IgE), d'IgG1 spécifiques à l'OVA (OVAIgG1) et de protéase 1 des mastocytes de souris (mMCP 1) dans le sérum. Le score de diarrhée a été mesuré pendant 60 minutes après la provocation comme décrit précédemment ([Shin et al., 2014](#)). Les symptômes anaphylactiques ont été enregistrés et évalués comme décrit précédemment, avec des scores allant de 0 à 5 ([Sun et al., 2007](#)). Le sérum a été obtenu 1 à 2 h après le dernier test OVA pour la détection des OVA-IgE, OVA IgG1 et mMCP 1 en utilisant ELISA ([Chondrex, Redmond, WA, USA](#) ; [eBioscience, San Diego, CA, USA](#)) selon les instructions du fabricant.

III.2.3. Stimulation in vitro des cellules de rate pour l'expression des cytokines

Des suspensions individuelles de cellules spléniques ont été préparées ([Chine](#)) et cultivées comme décrit précédemment ([Capobianco et al., 2008](#)). Les érythrocytes de la rate ont été éliminés par un tampon de lyse des globules rouges. Les cellules de rate ont été cultivées à une concentration de 10^6 cellules dans 1 ml de milieu avec ou sans OVA (50 µg / ml) pendant 4 jours à 37 °C et 5% de CO₂. Les niveaux d'IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 et IFN-γ dans les surnageants de culture ont été mesurés par ELISA ([ReyBiotech, Norcross, GA, USA](#)).

III.2.4. Détermination des anticorps IgA locaux dans les extraits fécaux

Les échantillons fécaux ont été collectés pour être détectés dans des conditions stériles après la dernière provocation par OVA. Un kit ELISA disponible dans le commerce a été utilisé pour déterminer la concentration d'OVA-IgA dans des échantillons fécaux ([Chondrex, Redmond, WA, USA](#)) en suivant les instructions du fabricant ([Ma et al., 2019](#)).

III.2.5. Analyse par cytométrie en flux

Des suspensions unicellulaires isolées de la rate, des patches de Peyer (PP) et des ganglions lymphatiques mésentériques (MLN) ont été préparés et colorés pour des analyses de tri cellulaire activé par fluorescence (FACS). Pour détecter les CD103 + DC, les cellules ont été colorées avec CD11c-PerCP Cy5.5, MHC II APC et CD103-PE. (**BioLegend, San Diego, CA, USA**). Pour détecter les Treg, les cellules ont d'abord été colorées avec CD4 PerCP et CD25-APC (**BioLegend, San Diego, CA, USA**) pour les marqueurs de surface. Ensuite, les cellules ont été incubées à 4 ° C pendant 45 à 60 min avec le réactif de fixation (**BioLegend**) dans des conditions de résistance à la lumière et lavées au moins deux fois à l'aide du réactif de perméabilisation (**BioLegend**) et colorées avec FoxP3-PE pour les marqueurs intracellulaires. Les données ont été acquises avec le système BD FACSCanto (**BD Biosciences, San Jose, CA, USA**) et analysées par le logiciel FlowJo 10.0.7 (**Tree Star Inc., Ashland, OR**).

III.2.6. Essai de coculture in vitro

Les PP et les MLN ont été retirés pour faire des suspensions unicellulaires à partir de souris dans les groupes OVA et OVA + LK. Ensuite, les suspensions cellulaires ont été colorées avec CD11c-PerCP Cy5.5, CD103-PE et MHC II-APC, suivies d'un tri cellulaire avec un trieur de cellules MoFlo XDP (**Beckman Coulter, Brea, CA, USA**). Les suspensions de cellules spléniques dérivées de souris naïves ont été obtenues de la même manière, et les cellules CD4 + naïves ont été triées avec un kit d'isolement des cellules CD4 + T naïves de souris (**Miltenyi Biotech, Bergish Gladbach, Allemagne**) suivi d'un tri cellulaire avec un trieur de cellules MoFloTM XDP (**Beckman Coulter, Brea, CA, USA**). La cytométrie en flux a montré une pureté de plus de 95% de toutes les cellules isolées. Ensuite, les CD103 + DC isolés (5×10^4 / puits) ont été co-cultivés avec les cellules T CD4 + naïves isolées (2×10^5 / puits) en présence de 50 µg / ml OVA, IL 2 (10 ng / ml, Peprotech) et TGF-β1 (0,2 ng / ml, Peprotech) dans un milieu supplémenté avec 1% de pénicilline / strepto ycin, 10% de FBS (**Tianhang, Hangzhou, Chine**) et 0,5% de glutamine pendant 4 jours. Après la culture, les cellules ont été collectées et colorées avec CD4-PerCP, CD25-APC et FoxP3-PE (**BioLegend, San Diego, CA, USA**) comme précédemment décrit et analysé sur BD FACSCalibur (**BD Biosciences, San Jose, CA, USA**). Ensuite, les surnageants des cellules co-cultivées ont été récoltés et les niveaux d'IL-4, IL-10, IL-13 (**RayBiotech, Norcross, GA, USA**) et TGF-β (**R&D Systems, Minneapolis, MN, USA**) ont été évalués par ELISA.

III.2.7. Isolement d'ADN fécal

Les échantillons de matières fécales fraîches ont été prélevés rapidement dans des conditions stériles dans un tube de 2 ml et stockés à -80 ° C. **Ma et al. (2019)** avaient utilisé le mini kit QIAamp Fast DNA Stool Mini (**QIAGEN, Valencia, CA, USA**) pour isoler l'ADN dans les échantillons fécaux selon les instructions du fabricant avec des échantillons combinés dans chaque groupe (n = 6). La concentration d'ADN a été détectée par un spectrophotomètre Nanodrop ND-1000 (**Termo Fisher Scientific, San Jose, CA, USA**), et la norme de contrôle de la qualité a été déterminée par un rapport 260 / A280 entre 1,8 et 2,0.

III.2.8. Analyse du microbiome

Le microbiote intestinal a été évalué par séquençage d'ARNr 16S à l'aide de la plate-forme MiSeqPEX 300 pb (**Itechgene, Shanghai, China**). **Ma et al. (2019)** ont utilisé le logiciel USEARCH 8.0 pour extraire des données propres des données brutes. Les séquences chimériques ont été supprimées par UPARSE (version 7.1 <http://drive5.com/uparse/>) ; puis les unités taxonomiques opérationnelles (OTU) ont été classées sur la base d'une similitude de 97%. L'affiliation phylogénétique de chaque séquence du gène d'ARNr 16S a été déterminée par le classificateur RDP (<http://rdpcme.msu.edu/>) ; basé sur la base de données Silva (SSU 123) 16S rRNA avec un seuil de confiance de 70%.

L'estimateur Chao1 (<http://www.mothur.org/wiki/Chao>) a été analysé pour estimer la richesse du microbiote. Les caractéristiques de la diversité ont été analysées sur la base de l'indice de diversité non paramétrique de Simpson. (<http://www.mothur.org/wiki/simpson>). La distance UniFrac non pondérée, la distance de Bray-Curtis et la distance UniFrac pondérée ont été évaluées dans QIIME, et la dissemblance des compositions de la communauté microbienne a également été évaluée par des tracés d'analyse de coordonnées principales (PCoA) générés par le pipeline QIIME. La signification statistique parmi différents groupes a été déterminée par PERMANOVA en utilisant 10 000 permutations (package QIIME). L'analyse discriminante linéaire (LDA) et la taille de l'effet de l'analyse discriminante linéaire (LEfSe) ont été utilisées pour analyser l'abondance diversifiée des taxons parmi les groupes. Des analyses de redondance (RDA) et PCoA ont été réalisées dans R (<http://www.R-project.org/>).

III.2.9. Analyses statistiques

Les données ont été exprimées comme la moyenne \pm SEM. Toutes les données ont été analysées avec le logiciel SPSS (**version 17.0; IBM, Armonk, NY, USA**). La signification statistique a été déterminée par le test t de Student, l'ANOVA unidirectionnelle a été utilisée pour les tests paramétriques et Mann Whitney U a été utilisé pour les tests non paramétriques. Une valeur $P < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Chapitre IV :
Résultats et
discussion

Chapitre IV : Résultats et Discussion.

IV.1. Résultats

IV.1.1. Le traitement avec le mélange de probiotiques a atténué l'allergie alimentaire induite par l'Ovalbumine :

Dans l'étude initiale, [Ma et al. \(2019\)](#) ont démontré l'effet du mélange de probiotiques sur la régulation de la réponse allergique induite par l'OVA dans un modèle murin d'allergie alimentaire ([Figure 7](#)). Les souris du groupe OVA ont montré une réponse allergique significative évaluée par le score de diarrhée ([Figure 8A](#)), et le score des symptômes anaphylactiques ([Figure 8B](#)), indiquant la validité du modèle. Ils n'ont observé aucun symptôme allergique chez la souris du groupe LK, tandis qu'une atténuation significative de l'allergie intestinale chez la souris du groupe OVA + LK a été clairement notée. Comparativement aux souris du groupe témoin, les souris du groupe OVA ont montré une augmentation robuste de mMCP-1 (mouse mast cell protease 1), OVA IgE et OVA IgG1 dans le sérum.

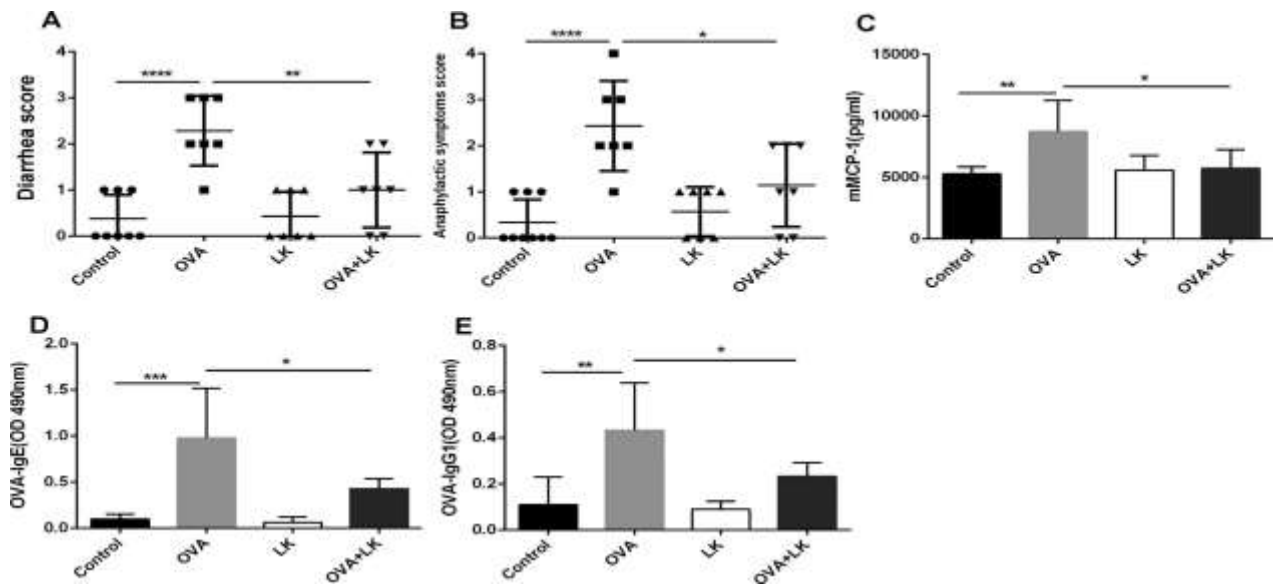


Figure 8 : Le mélange de probiotiques a supprimé l'allergie alimentaire induite par l'OVA. Le sérum a été prélevé 1 à 2 h après la dernière épreuve d'antigène ([Ma et al., 2019](#)).

