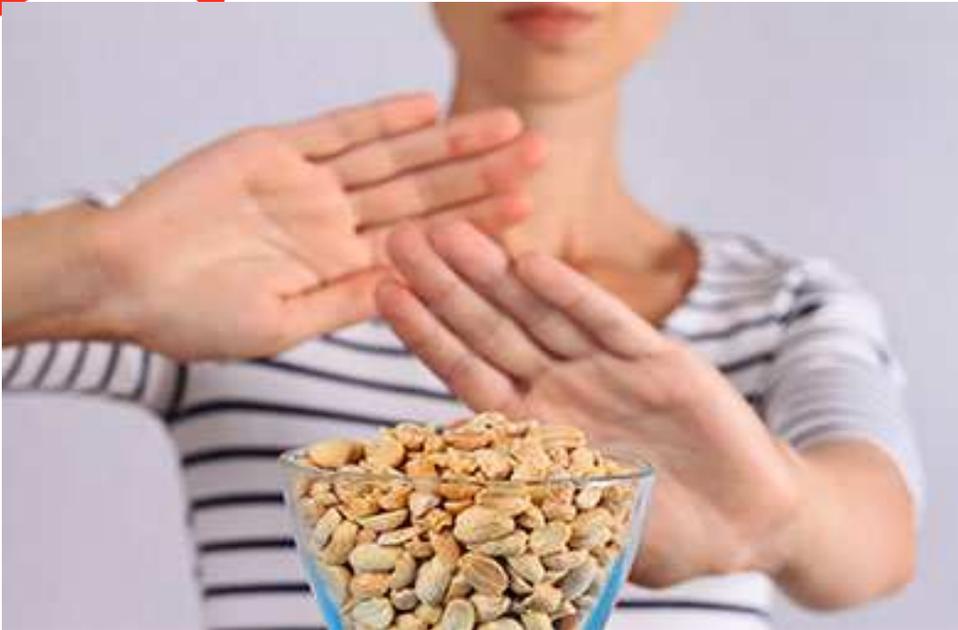


# ALLERGIES ALIMENTAIRES ET ASTHME : MÉCANISMES ET MODÈLES D'ÉTUDES



Grégory Bouchaud

[Gregory.bouchaud@inrae.fr](mailto:Gregory.bouchaud@inrae.fr)

Equipe « Allergie » de l'unité BIA UR1268  
Spécialité Immunologie-Allergologie



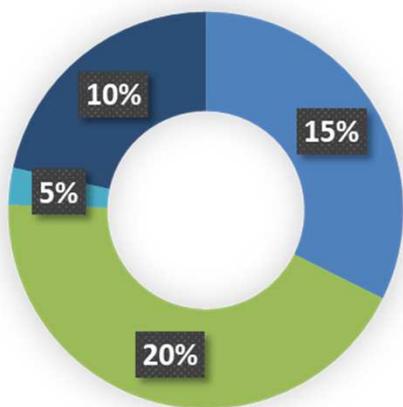
# LIEN D'INTERÊT

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : néant
- Intérêts indirects : néant



# LES ALLERGIES

- Problème majeur de santé publique : 4ème en terme de morbidité (OMS)
- Aujourd'hui 25 à 30% de la population générale est porteur d'une allergie



■ dermatite atopique  
■ rhinite allergique  
■ allergie alimentaire  
■ asthme

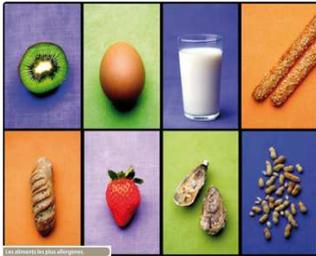


**D'ici 20-30 ans 1 personne sur 2 sera allergique**

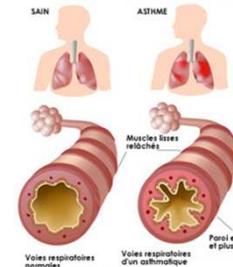
**Aucun traitement curatif**

# ALLERGIES ALIMENTAIRE ET ASTHME

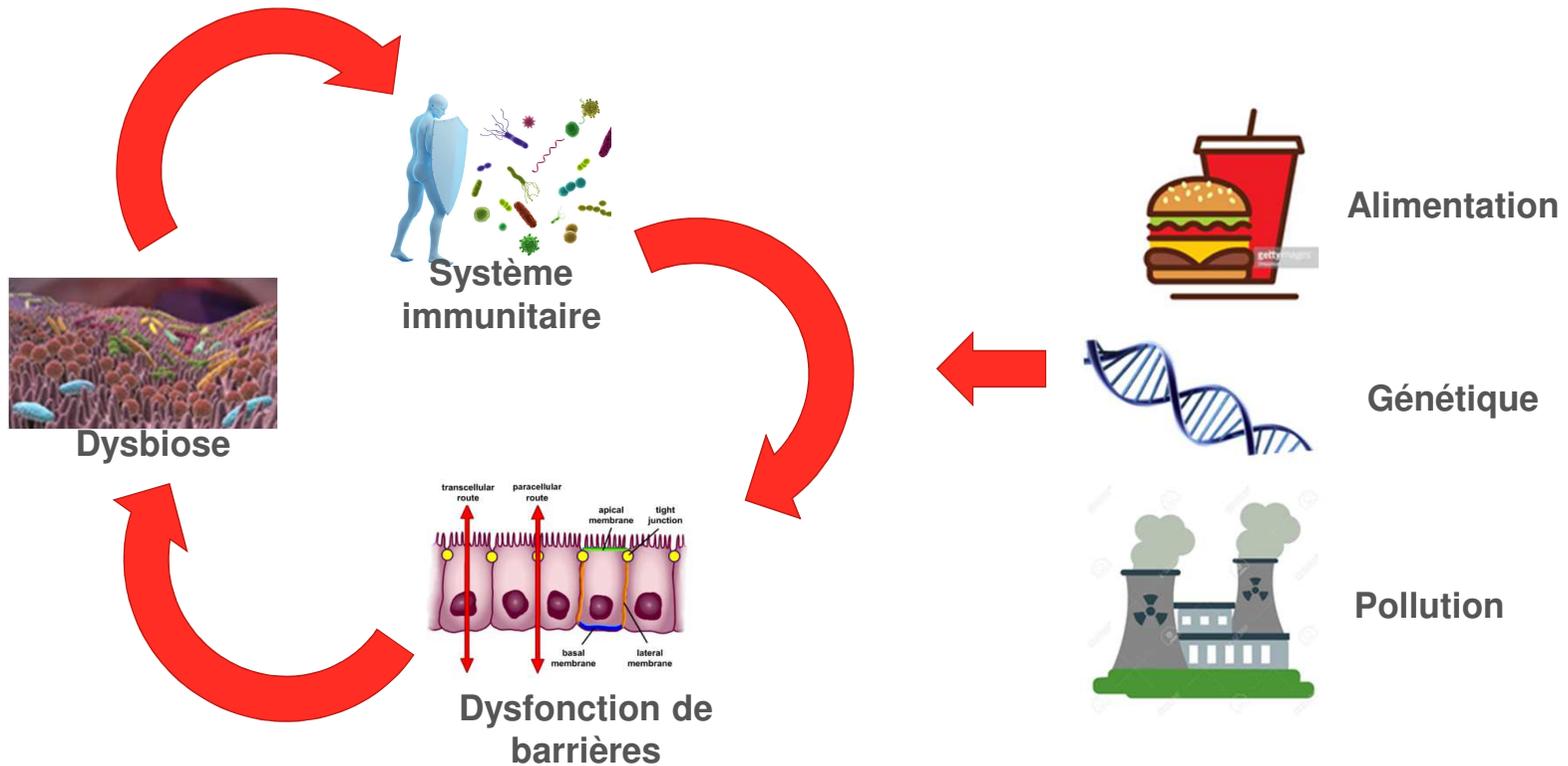
- **Allergie alimentaire** : 5-7 % de la population.
- Aliments impliqués : 90 % chez l'enfant : lait, œuf, blé...
- Symptômes : la peau, le poumon, l'intestin, anaphylaxie