L'administration probiotique a diminué la concentration de mMCP-1 libérée par les mastocytes muqueux et a supprimé les niveaux d'OVA-IgE et OVA-IgG1 dans le sérum, alors qu'aucune différence significative n'a été trouvée entre la LK et les groupes témoins (**Figure 8C – E**).

Étant donné que la production de mMCP-1, OVA IgE et OVA IgG1 est une réponse allergique typique, ces résultats de **Ma et al. (2019)** suggèrent que l'administration orale des probiotiques supprime l'allergie alimentaire induite par l'OVA.

Les scores de diarrhée (A) (n = 8 dans le groupe témoin, n = 7 dans les groupes OVA, LK et OVA + LK) et scores de symptômes anaphylactiques (B) (n = 9 dans le groupe contrôle, n = 7 dans l'OVA, LK et OVA + LK) ont été calculés. Les niveaux de mMCP-1 (C), d'IgE spécifiques à l'OVA (D) et d'IgG1 spécifiques à l'OVA dans le sérum ont été évalués par ELISA (n = 8 dans le groupe témoin, n = 7 dans l'OVA, LK et OVA + LK groupes).

IV.1.2. Le traitement avec le mélange de probiotiques a régulé une réponse immunitaire adaptative aberrante :

Des suspensions de splénocytes ont été préparées et cultivées comme décrit précédemment. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 et IFN- γ des surnageants de culture de splénocytes ont été évalués par ELISA. Les splénocytes d'animaux du groupe OVA ont montré un profil de cytokines significativement différent de celui du groupe témoin, avec une augmentation manifeste de la production d'IL-4, IL-5 et IL 13 (**Figure 9A – C**). Le traitement probiotique a entraîné une diminution significative de la libération d'IL-4 et d'IL-5, mais pas d'IL-13. Cependant, il n'y avait pas de différences significatives dans le niveau d'IFN- γ entre les différents groupes, ce qui peut indiquer que les effets protecteurs des probiotiques peuvent ne pas être atteints par la régulation de l'IFN- γ (**Figure 9D**). De plus, il n'y avait pas de différence significative dans les concentrations d'IL-4, IL-5, IL-13 et IFN- γ dans les surnageants de culture entre le LK et les groupes témoins, et la cytokine IL-10 (**Figure 9E**) n'a montré aucune différence entre les groupes.

Dans l'ensemble, les résultats de **Ma et al. (2019)** ont démontré que le mélange de probiotiques peut avoir un effet régulateur sur la production de cytokines chez des souris allergiques induites par l'OVA.

IV.1.3. Le traitement avec le mélange de probiotiques a favorisé les réponses IgA :

L'IgA fonctionne comme première ligne de défense en interférant avec le microbiote et contribue à l'homéostasie de la fonction de barrière muqueuse et à l'immunité muqueuse (Corthesy, 2013). Ainsi, Ma *et al.* (2019) avaient examiné les niveaux d'OVA-IgA dans des extraits fécaux de 4 groupes. Conformément aux effets bénéfiques du mélange de probiotiques, les extraits fécaux de souris allergiques nourries de probiotiques avaient des niveaux plus élevés d'OVA-IgA que les extraits de souris allergiques alimentaires sans traitement probiotique (Figure 9F).

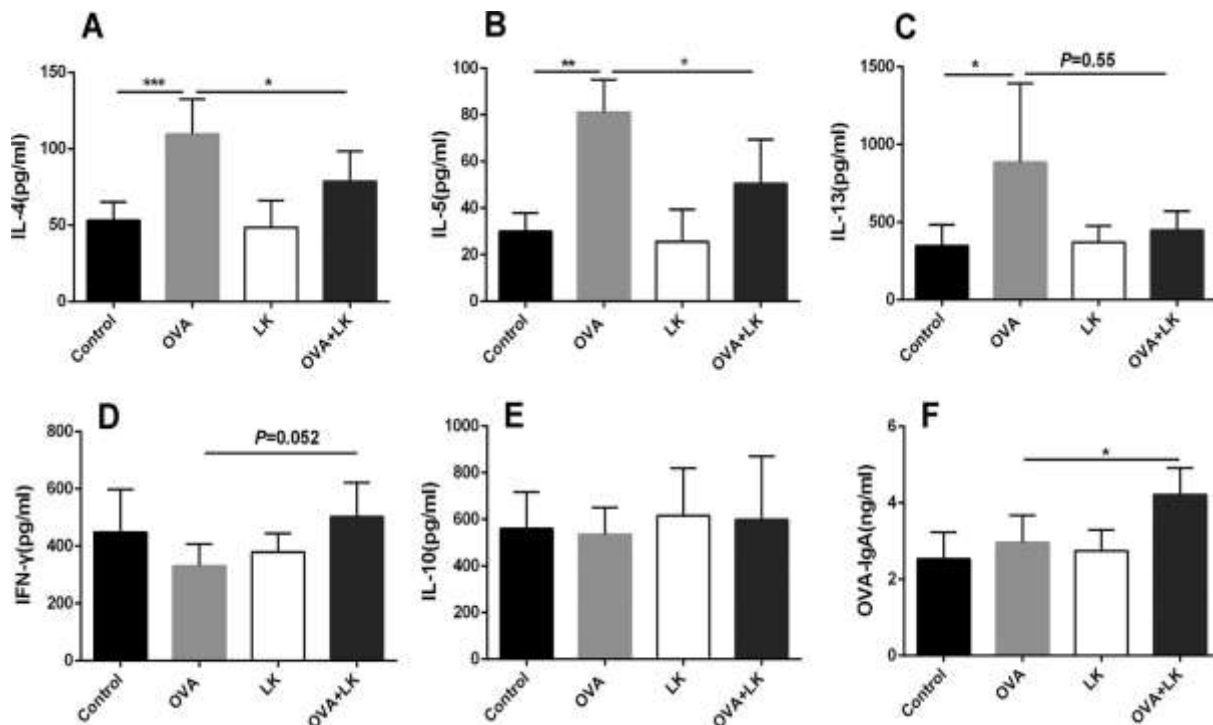


Figure 9 : Le mélange de probiotiques a régulé l'expression des cytokines dans les surnageants de culture de splénocytes et a augmenté les niveaux d'IgA spécifiques à l'OVA dans les extraits fécaux (Ma *et al.*, 2019). Concentrations d'IL-4 (A), IL-5 (B), IL-10 (C), IL-13 (D) et IFN- γ (E) dans les suspensions de cellules spléniques (n = 6 dans chaque groupe) et IgA (F) spécifiques à

l'OVA dans l'extrait fécal (n = 8 dans le groupe témoin, n = 6 dans les groupes OVA, LK et OVA + LK). Les données sont présentées comme la moyenne \pm SEM.

Cependant, les souris saines traitées avec les probiotiques n'ont montré aucun changement dans la concentration d'OVA-IgA dans les extraits fécaux. Ces résultats de [Ma et al. \(2019\)](#) suggèrent qu'un effet protecteur dû aux probiotiques a eu lieu après l'établissement d'une allergie alimentaire.

IV.1.4. Le traitement avec le mélange de probiotiques a favorisé l'accumulation de DC tolérogène intestinale :

Il est bien établi que les CD103⁺ DC (cellules dendritiques) sont des sous-ensembles de DC spécialisés induisant des Tregs (regulatory T cell) FoxP3⁺ avec une fonction immunosuppressive dans l'intestin. Par conséquent, [Ma et al. \(2019\)](#) avaient décidé de déterminer si les effets protecteurs des probiotiques sont associés aux CD103⁺ DC. Premièrement, les chercheurs avaient évalué la fréquence des CD103⁺ DC dans la rate, les PP (Peyer's patches) et les MLN (mesenteric lymph nodes) et constaté que la fréquence des CD103⁺ DC dans les PP et les MLN était régulée à la hausse dans le groupe OVA + LK par rapport au groupe OVA, alors qu'aucun changement significatif n'a été induit dans la rate parmi les différents groupes. Il n'y avait aucun changement dans les CD103⁺ DC dans les PP et les MLN dérivés du groupe LK par rapport au groupe témoin. Ils ont également constaté que la fréquence des CD103⁺ DC était plus élevée dans les PP et les MLN dans le groupe OVA + LK que dans le groupe témoin (**Figure 10A – C**). Ensuite, ils ont détecté si l'augmentation des CD103⁺ DC dans les PP et les MLN induisait la production de FoxP3⁺ Treg *in vivo*.

Leurs résultats ont montré que la régulation à la hausse des Tregs FoxP3⁺ était parallèle à des changements dans les CD103⁺ DC dans les PP et les MLN. Par rapport aux souris du groupe OVA, les souris du groupe OVA + LK ont montré une augmentation significative des Tregs FoxP3⁺ dans les PP et les MLN mais pas dans la rate. Cependant, le traitement avec les probiotiques n'a pas influencé l'induction de FoxP3⁺ Tregs chez les souris non allergiques. Ils ont également constaté que les souris dans le groupe OVA + LK ont une fréquence plus élevée de Treg dans les MLN que les souris dans le groupe témoin, mais pas dans les PP ni dans la rate (**Figure 10D**). Ces résultats ont montré que les probiotiques favorisent l'accumulation de DC tolérogène intestinale et induisent des Tregs FoxP3⁺ dans l'intestin.