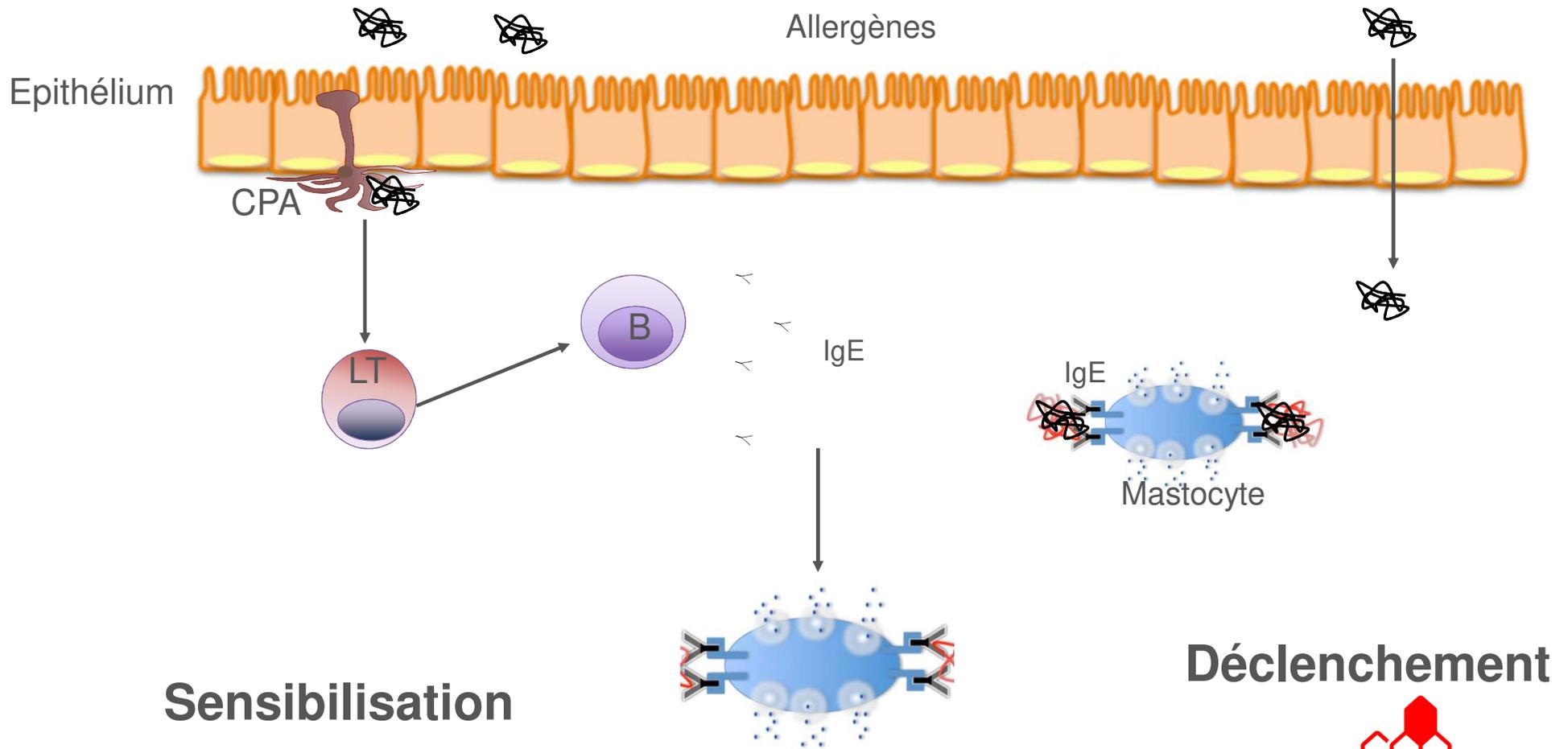
- **Asthme** : 10 % de la population mondiale
- Allergènes: acariens, pollens, animaux
- Symptômes : Uniquement respiratoire (asthme, rhinite)



# MECANISMES DES ALLERGIES



# MECANISMES DES ALLERGIES

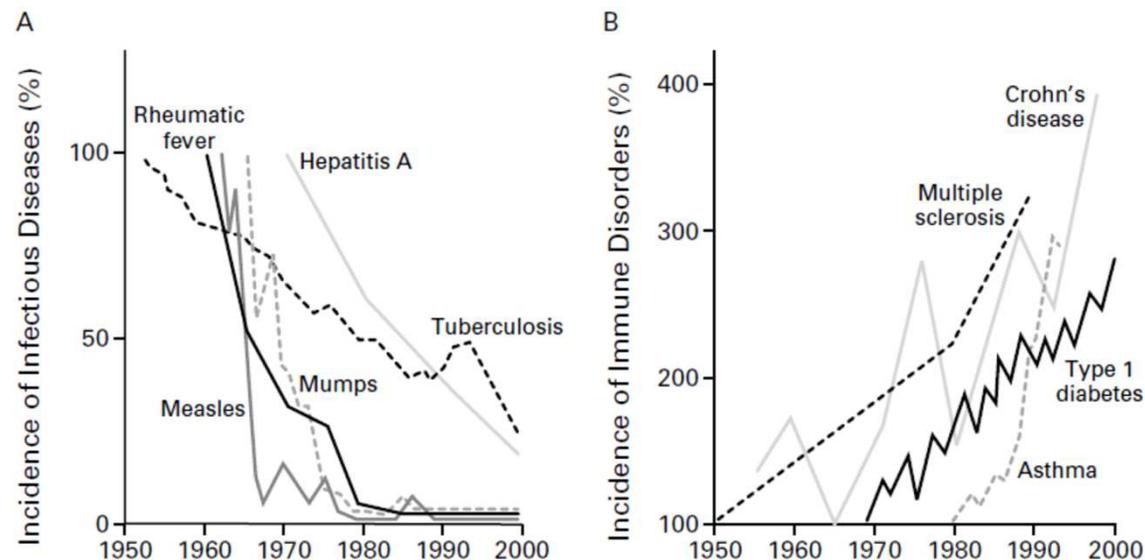


# PRÉVALENCE DES ALLERGIES

- Allergie alimentaire : 3,5 à 7,7% (Chine 1999-2009; Hu et al., 2010)
- Asthme : 4,2 à 9,1% (Cardiff 1973-1998, Burr et al., 2006)

- **Hypothèse de l'hygiène** (Strachan, 1989)

Relation inverse entre exposition microbienne dans la petite enfance et le risque allergique → Théorie des vieux amis



# HYPOTHÈSE DE L'HYGIÈNE

## ➤ réunification de l'Allemagne (*Von Mutius*)

Differences in Asthma and Allergy Levels between East and West Germany at Time of Re-Unification

- Allergy considerably more frequent in West German children than in their peers in East Germany (36.7% versus 18.2%; )
- Asthma and hay fever also significantly higher in West Germany than East Germany (5.9% versus 3.9%).



The Berlin Wall -1946-1989

VON MUTIUS, et al 1994. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 149, 358-64.

# HYPOTHÈSE DE L'HYGIÈNE

## ➤ études en milieu rural

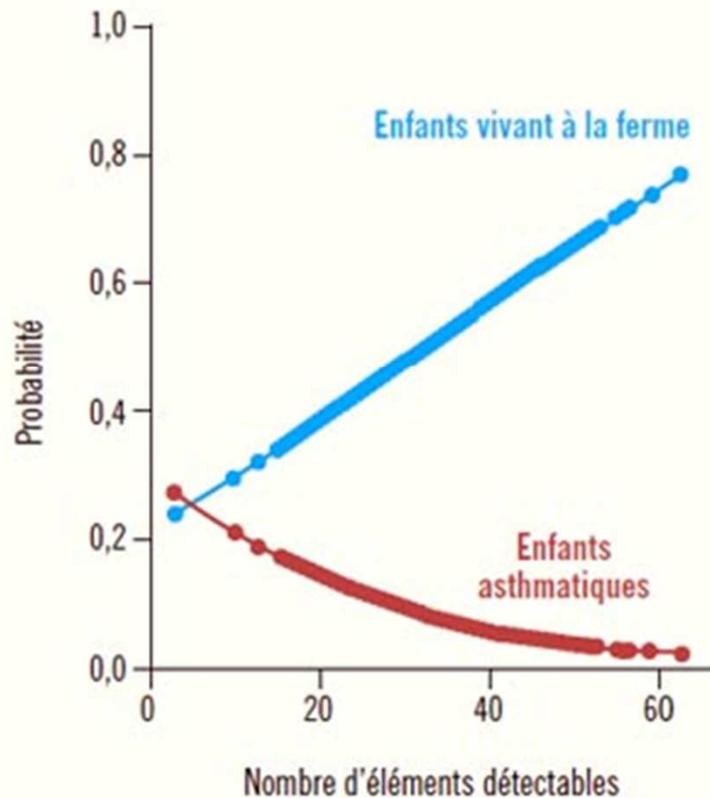
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 24, 2011 VOL. 364 NO. 8

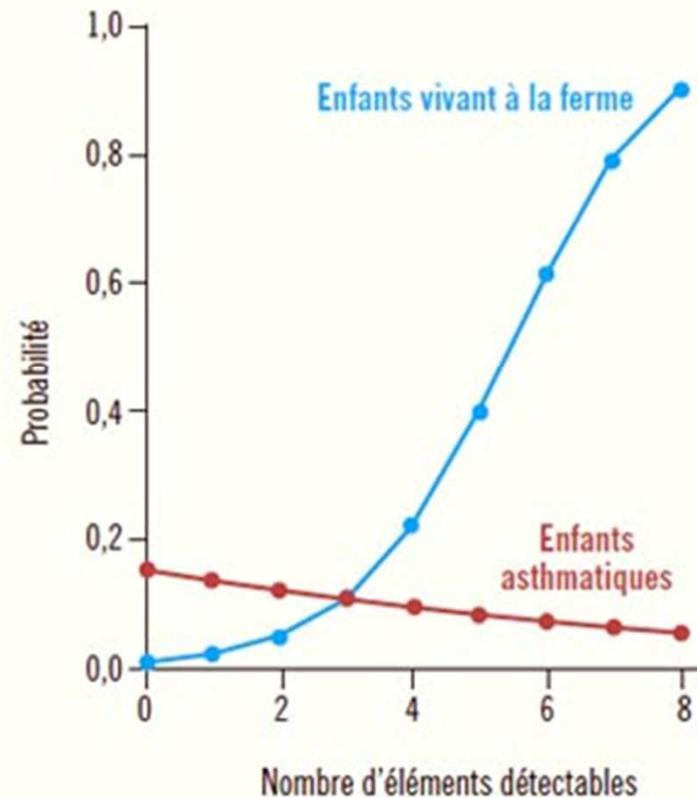
### Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma

Markus J. Ege, M.D., Melanie Mayer, Ph.D., Anne-Cécile Normand, Ph.D., Jon Genuneit, M.D., William O.C.M. Cookson, M.D., D.Phil., Charlotte Braun-Fahrlander, M.D., Dick Heederik, Ph.D., Renaud Piarroux, M.D., Ph.D., and Erika von Mutius, M.D., for the GABRIELA Transregio 22 Study Group

Bactéries (PARSIFAL)