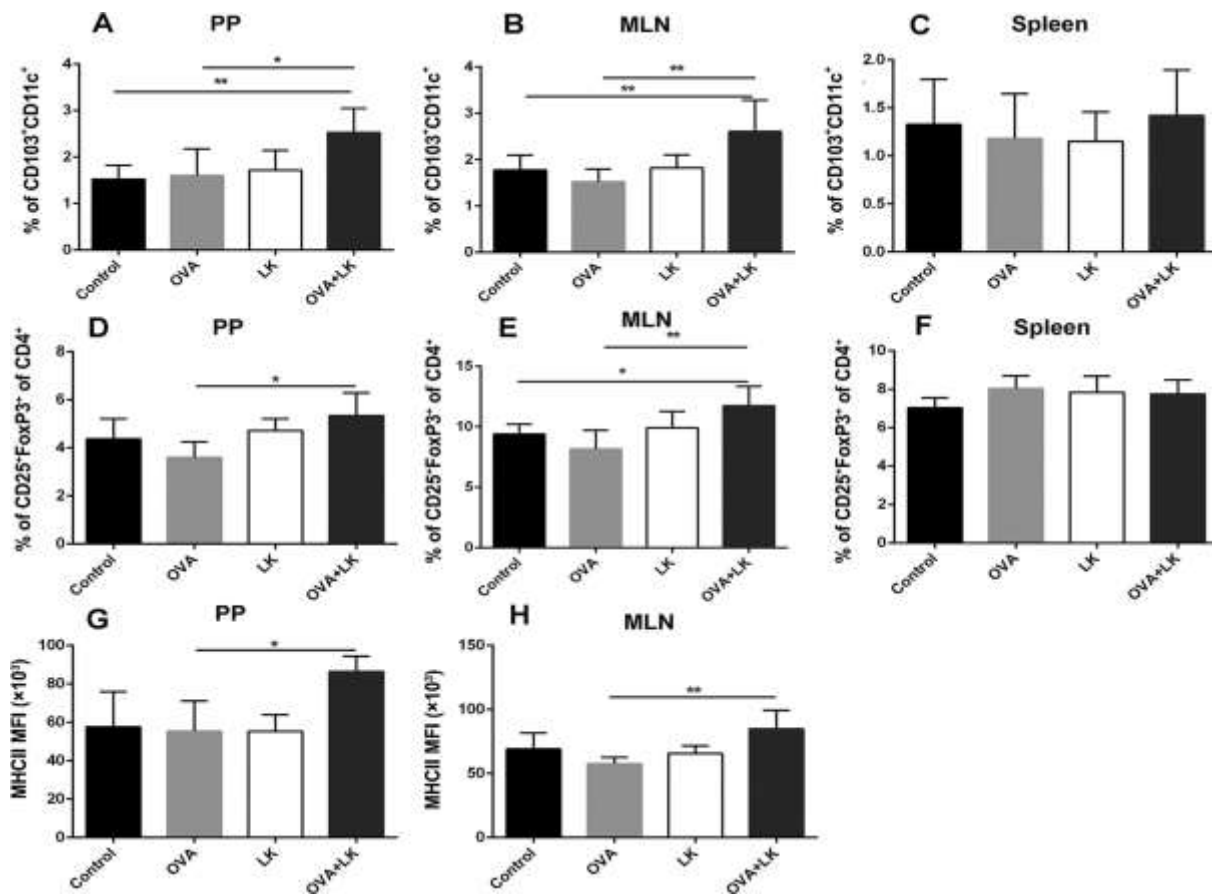


Figure 10 : Le mélange de probiotiques a induit une accumulation intestinale de CD103⁺ DC et a augmenté la proportion de Tregs dans les cellules T CD4⁺ *in vivo* (Ma *et al.*, 2019).

Le pourcentage de CD103⁺ DC dans PP (A), MLN (B) et la rate (C) (n = 6 dans chaque groupe), et la proportion de Treg dans les cellules CD4⁺ T dérivées de PP (D), MLN (E) et rate (F) (n = 6 dans le groupe témoin, LK et OVA + LK, n = 5 dans le groupe OVA). Intensité moyenne de fluorescence (MFI) correspondante de l'expression de MHCII sur CD103⁺ DC de PP (G) et MLN (H). Toutes les données sont représentées par la moyenne ± SEM. Les valeurs de P ont été déterminées par ANOVA unidirectionnelle suivie par le test de comparaisons multiples de Tukey. * P < 0,05 ; ** P < 0,01.

Conformément aux résultats précédents de [Ma et al. \(2019\)](#), la prise de probiotiques n'a eu aucun effet significatif sur les CD103⁺ DC ou FoxP3⁺ Tregs chez les souris non allergiques.

De plus, [Ma et al. \(2019\)](#) avaient également déterminé l'expression de MHCII sur les CD103⁺ DC et observé que les CD103⁺ DC dans le groupe OVA + LK exprimaient un MHCII plus élevé à la fois dans les PP et les MLN que dans le groupe OVA, ce qui suggère une migration du CD103⁺ DC des tissus périphériques vers les PP et les MLN. Ou des PP aux MLN. Cependant, l'expression de MHCII sur CD103⁺ DC n'a montré aucune différence entre le groupe témoin et le groupe OVA + LK (**Figure 10G- H**).

IV.1.5. Le traitement avec le mélange de probiotiques a amélioré l'induction de Treg FoxP3⁺ fonctionnels induits par les CD103⁺ DC *in vitro* :

Pour confirmer la capacité des PP et MLN CD103⁺ DC stimulés dans la différenciation des cellules T naïves en sous-ensembles FoxP3⁺ Treg, les cellules T CD4⁺ naïves ont été co-cultivées avec des CD103⁺ DC isolés des PP et des MLN des souris du groupe OVA ou du groupe OVA + LK dans la présence d'IL-12, TGF- β et 50 mg / ml d'OVA. Les CD103⁺ DC dérivés de souris du groupe OVA + LK étaient plus puissants pour convertir les cellules T naïves en FoxP3⁺ Tregs que ceux du groupe OVA, comme le suggère la proportion accrue de FoxP3⁺ Tregs dans les cellules T CD4⁺ naïves après 4 jours de coculture (**Figure 11A – B**). Dans les surnageants co-cultivés, la concentration d'IL-4 dans les PP et les MLN et l'IL-13 dans les MLN a été régulée à la baisse, tandis que les niveaux de TGF- β dans les PP et les MLN et les niveaux d'IL-10 dans les MLN ont été régulés à la hausse dans le groupe OVA + LK par rapport à la Groupe OVA (**Figure 11C – F**).

Dans l'ensemble, ces résultats ont démontré que les CD103⁺ DC intestinaux induits par les probiotiques amélioraient l'induction des Treg FoxP3⁺ immunosuppresseurs avec le TGF- β et supprimaient ainsi la réponse allergique.

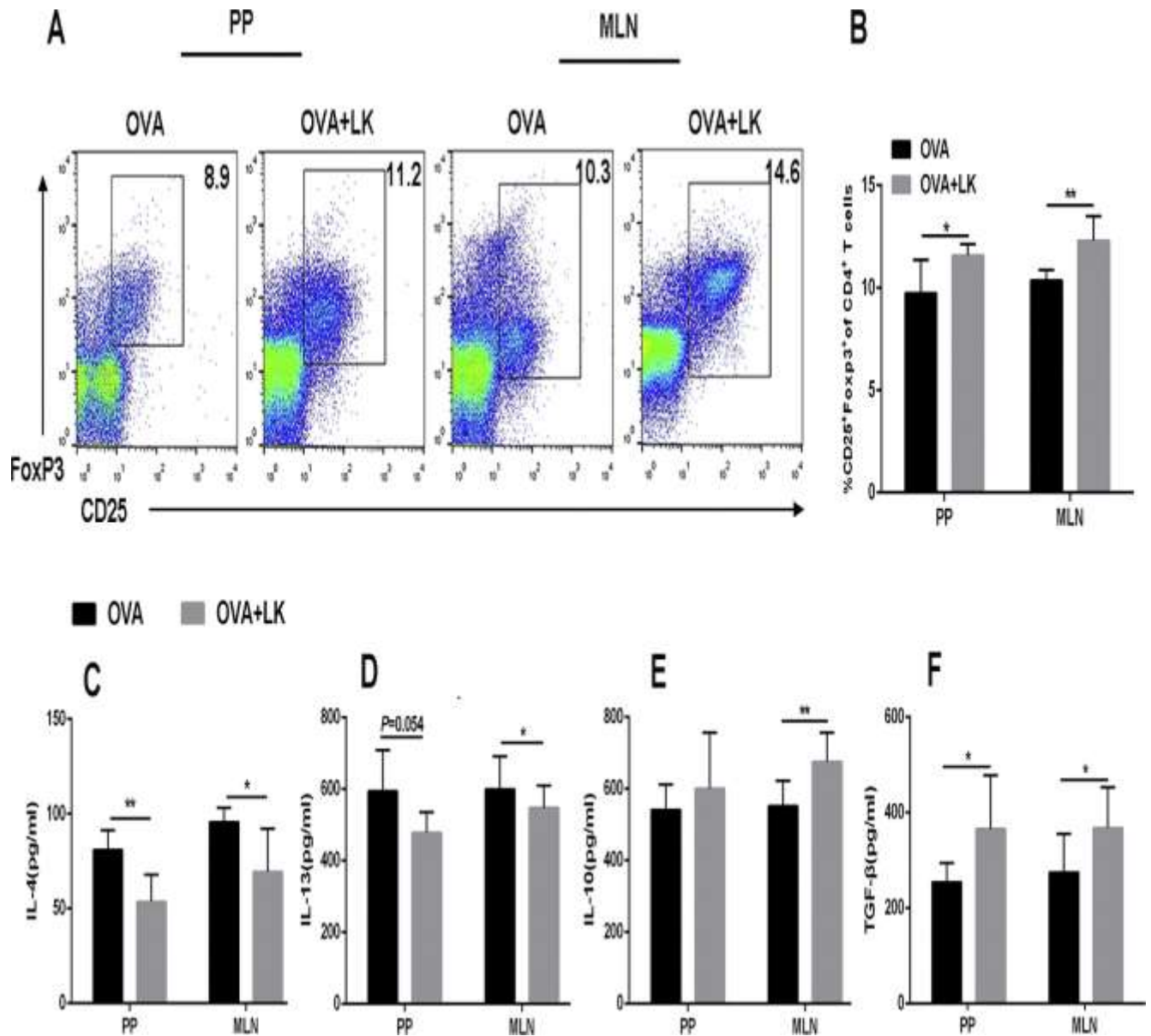


Figure 11 : Le mélange de probiotiques a amélioré l'induction de Treg FoxP3⁺ fonctionnels induits par CD103⁺ DC in vitro. Des graphiques représentatifs de la cytométrie en flux (A) et la fréquence des Tregs FoxP3⁺ dans l'ensemble des cellules T CD4⁺ (B) des cellules co-cultivées dans différents groupes ont été mesurés (Ma et al., 2019). Les niveaux d'IL-4 (C), IL-13 (D), IL-10 (E) et TGF-β (F) dans les surnageants après coculture sont indiqués (n = 4 dans le groupe OVA, n = 6 dans le groupe OVA + LK). Les données sont représentées par la moyenne ± SEM. Les valeurs de P ont été déterminées par le test t de Student. * P < 0,05 ; ** P < 0,01.

IV.1.6. Le traitement avec le mélange de probiotiques a modulé la composition du microbiote intestinal des souris allergiques alimentaires :

L'analyse de l'ARNr 16S de la composition du microbiote fécal des 4 groupes de souris visait d'explorer l'effet du mélange de probiotiques sur les altérations du microbiote intestinal, qui pourraient à leur tour affecter l'induction des CD103⁺ DC. Comme l'a montré l'estimateur Chao1, les mesures des paramètres écologiques ont révélé que l'allergie alimentaire induite par l'OVA réduisait la richesse du microbiote intestinal de la souris mais pouvait être partiellement récupérée par l'administration de probiotiques (**figure 12A**). Conformément à cela, l'indice de diversité de Simpson a montré que la diversité taxonomique dans le groupe OVA était significativement inférieure à celle des trois autres groupes (**figure 12B**). Pour évaluer les similitudes des distances écologiques des échantillons, les distances UniFrac non pondérées, les distances Bray Curtis et les distances UniFrac pondérées ont été calculées et visualisées par des graphiques PCoA (**Figure 12C – D**). Les auteurs ont constaté que les échantillons du groupe OVA regroupés séparément des échantillons du groupe témoin, tandis que les compositions du microbiote des trois autres groupes étaient beaucoup plus proches les unes des autres que du groupe OVA.