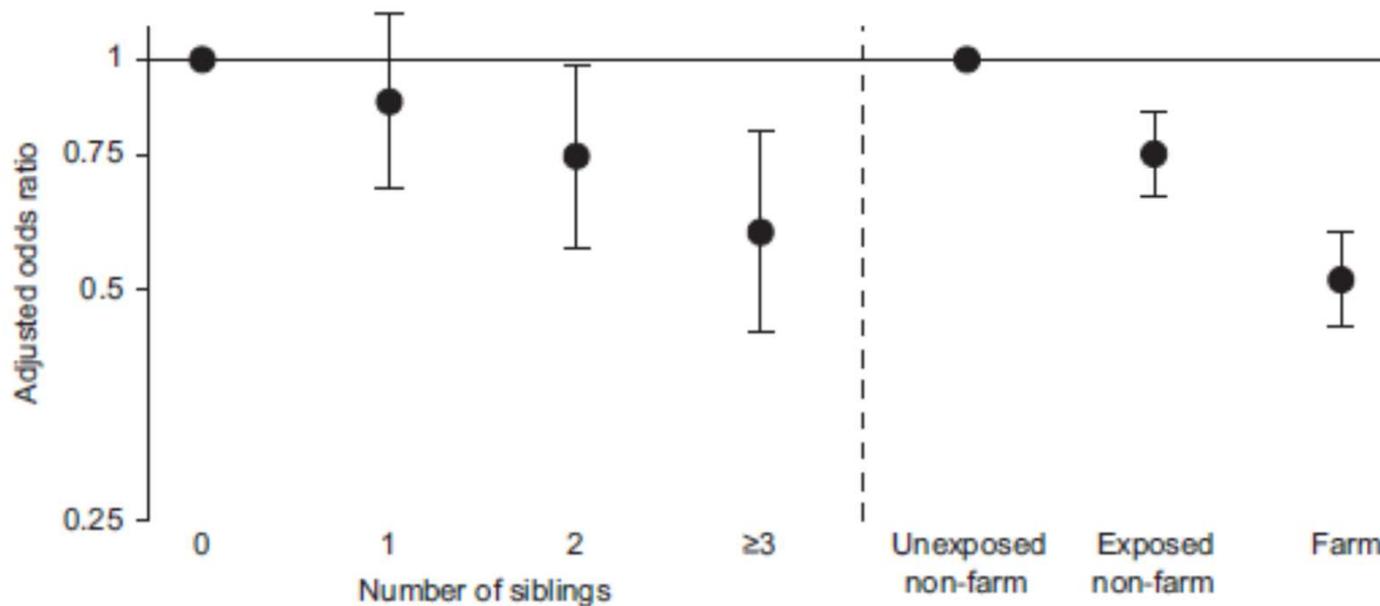


Moisissures (GABRIELA)



# HYPOTHÈSE DE L'HYGIÈNE

## ➤ Rôle de la fratrie



**L'association** : environnements agricoles – Allergie se retrouve dans toutes les familles.

**Combinaison** : Famille nombreuses + Environnement agricole = réduction prévalence

Ceci suggère que différents mécanismes biologiques peuvent être à la base de ces deux facteurs de protection.

Jon Genuneit, Erika von Mutius. GABRIELA study

# HYPOTHÈSE DE L'HYGIÈNE

- Rôle de la génétique :  
Amish et huttérite

*Stein et al, 2016*



*Amish : Technologie  $\pm 0$*

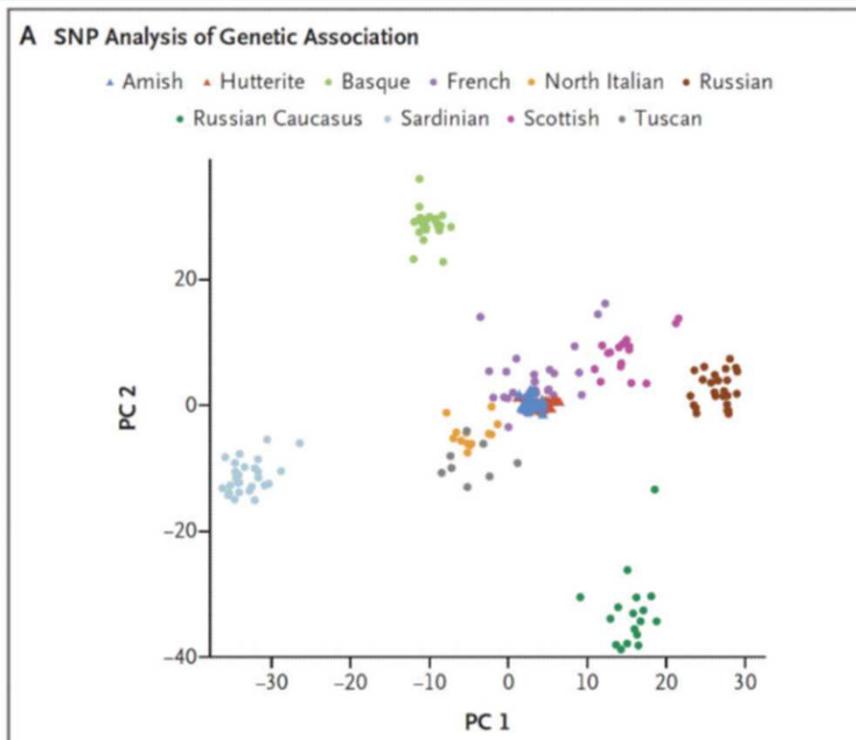


*Huttérite : Communauté de biens*

# HYPOTHÈSE DE L'HYGIÈNE

➤ Amish et hutterite

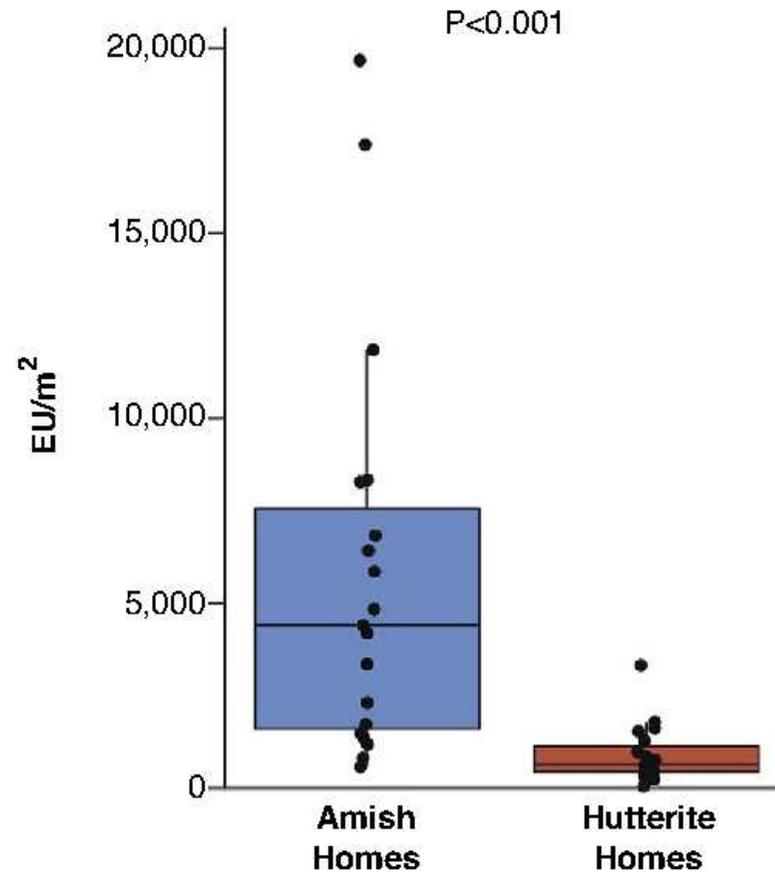
	Amish	Hutterites
Asthma	5.2 %	21.3 %
Atopy	7.2%	33.3%