Pour identifier plus précisément le rôle de l'administration des probiotiques dans le changement de distribution de la composition bactérienne, **Ma et al. (2019)** avaient utilisé LEfSe pour comparer l'abondance bactérienne à différents niveaux taxonomiques (**Figure 13A – B**). Trente-huit taxons différenciellement enrichis ont été découverts parmi les 4 groupes de souris, dont seulement 3 taxons différenciellement abondants ont été notés au niveau du phylum (**figure 13C**).

Les protéobactéries ont diminué dans les groupes OVA et OVA + LK par rapport au groupe témoin. Inversement, une augmentation significative des *Deferribacteres* a été observée dans le groupe OVA + LK par rapport au groupe OVA ou le groupe témoin.

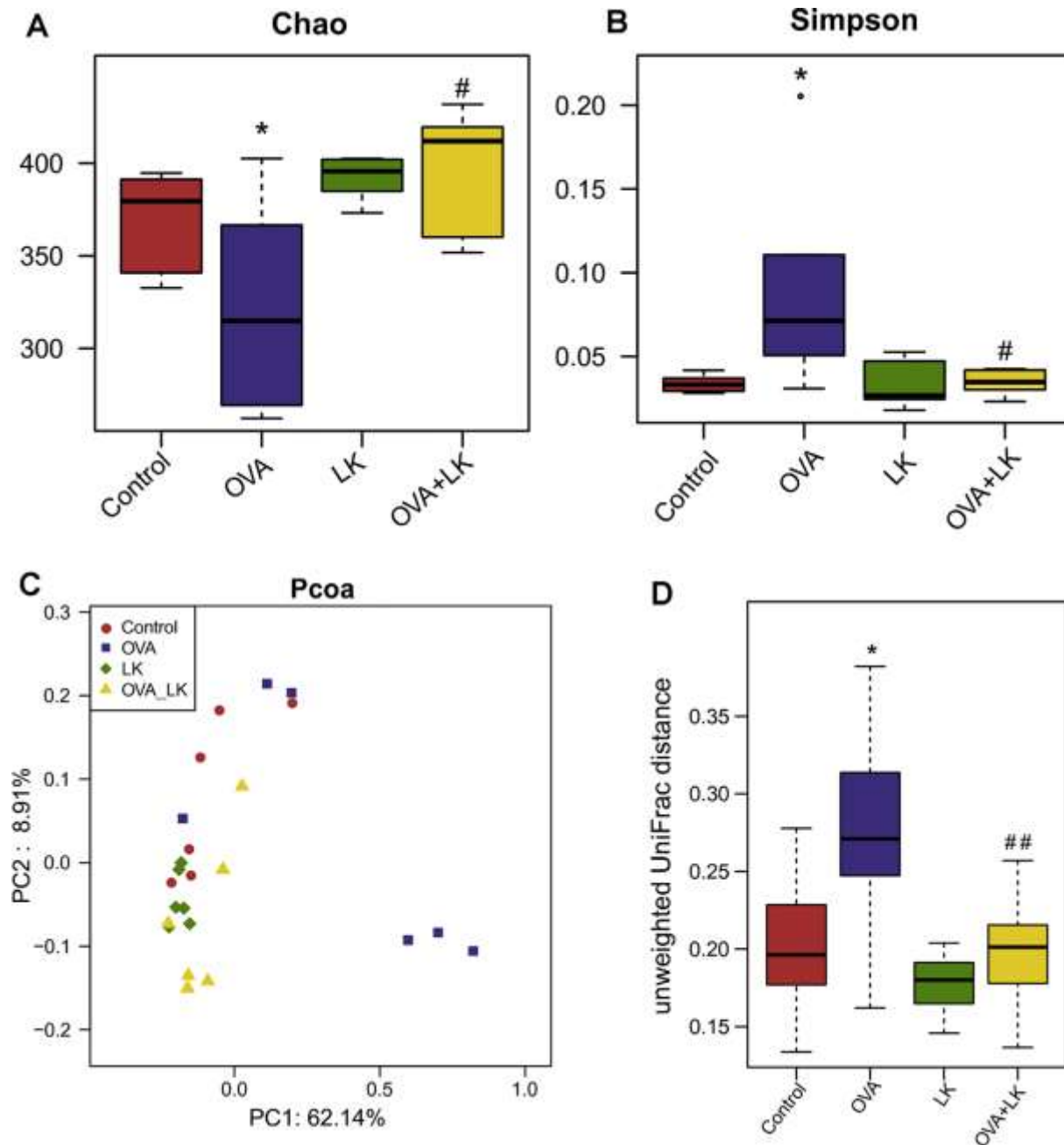


Figure 12 : Le mélange de probiotiques a influencé la richesse et la diversité et a modifié la composition du microbiote intestinal. La richesse du microbiote intestinal a été déterminée par l'estimateur Chao1 (A) et la diversité alpha taxonomique a été évaluée par l'indice Simpson (B). Le regroupement du microbiote intestinal entre les différents groupes a été analysé. (C) Graphique PCoA basé sur la distance UniFrac non pondérée des échantillons fécaux de quatre groupes. (D) Distance UniFrac non pondérée entre chaque échantillon et tous les autres échantillons prélevés dans le même groupe (Ma *et al.*, 2019). n = 6 dans chaque groupe. Un test non paramétrique de Mann – Whitney a été utilisé, et des différences significatives ont été déterminées par * P < 0,05 par rapport au groupe témoin et #P < 0,05 et ## P < 0,01 par rapport au groupe OVA.

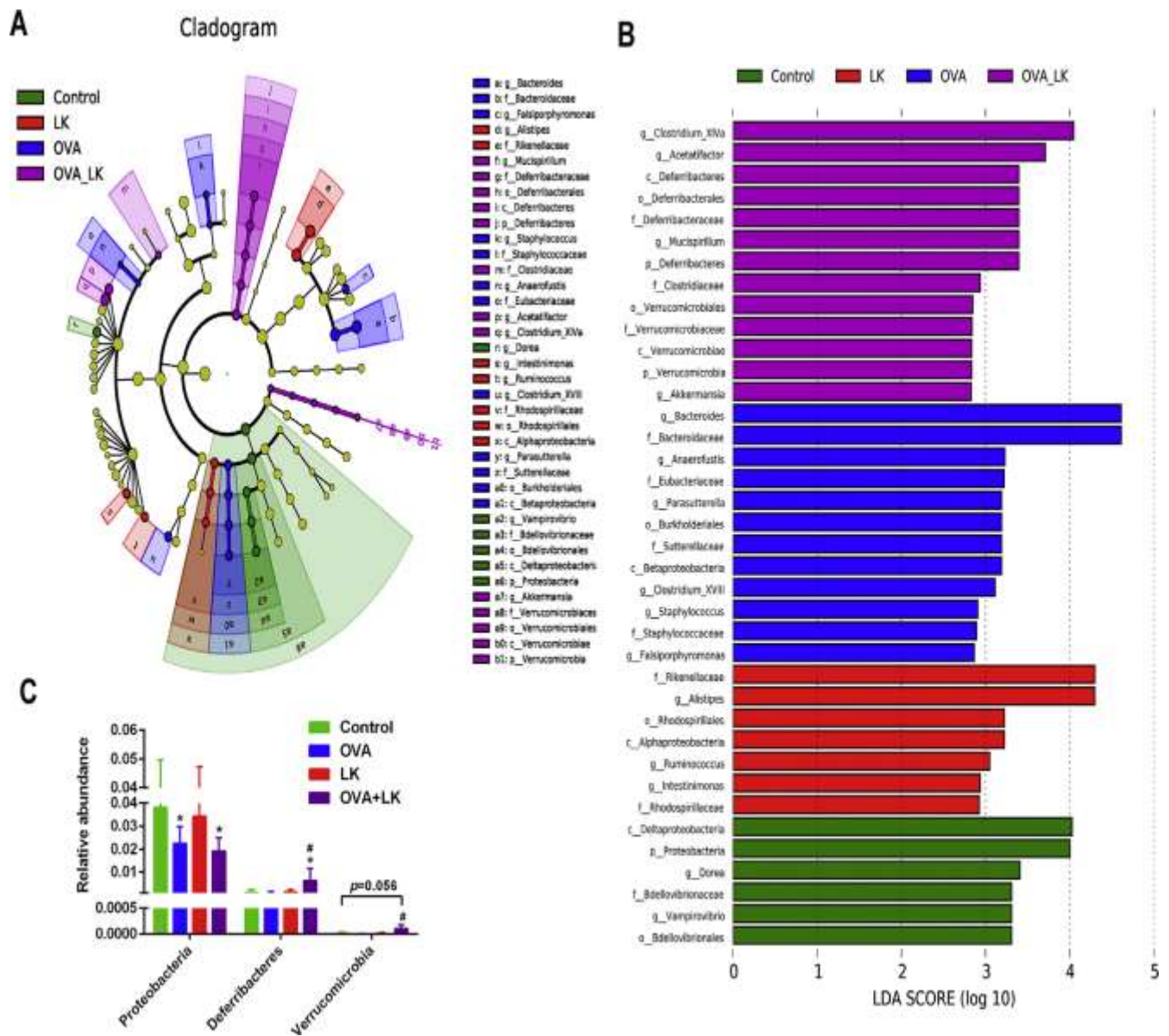


Figure 13 : Taxons différentiellement abondants parmi les quatre groupes. Taxons différentiels parmi différents groupes identifiés par la taille de l'effet de l'analyse discriminante linéaire (LEfSe) (A) avec les valeurs de l'analyse discriminante linéaire (LDA) (B). Les abondances relatives des taxons enrichis en différents groupes au niveau du phylum identifiés par LEfSe ont été calculées (C) (Ma *et al.*, 2019). $n = 6$ dans chaque groupe. Un test non paramétrique de Mann – Whitney a été utilisé et $P < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif. * $P < 0,05$ par rapport au groupe témoin et # $P < 0,05$ par rapport au groupe OVA.

De plus, *Verrucomicrobia* était enrichie dans le groupe OVA + LK par rapport au groupe OVA, bien qu'elle représentât une très faible proportion de la flore intestinale entière. Au niveau du genre, notamment, les genres *Bacteroides*, *Falsiporphyromoas*, *Clostridium XVIII* et *Staphylococcus* ont augmenté sous l'effet de l'allergie alimentaire et pourraient être restaurés par traitement probiotique, tandis que les genres *Vampirovibrio* et *Acetatifactor* avaient la tendance opposée (**Figure 14A-F**).

RDA a également identifié que le processus du modèle d'allergie alimentaire et l'administration mixte de probiotiques ont conduit à des changements significatifs dans la structure du microbiote intestinal. *Falsiporphyromoas*, *Clostridium XVIII*, *Staphylococcus* et surtout les *Bacteroides* ont une corrélation positive avec l'allergie alimentaire, mais une corrélation négative avec l'administration des probiotiques tandis que *Vampirovibrio* et *Acetatifactor* sont exactement dans la tendance opposée (**Figure 15**). Plus précisément, les genres *Mucispirillum* (phylum Deferribacteres) et *Clostridium XIVa* étaient significativement augmentés dans le groupe OVA + LK par rapport aux groupes contrôle et OVA (**Figure 14G – H**). Cependant, l'apport de probiotiques à peine influençait le microbiote intestinal des souris non allergiques, comme le montre la comparaison entre les groupes LK et témoins, ce qui est cohérent avec les résultats de l'accumulation de CD103⁺ DC dans l'intestin.

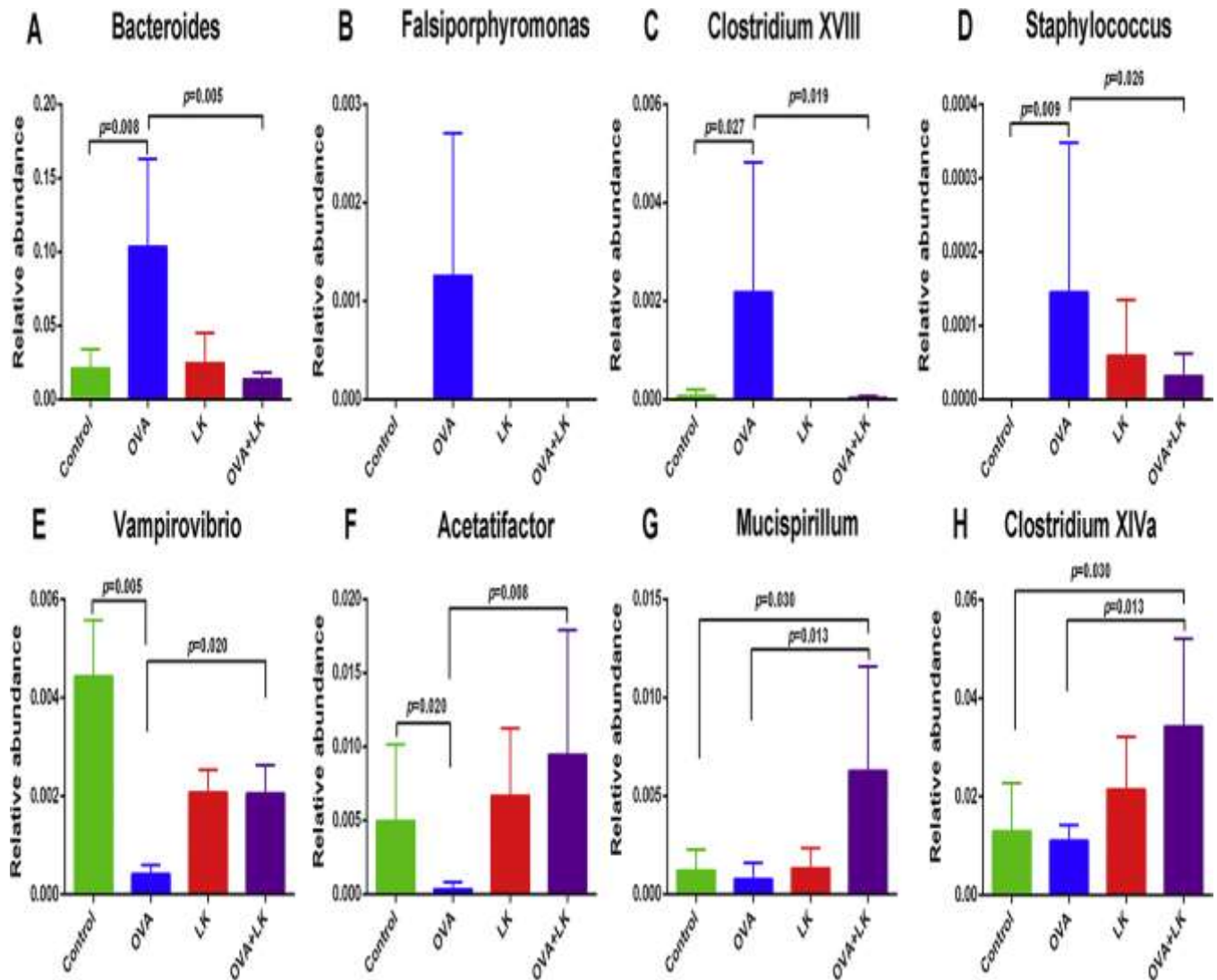


Figure 14 : Les abondances relatives de différents genres enrichis en différents groupes. (A) Genre *Bacteroides*, (B) genre *Falsiporphyrromonas*, (C) genre *Clostridium XVIII*, (D) genre *Staphylococcus*, (E) genre *Vampirovibrio*, (F) genre *Acetatifactor*, (G) genre *Mucispirillum*, et (H) genre *Clostridium XIVa* (Ma et al., 2019). n = 6 dans chaque groupe. Un test non paramétrique de Mann – Whitney a été utilisé et P <0,05 a été considéré comme statistiquement significatif. * P <0,05 par rapport au groupe témoin et #P <0,05 par rapport au groupe OVA.

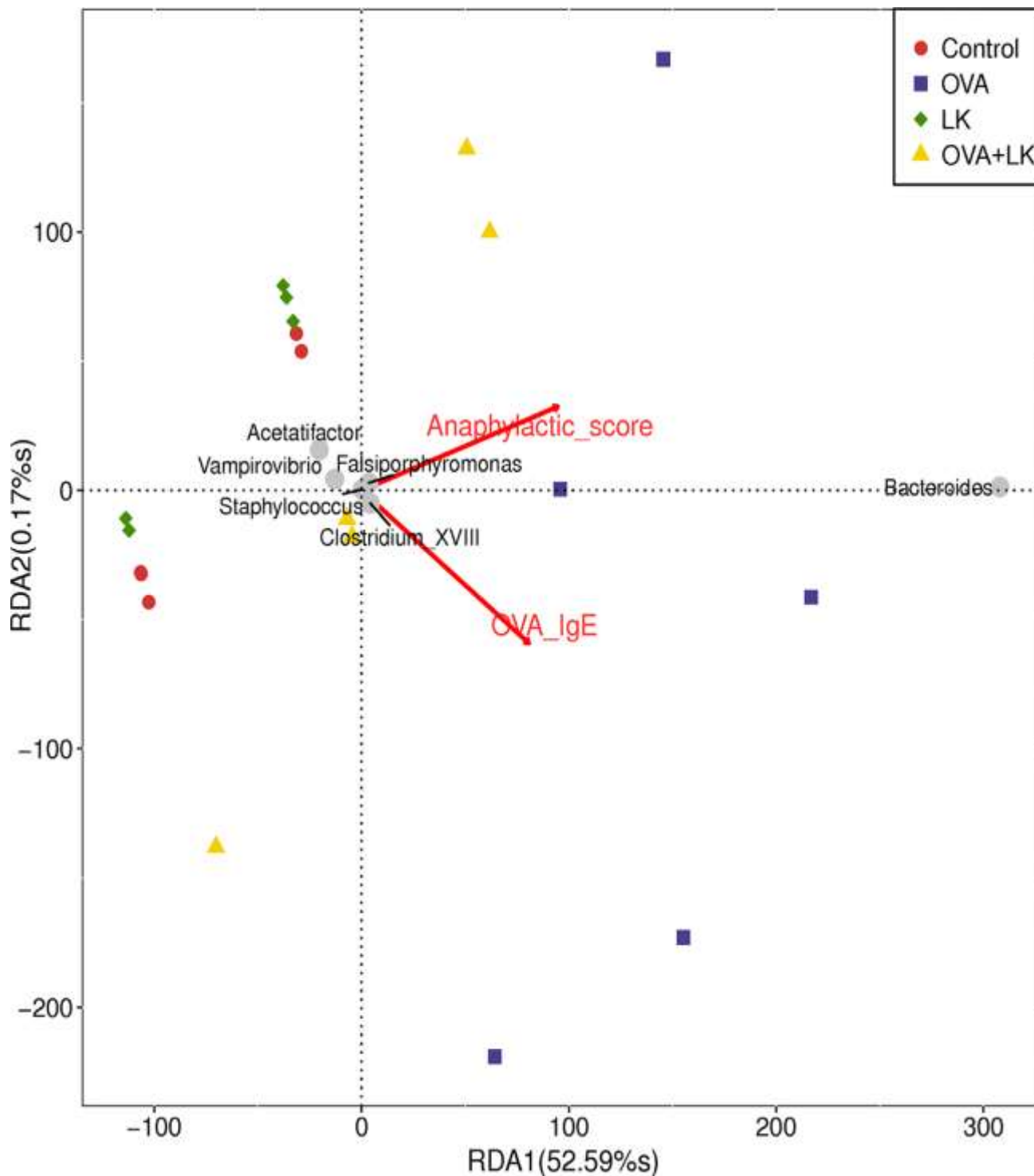


Figure 15 : Analyse de redondance d'échantillons de différents groupes. Analyse de redondance (RDA) de la relation entre les différents groupes (contrôle, OVA, LK, OVA + LK), variables environnementales (score anaphylactique et OVA-IgE) et identification de genres significatifs. Au moins 52,59% de la variabilité de leurs valeurs s'explique par les deux premiers axes (Ma *et al.*, 2019). n = 6 dans chaque groupe.

IV.2. Discussion

La tolérance orale est un mécanisme immunologique qui protège l'hôte de la formation d'une réponse immunitaire anormale contre les antigènes alimentaires inoffensifs, et une rupture de ce processus entraîne une sensibilisation aux allergènes alimentaires (Sicherer & Sampson, 2014). Les CD103⁺ DC joue un rôle pivot dans ce processus et servent d'initiateur de la réponse immunitaire tolérogène, qui présente de manière constitutive les antigènes luminaux aux tissus lymphatiques drainants, favorisant la différenciation des Tregs (Pabst & Mowat, 2012). Dans le présent travail, Ma *et al.* (2019) avaient montré que le traitement avec le mélange de probiotiques et d'homéostasie du microbiote intestinal maintient un environnement immunitaire muqueux tolérogène et a un effet protecteur contre les allergies alimentaires. Ce processus est principalement réalisé en améliorant la fonction des CD tolérogènes CD103⁺ et en régulant la composition du microbiote intestinal.