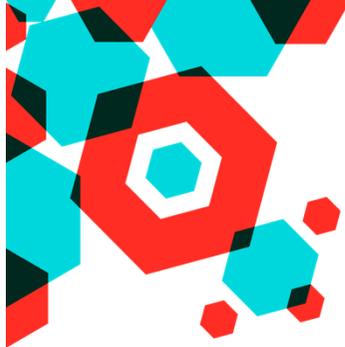
# HYPOTHÈSE DE L'HYGIÈNE

## Amish et hutterite

Endotoxin Levels in Airborne Dust



*L'environnement riche en micro-organismes joue un rôle protecteur dans l'asthme et l'atopie*

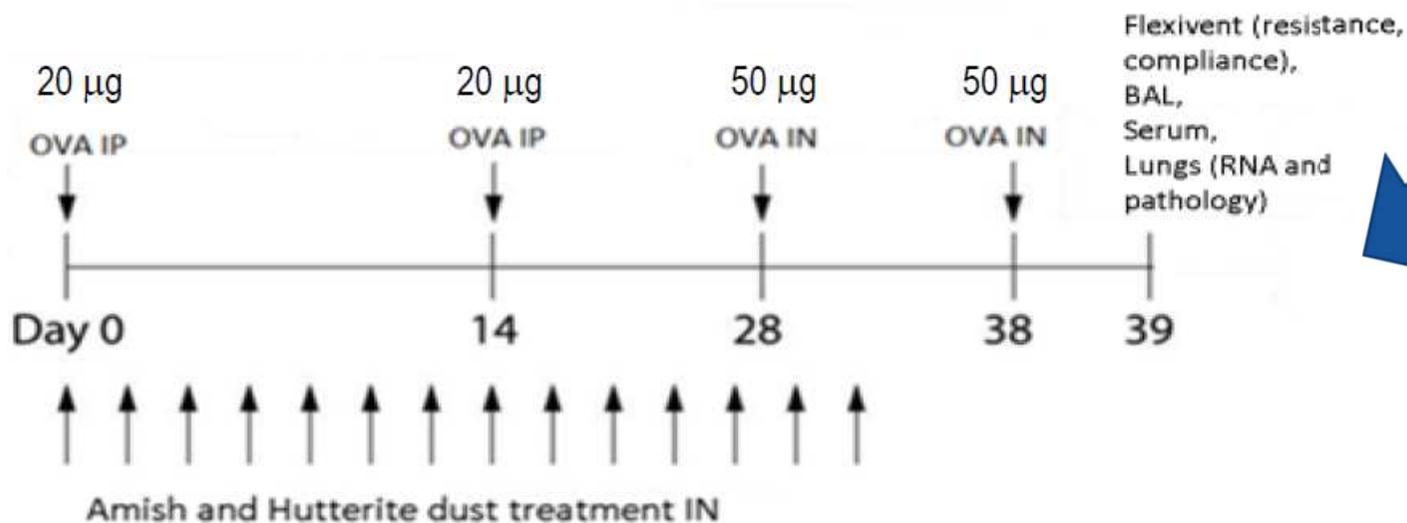


# HYPOTHÈSE DE L'HYGIÈNE

➤ Amish et hutterite

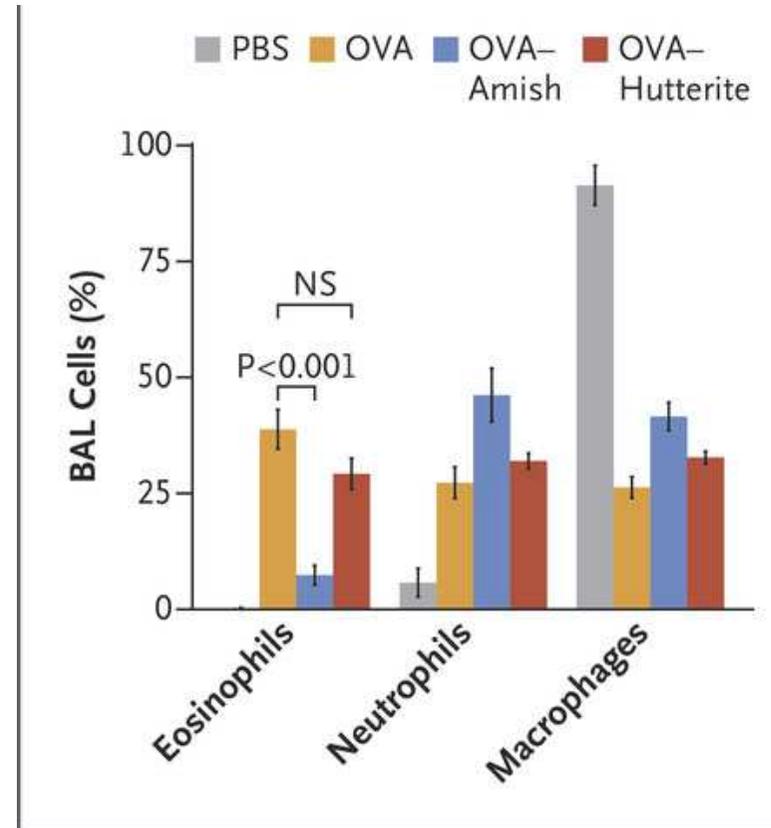
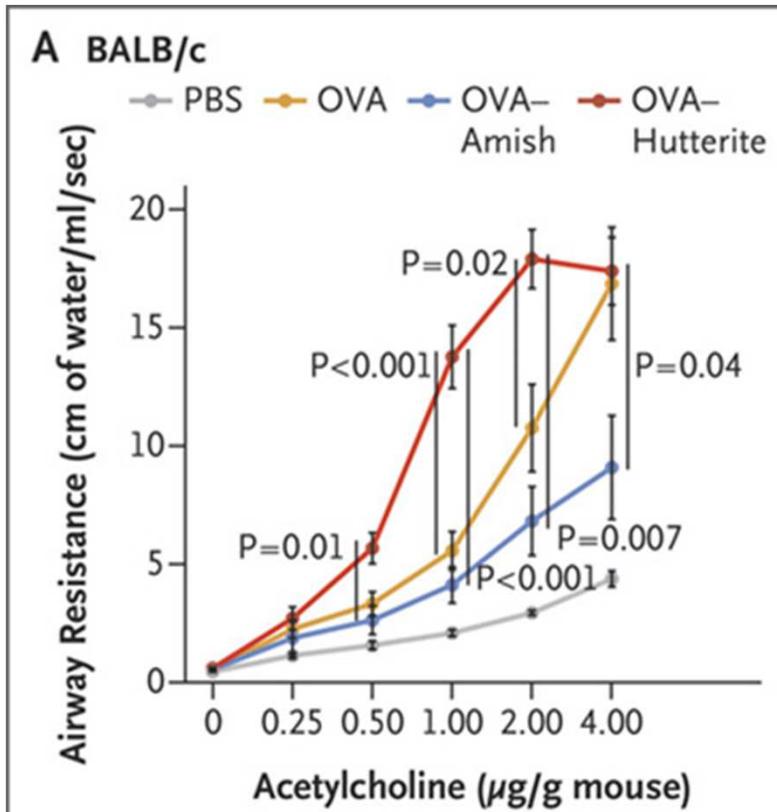


Amish ou hutterite



# HYPOTHÈSE DE L'HYGIÈNE

— ➤ Amish et hutterite



*Les poussières de maison Amish protègent de l'asthme (composition, diversité)*



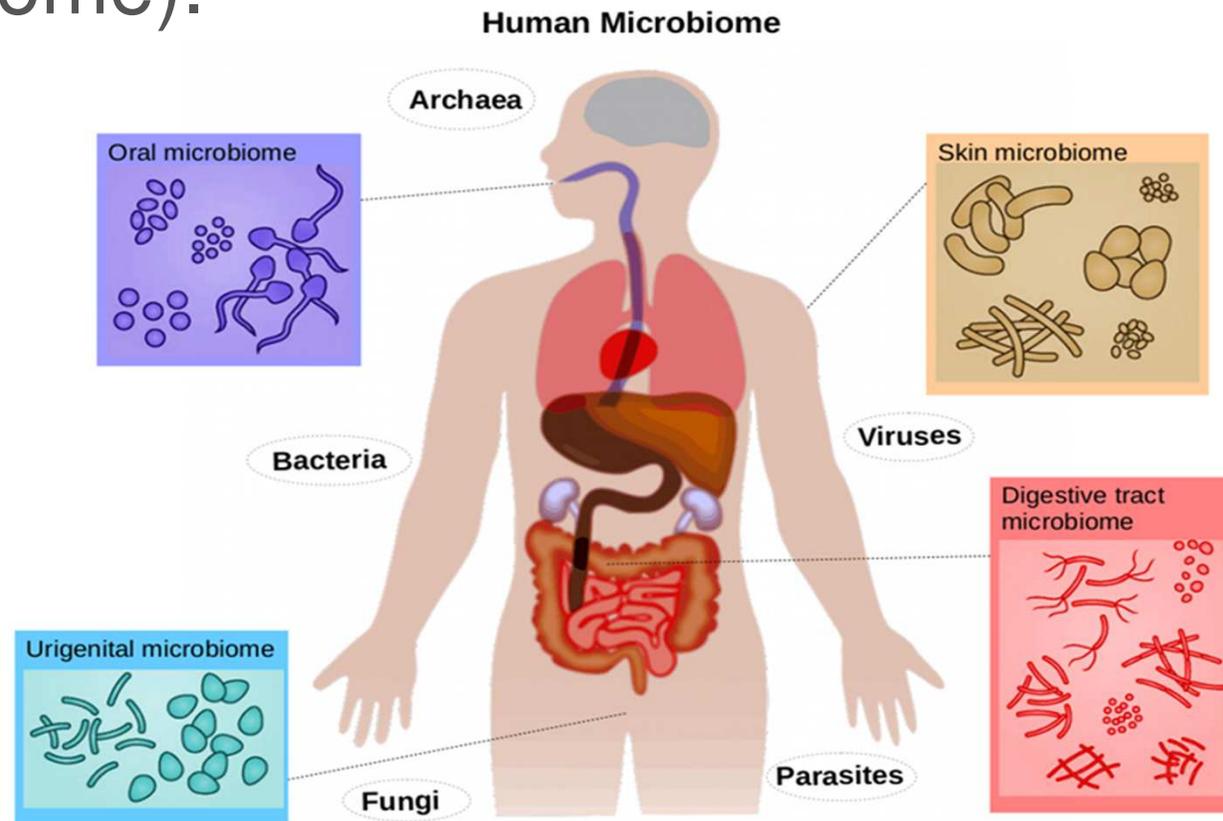
# HYPOTHÈSE MICROBIENNE

➤ **Hypothèse microbienne** (Rook 2008) : « if an environmental change was related to the increase of allergic (and autoimmune) disease, it should satisfy 2 criteria: (1) it must be something that has been present throughout the evolution of the mammalian immune system, and (2) it must be something that has been progressively depleted from the environment of developed countries ».

➔ Microbiote : toujours présent, différences individuelle (allergiques *versus* non allergiques)

# MICROBIOTE

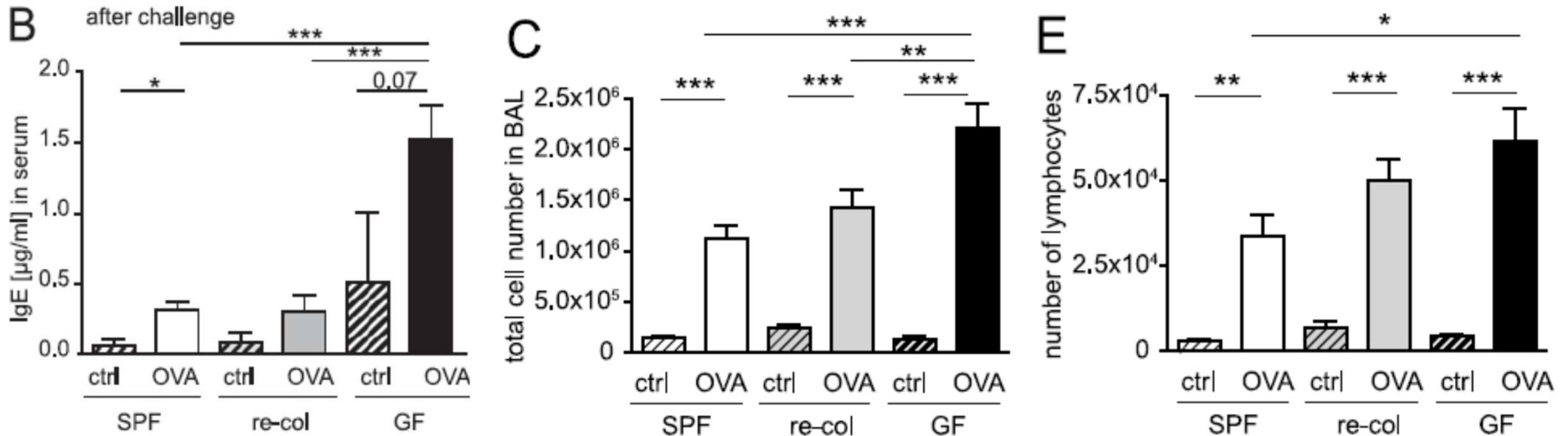
➤  $\Sigma$  microbes, éléments génomiques et leurs interactions dans une niche écologique donnée (microbiome).