Les CD, agissant comme un pont entre les commensaux intestinaux et le système immunitaire muqueux, sont essentiels pour maintenir la tolérance immunitaire dans les tissus lymphoïdes périphériques (Steinman, 2012). Ils déterminent quel type de réponse immunitaire, tolérante ou active, est initiée lorsqu'ils sont introduits dans différents types d'antigènes et sont même associés au développement d'une réponse immunitaire excessive (Merad *et al.*, 2013). Ils impriment les immunocytes amorcés, y compris les cellules T, et leur confèrent la capacité de se différencier en divers phénotypes et de retourner dans les tissus correspondants (Merad *et al.*, 2013 ; Mowat, 2003). Les DC dérivées des PP ou de la *lamina propria* (LP) absorbent l'antigène dans la lumière intestinale où elles se rencontrent et migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques pertinents (Cerovic *et al.*, 2014 ; Veenbergen *et al.*, 2016). Il est généralement admis que les CD103⁺ DC est un sous-ensemble de DC spécialisé unique au système gastro-intestinal et à ses tissus lymphoïdes correspondants (Cerovic *et al.*, 2014 ; Mowat & Agace, 2014). Les CD103⁺ DC a les caractéristiques des CD générales dans le sens qu'ils habitent les PP ou les LP du petit et du gros intestin et migrent vers le MLN, mais présentent des propriétés tolérogènes dans les maladies allergiques (Rescigno, 2014 ; Smit *et al.*, 2011). Il a été rapporté que les CD103⁺ dérivés de l'intestin présentent des antigènes alimentaires pour induire des Tregs FoxP3⁺ dans l'intestin et jouent un rôle clé dans le maintien de la tolérance orale (Denning *et al.*, 2011 ; Tu *et al.*, 2017 ; Yamazaki et Morita, 2013).

Cependant, les éléments instrumentaux responsables de l'induction des CD103⁺ DC dans les allergies alimentaires restent mal connus. Des études ont rapporté que plusieurs facteurs sont cruciaux pour le développement de ces cellules, y compris les bactéries commensales et les probiotiques (Smit *et al.*, 2011). Leurs résultats ont montré que la fréquence des CD103⁺ DC dans les PP et les MLN augmentait fortement après le traitement probiotique chez la souris allergique, suggérant que le probiotique pouvait avoir un effet direct sur la muqueuse intestinale. Ils ont émis l'hypothèse que l'interaction entre les probiotiques et la muqueuse intestinale a influencé le processus de présentation des antigènes allergiques, provoquant l'induction de CD103⁺ DC dans les PP et les MLN. Une expression élevée de MHCII sur les CD103⁺ DC dans les PP et les MLN a indiqué une reconstitution efficace de ces DC parmi la population migratrice.

À cet égard, Ma *et al.* (2019) avaient constaté que les CD103⁺ DC dérivés du groupe OVA + LK favorisaient la production de TGF- β dans les surnageants de cocultures par rapport à ceux du groupe OVA, ce qui valide davantage la capacité fonctionnelle des CD103⁺ DC. Cependant, la différenciation et le maintien de la fonction immunosuppressive des CD103⁺ DC implique plus qu'une simple acquisition du marqueur de surface CD103 et sont liés à l'interaction avec les cellules épithéliales intestinales et le microbiome intestinal, ce qui nécessite une étude plus approfondie. La voie d'interférence du probiotique et le mécanisme sous-jacent doivent également être étudiés plus.

Le microbiote pourrait être vu comme une exposition environnementale majeure associée à l'allergie alimentaire. Les preuves accumulées suggèrent que les commensaux intestinaux contribuent au maintien de l'homéostasie intestinale et de la tolérance orale, en partie, grâce à leur capacité à contrôler la différenciation des lymphocytes T effecteurs dans la muqueuse impliquant des DC (Spasova et Surh, 2014 ; Stefka *et al.*, 2014). Les probiotiques pourraient réduire le risque de sensibilité aux aliments en modulant le microbiote intestinal (Koplin *et al.*, 2018).

Ainsi, Ma *et al.* (2019) avaient détecté si l'effet protecteur des probiotiques et l'induction des CD103⁺ DC sont associés au microbiote intestinal. Ils ont trouvé une richesse et une diversité diminuées du microbiote intestinal et une composition distincte du microbiote des souris allergiques, qui pourraient être partiellement restaurées par un traitement probiotique. Cela est conforme aux études précédentes montrant que les souris allergiques par les aliments présentent une diversité microbienne plus faible et des signatures spécifiques du microbiote intestinal

(Noval Rivas *et al.*, 2013 ; Sampson *et al.*, 2018 ; Stefka *et al.*, 2014) et indique un effet protecteur des probiotiques. Ils ont constaté que la présence de phylum *Proteobacteria* diminuait dans les allergies alimentaires mais ne pouvait pas être inversée par un traitement probiotique. Cependant, le traitement probiotique a augmenté *Deferribacteres* et *Verrucomicrobia* et *Mucispirillum* (phylum *Deferribacteres*) et *Clostridium XIVa* au niveau du genre. La verrucomicrobie a été définie comme un embranchement secondaire dans le microbiote intestinal et aurait diminué chez les enfants allergiques alimentaires (Kourosh *et al.*, 2018 ; Sanchez *et al.*, 2017).

Il a également été démontré qu'elle augmentait après l'ingestion de *Lactobacillus mali* APS1 dans un modèle de stéatose hépatique de rats, et cette augmentation pourrait être bénéfique pour l'homéostasie intestinale (Chen *et al.*, 2018). *Clostridium XIVa* a été élucidé pour avoir un effet bénéfique sur la promotion du développement de cellules T et de Treg produisant de l'IL-17 (Atarashi *et al.*, 2011), et *Mucispirillum* interagit étroitement avec l'épithélium intestinal dans l'iléon terminal, permettant l'échantillonnage par l'antigène présent.

Compte tenu des effets bénéfiques des Tregs (Barletta *et al.*, 2013 ; Noval Rivas et Chatila, 2016 ; Sampson *et al.*, 2018) et des IgA (Corthesy, 2013) sur les maladies allergiques, l'immunité muqueuse et la régulation du microbiote intestinal et le fait qu'ils ont tous augmenté après le traitement probiotique dans cette étude, il est possible que l'augmentation des bactéries puisse compenser les dommages causés par la réduction des protéobactéries. Il est probable que le rôle du microbiome dans l'allergie alimentaire ne se concentre pas facilement sur les changements du nombre de certaines bactéries et devrait être pris en compte avec les interactions entre les taxons composants et leurs effets métaboliques dans le contexte de phénotypes de maladies spécifiques (Bunyavanich & Schadt, 2015 ; Huang *et al.*, 2017). Une autre explication est que le microbiote intestinal ne s'est pas complètement rétabli le jour de la collecte des échantillons fécaux.

Bien que des preuves convaincantes de l'association de la dysbiose du microbiote intestinal avec les allergies alimentaires s'accroissent (Sampson *et al.*, 2018 ; Tamburini *et al.*, 2016), les thérapies contre les allergies alimentaires visant à réguler la structure du microbiote intestinal sont encore préliminaires, et aucunes certaines souches peuvent être définies comme une cible thérapeutique standard (Sanchez *et al.*, 2017).

Dans l'étude de **Ma et al. (2019)**, les probiotiques ont diminué les genres *Bacteroides*, *Falsiporphyromonas* et *Clostridium XVIII*, et le genre *Staphylococcus* est augmenté par l'allergie alimentaire, tandis que *Vampirovibrio* et *Acetatifactor* ont montré la tendance inverse, ce qui implique que ces genres pourraient être étroitement liés à l'allergie alimentaire et que le traitement probiotique pourrait réguler la dysbiose intestinale causée par des allergies alimentaires.

À la grande surprise, **Ma et al. (2019)** avaient constaté que *Falsiporphyromonas* n'était présent que chez les souris du groupe OVA, mais pas dans celles des trois autres groupes, ce qui suggère que *Falsiporphyromonas* pourrait être un marqueur biologique de l'allergie alimentaire qui n'a pas été signalé auparavant. De plus, les auteurs n'avaient trouvé aucun changement significatif dans le groupe LK, suggérant que les probiotiques n'affectent pas le microbiote à l'état normal. Ces résultats sont en ligne avec les résultats selon lesquels la fréquence des CD103 + DC et Tregs n'a pas changé dans le groupe LK, ce qui peut être une preuve supplémentaire que l'effet protecteur des probiotiques est lié à l'altération du microbiote. Cependant, **Ma et al. (2019)** n'avaient pas déterminé si les changements dans le microbiote intestinal pourraient expliquer le rôle protecteur des probiotiques ou s'ils sont le résultat du processus de vaccination.

L'effet rentable des probiotiques mixtes sur les allergies alimentaires et le microbiote intestinal est le résultat de l'équilibre complet de chaque souche dans la formule. Il a été rapporté qu'une seule souche probiotique a des rôles différents dans la régulation de l'immunité et de la flore intestinale, bien que l'origine de ces souches ne soit pas exactement la même (**Lim et al., 2017 ; Luccia et al., 2018 ; Oh et al., 2018**). Comme il a été postulé qu'une collection d'espèces bactériennes fonctionnellement distinctes sélectionnées rationnellement dans le microbiote intestinal humain peut être plus efficace que des souches uniques pour prévenir ou traiter la maladie (**Lawley et al., 2012**).

Ma et al. (2019) expliquent que les probiotiques mixtes composés de six souches utilisées dans cette étude semblent être plus efficaces que n'importe laquelle des souches utilisées seules.

Conclusion

Conclusion

Dans cette étude, nous détaillons les nouvelles recherches qui ont pour but d'évaluer l'effet d'un mélange de probiotiques sur l'allergie alimentaire dans un modèle murin induit par l'ovalbumine (OVA) selon le travail de [Ma *et al.* \(2019\)](#).

Les données ont montré qu'un mélange de probiotiques supprimait la réponse allergique induite par l'OVA dans un modèle murin d'allergie alimentaire. L'effet protecteur des probiotiques dépend en partie du maintien de la fonction tolérogène des CD103⁺ DC (cellules dendritiques) et de l'homéostasie du microbiote, qui sont impliqués dans l'adaptation des réponses IgA. Ce processus est réalisé lors du rétablissement de la tolérance immunitaire. Étant donné que les facteurs environnementaux dominent la génétique de l'hôte dans la formation du microbiote intestinal humain, une intervention avec un mélange de probiotiques pourrait être une stratégie de traitement disponible et efficace pour les allergies alimentaires chez l'homme.

Les résultats obtenus dans le cadre de l'effet d'un mélange de probiotiques sur l'allergie alimentaire dans un modèle murin induit par l'ovalbumine (OVA) ont démontré :

- Les souris du groupe OVA ont montré une réponse allergique significative évaluée par le score de diarrhée, et le score des symptômes anaphylactiques indiquant la validité du modèle. Alors ces résultats suggèrent que l'administration orale des probiotiques supprime l'allergie alimentaire induite par l'OVA.
- Le mélange de probiotiques peut avoir un effet régulateur sur la production de cytokines chez des souris allergiques induites par l'OVA. Alors le traitement avec le mélange de probiotiques a réglé une réponse immunitaire adaptative aberrante.
- L'IgA fonctionne comme première ligne de défense en interférant avec le microbiote et contribue à l'homéostasie de la fonction de barrière muqueuse et à l'immunité muqueuse. Ainsi, nous avons examiné les niveaux d'OVA-IgA dans des extraits fécaux. Les résultats suggèrent qu'un effet protecteur dû aux probiotiques a eu lieu après l'établissement d'une allergie alimentaire.