# MICROBIOTE ET ALLERGIES

## ➤ Modèles précliniques

### ➤ Microbiote intestinale et asthme *Herbst et al, 2011*

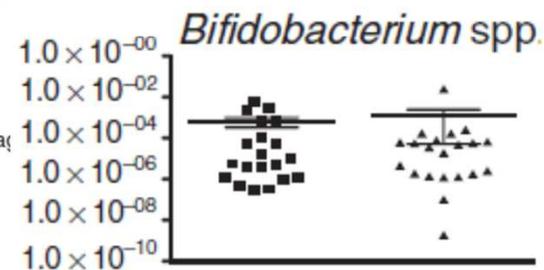
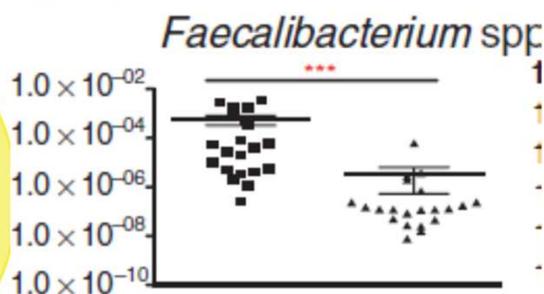
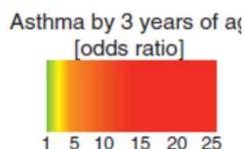
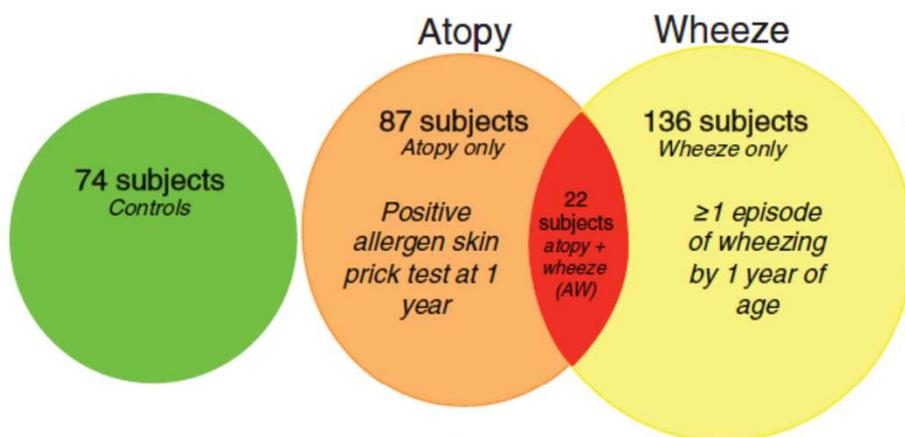


*Le microbiote joue un rôle protecteur dans l'asthme allergique chez la souris.*

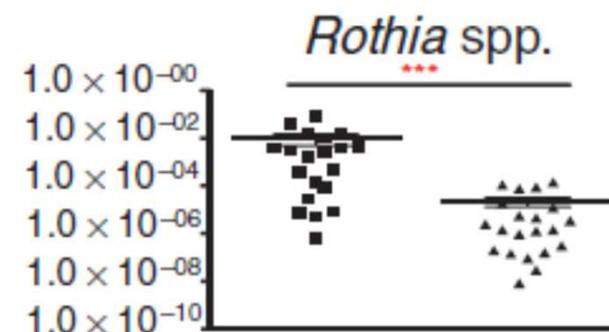
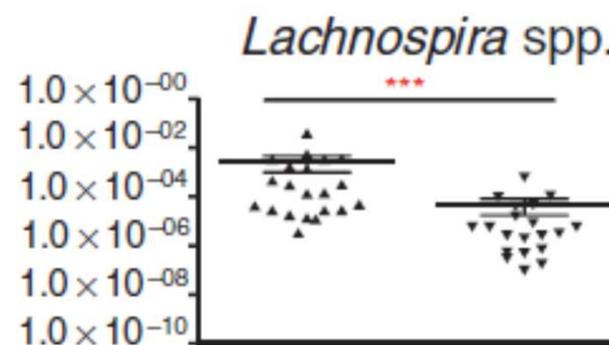
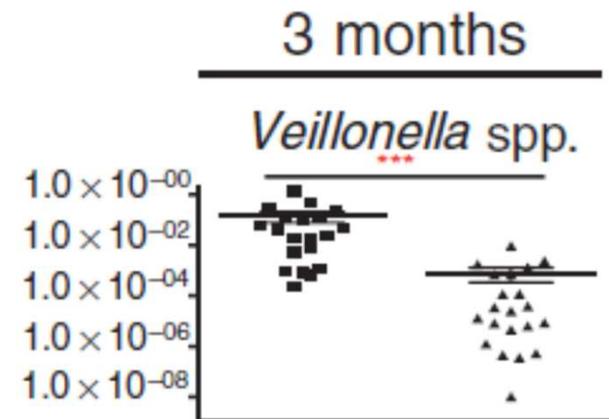
# MICROBIOTE ET ALLERGIES