Il est bien établi que les CD103⁺ DC sont des sous-ensembles de DC spécialisés induisant des Tregs (regulatory T cell) FoxP3⁺ avec une fonction immunosuppressive dans l'intestin. Par

conséquent, **Ma et al. (2019)** avaient décidé de déterminer si les effets protecteurs des probiotiques sont associés aux CD103⁺ DC.

Les résultats ont montré que les probiotiques favorisent l'accumulation de DC tolérogène intestinale et induisent des Tregs FoxP3⁺ dans l'intestin.

Pour confirmer la capacité des PP et MLN CD103⁺ DC stimulés dans la différenciation des cellules T naïves en sous-ensembles FoxP3⁺ Treg, Dans l'ensemble, ces résultats ont démontré que les CD103⁺ DC intestinaux induits par les probiotiques amélioreraient l'induction des Treg FoxP3⁺ immunosuppresseurs avec le TGF- β et supprimeraient ainsi la réponse allergique.

L'analyse de l'ARNr 16S de la composition du microbiote fécal des 4 groupes de souris visait d'explorer l'effet du mélange de probiotiques sur les altérations du microbiote intestinal, qui pourraient à leur tour affecter l'induction des CD103⁺ DC. RDA a également identifié que le processus du modèle d'allergie alimentaire et l'administration mixte de probiotiques ont conduit à des changements significatifs dans la structure du microbiote intestinal.

Les données apportées dans cette nouvelle étude sont très promotrices et pourraient expliquer le mécanisme moléculaire de l'établissement de l'allergie alimentaire et les moyens naturels *via* les probiotiques pour les atténuer ou les supprimer.

*Les références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- Atarashi, K., Tanoue, T., Oshima, K., Suda, W., Nagano, Y., Nishikawa, H., ... Honda, K. (2013). Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 500(7461), 232–236. <https://doi.org/10.1038/nature12331>.
- Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., ... Honda, K. (2011). Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*, 331(6015), 337–341. <https://doi.org/10.1126/science.1198469>.
- André, C. (1994). L'allergie alimentaire, de la clinique aux recommandations. Dossierscientifique de l'IFN (Institut Français pour la nutrition), 3-7.
- Anses. L'actualisation des données du rapport allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations, 2018. <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2015SA0257.pdf>
- Badur selim. SystèmeImmunitaireetMicrobiote: L'effet du Microbiote sur l'efficacité Vaccinale [en ligne]. Paris, 2018.
- Barletta, B., Rossi, G., Schiavi, E., Butteroni, C., Corinti, S., Boirivant, M., & Di Felice, G. (2013). Probiotic VSL#3-induced TGF-beta ameliorates food allergy inflammation in a mouse model of peanut sensitization through the induction of regulatory T cells in the gut mucosa. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(12), 2233–2244. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300028>.
- Bunker, J. J., Flynn, T. M., Koval, J. C., Shaw, D. G., Meisel, M., McDonald, B. D., ... Bendelac, A. (2015). Innate and adaptive humoral responses coat distinct commensal bacteria with immunoglobulin A. *Immunity*, 43(3), 541–553. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.08.007>.
- Bunyavanich, S., & Schadt, E. E. (2015). Systems biology of asthma and allergic diseases: A multiscale approach. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(1), 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.015>
- Bidat, E. (2009). Bilan allergologique d'allergie alimentaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(1), pp. 65–72.
- Bernier, L. (2010). Les probiotiques en 2010 : une revue de la littérature scientifique. Angers : Thèse de Pharmacie.

- BULTEL Alicia. Les probiotiques aujourd'hui : Où en est-on [en ligne]. Thèse de doctorat. Lieu de soutenance : Université de Lille 2, 2017, 118. <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b1c39013-f249-4bc7-8e78-10096fae46bc>
- BIARD Noémie. Le microbiote intestinal, les probiotiques et leur place dans les pathologies digestives basses du nourrisson [en ligne]. Thèse de doctorat. Lieu de soutenance : université de Lorraine, 2016, 200. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734070/document>
- CHALABI Selma. Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux [en ligne]. Thèse de doctorat. Lieu de soutenance : université Toulouse III PAUL SABATIER, 2017, 136
- Capobianco, F., Butteroni, C., Barletta, B., Corinti, S., Afferni, C., Tinghino, R., ... Di Felice, G. (2008). Oral sensitization with shrimp tropomyosin induces in mice allergen-specific IgE, T cell response and systemic anaphylactic reactions. *International Immunology*, 20(8), 1077–1086. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn065>.
- Cerovic, V., Bain, C. C., Mowat, A. M., & Milling, S. W. (2014). Intestinal macrophages and dendritic cells: What's the difference? *Trends in Immunology*, 35(6), 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.04.003>.
- Chen, Y. T., Lin, Y. C., Lin, J. S., Yang, N. S., & Chen, M. J. (2018). Sugary Kefir Strain *Lactobacillus mali* APS1 ameliorated hepatic steatosis by regulation of SIRT-1/Nrf-2 and gut microbiota in rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, 62(8), e1700903. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700903>.
- Corthesy, B. (2013). Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Frontiers in Immunology*, 4, 185. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00185>.
- Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. (2001). Préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines de Soja.
- Cooke RA. Allergy in theory and practice. Philadelphia and London: W.B. Saunders C° ; 1947 [1 vol. (572 pages)].
- CHINY pierre, LIGNON Lucie. Les allergies et intolérances alimentaires existe-t-il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique[en ligne]. Thèse de doctorat : discipline. Lieu de soutenance : université de lorraine, 2013, 221. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734327/document>
- Denning, T. L., Norris, B. A., Medina-Contreras, O., Manicassamy, S., Geem, D., Madan, R., ... Pulendran, B. (2011). Functional specializations of intestinal dendritic cell and macrophage subsets that control Th17 and regulatory T cell responses are dependent on the T cell/APC ratio, source of mouse strain, and regional localization. *Journal of Immunology*, 187(2), 733–747. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002701>.

- Dolié Emilie. Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications [en ligne]. Thèse de doctorat. Lieu de soutenance Université Toulouse III PAUL SABATIER, 2018, 114.
- Debeyer Camille. Les probiotiques dans la prise en charge d'affections gastro-intestinales et vaginales [en ligne]. Thèse de doctorat. Lieu de soutenance Université Lille, 2020, 97
- Dutau, G., & Rancé, F. (2006). Histoire de l'allergie alimentaire : des précurseurs à l'histoire contemporaine. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 46(3), 312–323.
- Ducluzeau R. (1993). Quoi de neuf dans l'écosystème bactérien du tube digestif ? 371-382 : euromedecine 93.
- Dubuisson, C., La Vieille, S., Ambroise, M. (2002, Janvier). Allergies alimentaires : Etat des lieux et propositions d'orientations.
- D.A. Moneret-vautrin, G. M. (2006). Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Paris : Masson.
- Dutau, G. (2006). Allergologie. Issy Les Moulineaux : Masson.
- Dutau, G. (2001). Allergoguide : du symptôme au traitement.
- Donati M. (2007). De medica historia mirabile. Mantua Osana, 1586 ; VII : Cap iii : 304.
- Di Luccia, B., Mazzoli, A., Cancelliere, R., Crescenzo, R., & Ferrandino, I. (2018).
- Fuller, R. (1989). Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*.
- Gao, J., Xu, K., Liu, H., Liu, G., Bai, M., Peng, C., ... Yin, Y. (2018). Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00013>.
- Glaser J. Allergy in Childhood. Springfield, Illinois : Charles C. Thomas Publisher ; 1956 [1 vol. (529 pages)].
 - Hardy, H., Harris, J., Lyon, E., Beal, J., & Foey, A. D. (2013). Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology. *Nutrients*, 5(6), 1869–1912. <https://doi.org/10.3390/nu5061869>.
 - Hesla, H. M., Stenius, F., Jaderlund, L., Nelson, R., Engstrand, L., Alm, J., & Dicksved, J. (2014). Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothersthe ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiology Ecology*, 90(3), 791–801. <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12434>.

- Huang, Y. J., Marsland, B. J., Bunyavanich, S., O'Mahony, L., Leung, D. Y., Muraro, A., & Fleisher, T. A. (2017). The microbiome in allergic disease : Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), 1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>.
- 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*. 2014 Aug;11(8):506–14.
- Heyman, M. (2007). Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels. *Les cahiers de la nutrition et de la diététique*, pp. 69-75.
- Jia, W., Xie, G., & Jia, W. (2018). Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(2), 111–128. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.119>.
- Johansson, S. (2004). Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue) : Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 44(2), 218–230.
- Kawamoto, S., Maruya, M., Kato, L. M., Suda, W., Atarashi, K., Doi, Y., ... Fagarasan, S. (2014). Foxp3(+) T cells regulate immunoglobulin a selection and facilitate diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis. *Immunity*, 41(1), 152–165. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.016>.
- Koplin, J. J., Peters, R. L., & Allen, K. J. (2018). Prevention of food allergies. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.001>.
- Kourosh, A., Luna, R. A., Balderas, M., Nance, C., Anagnostou, A., Devaraj, S., & Davis, C. M. (2018). Fecal microbiome signatures are different in food-allergic children compared to siblings and healthy children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(5), 545–554. <https://doi.org/10.1111/pai.12904>.
- Kukkonen, K., Kuitunen, M., Haahtela, T., Korpela, R., Poussa, T., & Savilahti, E. (2010). High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(1 Pt 1), 67–73. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00907.x>.
- Kokkonen, J., & Tikkanen, S. (2001). Residual intestinal diseases after milk allergy in infancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 156-161.
- Kanny, G. (2007). Allergie alimentaire. *La revue du praticien*, 57(12), 1331-1338.

- Lawley, T. D., Clare, S., Walker, A. W., Stares, M. D., Connor, T. R., Raisen, C., ... Dougan, G. (2012). Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLOS Pathogens*, 8(10), e1002995. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002995>.
- Lim, S. M., Jang, H. M., Jeong, J. J., Han, M. J., & Kim, D. H. (2017). *Lactobacillus johnsonii* CJLJ103 attenuates colitis and memory impairment in mice by inhibiting gut microbiota lipopolysaccharide production and NF- κ B activation. *Journal of Functional Foods*, 34, 359–368. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.05.016>.
- Lardeur Domitille. L'intérêt de l'utilisation des probiotiques dans certaines affections de la petite enfance [en ligne]. Thèse de doctorat. Lieu de soutenance : université de lille, 2018, 82. <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/94dcff55-e97e-4bf7-8b71-eef199f559d7>
- *Lactobacillus gasseri* SF1183 protects the intestinal epithelium and prevents colitis symptoms in vivo. *Journal of Functional Foods*, 42, 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.12.049> (December 2017).
- Lilly, D., & Stillwell, R. (1965). Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*.
- Merad, M., Sathe, P., Helft, J., Miller, J., & Mortha, A. (2013). The dendritic cell lineage: Ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annual Review of Immunology*, 31, 563–604. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074950>.
- Mowat, A. M. (2003). Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews Immunology*, 3(4), 331–341. <https://doi.org/10.1038/nri1057>.
- Mowat, A. M., & Agace, W. W. (2014). Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature Reviews Immunology*, 14(10), 667–685. <https://doi.org/10.1038/nri3738>.
- Mouton, G. (2007). *Ecosystème intestinal et santé optimale*. Embourg: Résurgence.
- Moneret-Vautrin, D., Kanny, G., & Morisset, M. (2006). *Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Masson.
- Moneret-Vautrin, D., Rance, F., & Kanny, G. (1998). Food allergy to peanuts in France- evaluation of 142 observations. *Clinical and Experimental Allergy*, 1113-1119.
- Moneret-Vautrin, D. (2001). *Epidémiologie de l'allergie alimentaire et prévalence relative des trophallergènes en France*. Paris.
- Mäkinen-Kiljunen S, Plosila M. A father's IgE-mediated contact urticaria from mother's milk. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ;113 : 353–4.

- MA Jingyi, ZHANGA Juan, LIA Qihong. Oral administration of a mixture of probiotics protects against food allergy via induction of CD103+ dendritic cells and modulates the intestinal microbiota, 2019, *Journal of Functional Foods* 55–65–75.
- Noval Rivas, M., Burton, O. T., Wise, P., Zhang, Y. Q., Hobson, S. A., Garcia Lloret, M., ... Chatila, T. A. (2013). A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(1), 201–212. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.026>.
- Noval Rivas, M., & Chatila, T. A. (2016). Regulatory T cells in allergic diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(3), 639–652. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.003>.
- Ninane, V., Mukandayambaje, R., & Berben, G. (2009). Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir: le point sur la situation en Belgique et sur les avancés scientifiques en matière d'évaluation des effets de santé du kéfi. *Biotechnol Agron Soc Environ*, pp. 459-466.
- Nancey, S., Moussata, D., Roman, S., & al, e. (2005). L'allergie alimentaire et digestive chez l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 29(3), pp. 255–265.
- Oh, N. S., Joung, J. Y., Lee, J. Y., & Kim, Y. (2018). Probiotic and anti-inflammatory potential of *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 and *Lactobacillus gasseri* 4M13 isolated from infant feces. *PLoS One*, 13(2), e0192021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192021>.
- Pabst, O., & Mowat, A. M. (2012). Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunology*, 5(3), 232–239. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.4>.
- Peumery JJ. Histoire illustrée de l'asthme de l'Antiquité à nos jours. Paris : Éditions Roger Dacosta; 1984 (249).
- Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011 Mar;40(1):207-22. PMID21333908
- Rescigno, M. (2014). Dendritic cell-epithelial cell crosstalk in the gut. *Immunological Reviews*, 260(1), 118–128. <https://doi.org/10.1111/imr.12181>.
- Robertson, B. R., O'Rourke, J. L., Neilan, B. A., Vandamme, P., On, S. L., Fox, J. G., & Lee, A. (2005). *Mucispirillum schaedleri* gen. nov., sp. nov., a spiral-shaped bacterium colonizing the mucus layer of the gastrointestinal tract of laboratory rodents. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 55(Pt 3), 1199–1204. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63472-0>.

- Rodriguez, B., Prioult, G., Hacini-Rachinel, F., Moine, D., Bruttin, A., Ngom-Bru, C., ... Waligora-Dupriet, A. J. (2012). Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiology Ecology*, 79(1), 192–202. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01207.x>.
- Rodriguez-Nogales, A., Algieri, F., Garrido-Mesa, J., Vezza, T., Utrilla, M. P., Chueca, N., ... Galvez, J. (2017). Differential intestinal anti-inflammatory effects of *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus salivarius* in DSS mouse colitis: impact on microRNAs expression and microbiota composition. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(11), <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700144>.
- Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E., Kurilshikov, A., Korem, T., Zeevi, D., ... Segal, E. (2018). Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*, 555(7695), 210–215. <https://doi.org/10.1038/nature25973>.
- Ratner B. Allergy, anaphylaxis and immunotherapy. Baltimore : The Williams & Wilkins C°; 1943 [1 vol. (834 pages)]
- (Reproduced with permission from Quigley and Flourie, *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:166–72.)
- Roberfroid M. (s.d.). Dossier : Prébiotiques, probiotiques, synbiotiques et inflammation intestinale. Récupéré sur Institut Danone : <http://www.institutdanone.org/objectif-nutrition/prebiotiques-probiotiquessynbiotiques-et-inflammation-intestinale/dossier-prebiotiques-probiotiquessynbiotiques-et-inflammation-intestinale/>
- Rancé, F. (2005). Allergie pédiatrique. Paris: Jphn Libbey Eurotext.
- Rancé, F., Deschildre, A. (2008). Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 48, n° 2, 73–90.
- Rancé, F., Deschildre, A. (2008). Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 48, n° 2, 73–90.
- Rancé, F. (2004). Les allergies alimentaires. Paris: Expansion Scientifique Française.
- Rancé, F. (1998). Allergie à l'arachide chez l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* vol. 11, n° 5, 276–281.
- Rancé, F. Bidat, E. (2000). Allergie alimentaire chez l'enfant. *Médecine et Hygiène*.
- Rancé, F., Deschildre, A. (2008). Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 48, n° 2, 73–90.

- Rancé, F. (2010). Comment se passer du test de provocation par voie orale en cas d'allergie alimentaire ? *Revue Française d'Allergologie*, 220-225.
- Rancé, F. (2006). Les régimes d'éviction : pour qui, comment ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 221–226.
- Rancé F, Dutau G. Les allergies alimentaires. Paris: Expansion scientifique française Édit.; 2005 [1 vol. (314 pages)].
- Sampson, H. A., O'Mahony, L., Burks, A. W., Plaut, M., Lack, G., & Akdis, C. A. (2018). Mechanisms of food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.005>.
- Sanchez, B., Delgado, S., Blanco-Miguez, A., Lourenco, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(1), <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>.
- Savage, J., & Johns, C. B. (2015). Food allergy: Epidemiology and natural history. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 35(1), 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.004>.
- Scott, C. L., Aumeunier, A. M., & Mowat, A. M. (2011). Intestinal CD103+ dendritic cells: Master regulators of tolerance? *Trends in Immunology*, 32(9), 412–419. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.06.003>.
- Shin, H. S., Bae, M. J., Jung, S. Y., & Shon, D. H. (2014). Preventive effects of skullcap (*Scutellaria baicalensis*) extract in a mouse model of food allergy. *Journal of Ethnopharmacology*, 153(3), 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.03.018>.
- Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2014). Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *quiz 308 The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 291–307. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.020>.
- Smit, J. J., Bol-Schoenmakers, M., Hassing, I., Fiechter, D., Boon, L., Bleumink, R., & Pieters, R. H. (2011). The role of intestinal dendritic cells subsets in the establishment of food allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(6), 890–898. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03738.x>.
- Spasova, D. S., & Surh, C. D. (2014). Blowing on embers: Commensal microbiota and our immune system. *Frontiers in Immunology*, 5, 318. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00318>.
- Stefka, A. T., Feehley, T., Tripathi, P., Qiu, J., McCoy, K., Mazmanian, S. K., ... Nagler, C. R. (2014). Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(36), 13145–13150. <https://doi.org/10.1073/pnas.1412008111>.

- Steinman, R. M. (2012). Decisions about dendritic cells: Past, present, and future. *Annual Review of Immunology*, 30, 1–22. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100311-102839>.
- Sun, J., Arias, K., Alvarez, D., Fattouh, R., Walker, T., Goncharova, S., ... Jordana, M. (2007). Impact of CD40 ligand, B cells, and mast cells in peanut-induced anaphylactic responses. *Journal of Immunology*, 179(10), 6696–6703.
- Scheinmann, P., De Blic, J. (2007). *Allergologie pédiatrique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences.
- Schwartz, R. (1992). Allergy, intolerance, and over adverse reactions to foods. *Pediatric Annals*, 654-674.
- Santos, C., Deschildre, A., Paty, E. (2006). Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 659–669.
- Santos C., (2008). Les régimes d'éviction : indications et modalités. *Archives de Pédiatrie*, 878-879.
- Shu, S.-A., Yuen, A. W. T., Woo, E., Chu, K.-H., Kwan, H.-S., Yang, G.-X., ... Leung, P. S. C. (2018). Microbiota and Food Allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*.
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: Implications for health outcomes. *Nature Medicine*, 22(7), 713–722. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>.
- Tu, L., Chen, J., Zhang, H., & Duan, L. (2017). Interleukin-4 inhibits regulatory T cell differentiation through regulating CD103+ dendritic cells. *Frontiers in Immunology*, 8, 214. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00214>.
- Turner, P. J., Campbell, D. E., Boyle, R. J., & Levin, M. E. (2018). Primary prevention of food allergy: Translating evidence from clinical trials to population-based recommendations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(2), 367–375. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.015>.
- Turck, D., C. Dupont, M. Vidailhet, A. Bocquet, A. Briend, J. P. Chouraqui, D. Darmaun, F. Feillet, M. L. Frelut, J. P. Girardet, R. Hankard, O. Goulet, D. Rieu, J. C. Roze, U. Simeoni, and pediatrie Comite de nutrition de la Societe francaise de. 2015. "[Complementary feeding: Evolving concepts and recommendations]." *Arch Pediatr* 22 (5):457-60. doi: 10.1016/j.arcped.2015.02.018.
- Veenbergen, S., van Berkel, L. A., du Pre, M. F., He, J., Karrich, J. J., Costes, L. M., ...Samsom, J. N. (2016). Colonic tolerance develops in the iliac lymph nodes and can be established independent of CD103(+) dendritic cells. *Mucosal Immunology*, 9(4), 894–906. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.118>.

- Witt-Deguillaume, C. (2008, Mars 22). Le mécanisme de l'allergie alimentaire vraie. *Le moniteur des pharmacies*, 2(2722), p. 4.
- World Gastroenterology Organisation. (2017). Probiotiques et prébiotiques. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>
- Xiao, S., Fei, N., Pang, X., Shen, J., Wang, L., Zhang, B., ... Zhao, L. (2014). A gut microbiota- targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiology Ecology*, 87(2), 357–367. <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12228>.
- Yamazaki, S., & Morita, A. (2013). Dendritic cells in the periphery control antigen-specific natural and induced regulatory T cells. *Frontiers in Immunology*, 4, 151. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00151>.
- Yu, J. E., A. Mallapaty, and R. L. Miller. 2018. "It's not just the food you eat: Environmental factors in the development of food allergies." *Environmental Research* 165:118-124. doi: 10.1016/j.envres.2018.03.028.
- Zagon, Jutta, Joerg Dittmer, Chabi Fabrice Elegbede, Alexandra Papadopoulos, Albert Braeuning, Amélie Crépet, and Alfonso Lampen. 2015. "Peanut traces in packaged food products consumed by allergic individuals: Results of the MIRABEL project." *Journal of Food Composition and Analysis* 44:196-204. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2015.08.006>.