## ➤ Etudes cliniques

➤ Asthme et microbiote *Arrieta et al, 2015 - Stiemsma et al, 2016*



Controls Atopy + wheeze

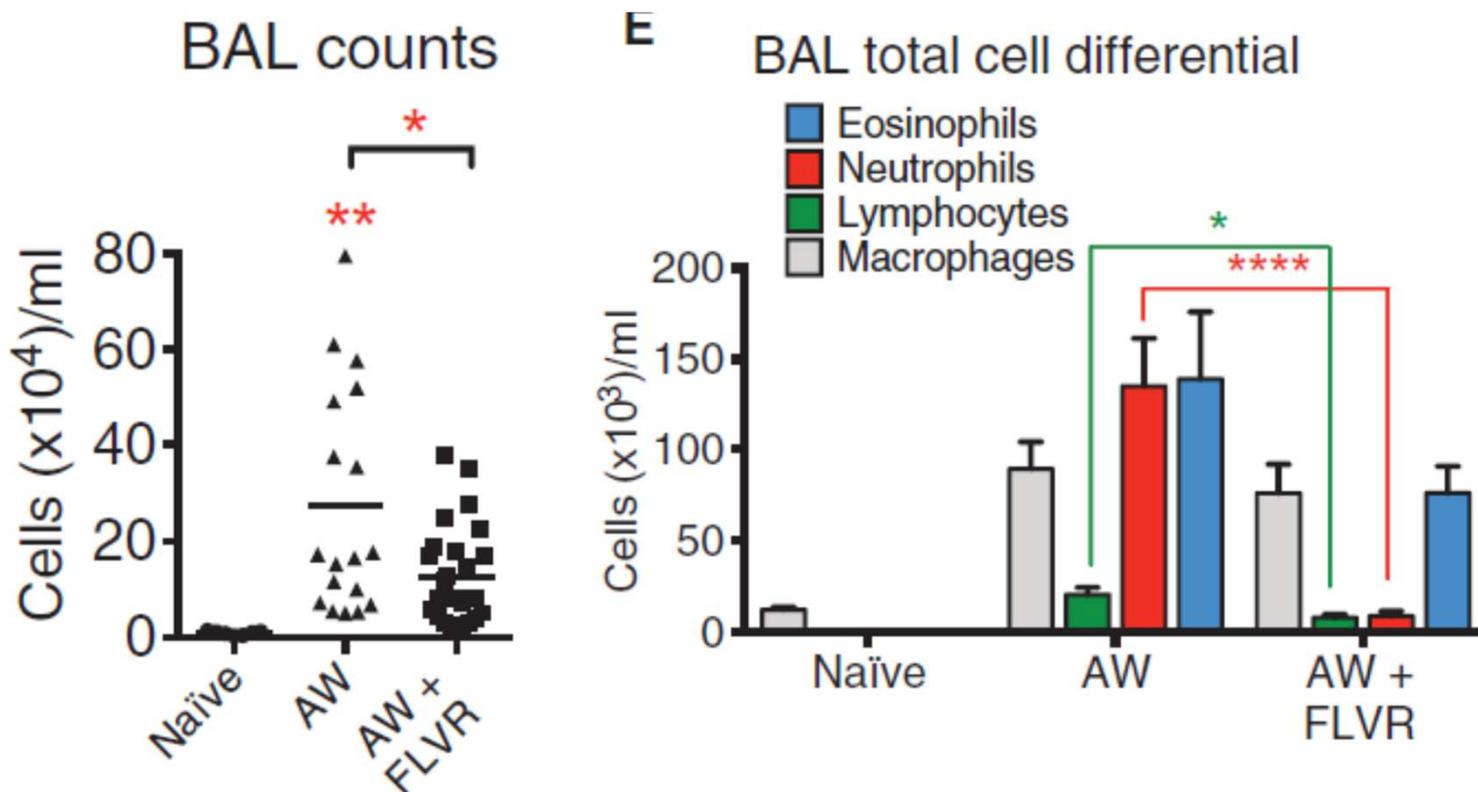


*L'altération du microbiote à 3 mois affecte l'asthme de l'enfant*

# MICROBIOTE ET ALLERGIES

## ➤ Etudes cliniques

➤ Asthme et microbiote *Arrieta et al, 2015 - Stiemsma et al, 2016*



*Le microbiote infantile favorise l'asthme chez la souris et FLVR réduit l'asthme*

# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

- **Allergies** : 25-30% de la population et en augmentation
- **Parallèle** : Augmentations de produits chimiques dans notre environnement

- **Pesticides** (Bosca, Ziram ....) : +25% en 10 ans
- **Organo-halogène** (PCB, Dioxine....) : + 20% en 40 ans
- **Métaux lourds** (Hg, Ca...) : + 5,3 Tonnes/an
- **Plastic** (Bisphenol, phtalates....) : +40% d'ici 2030

- Résidus dans l'alimentation
- Toxicité : Seuil de mono exposition déterminée (EFSA).

## ➤ Perturbateurs endocriniens



# ALLERGIES ET BISPHÉNOL A

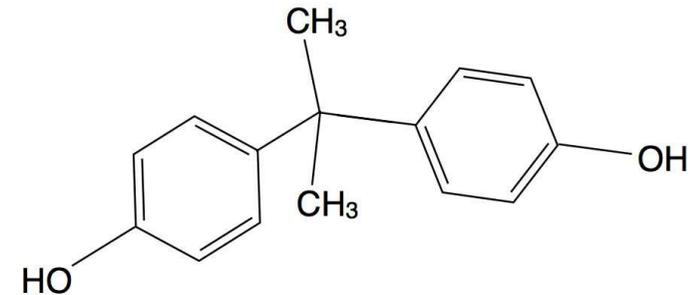
-Bisphénol A : Présent dans les plastiques, PE.

-Plastique en contact avec les denrées alimentaires  
→ Contamination humaine par voie orale

-ANSES : BPA = Très préoccupantes : 13 rapports 2016-2020. Surtout: nourrissons, jeunes enfants et femmes enceintes ou allaitantes

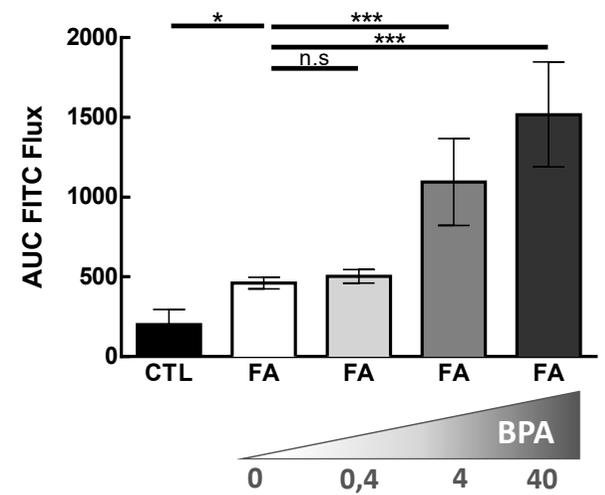
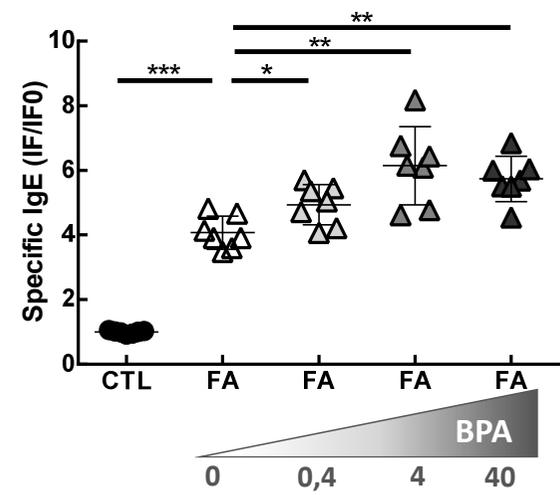
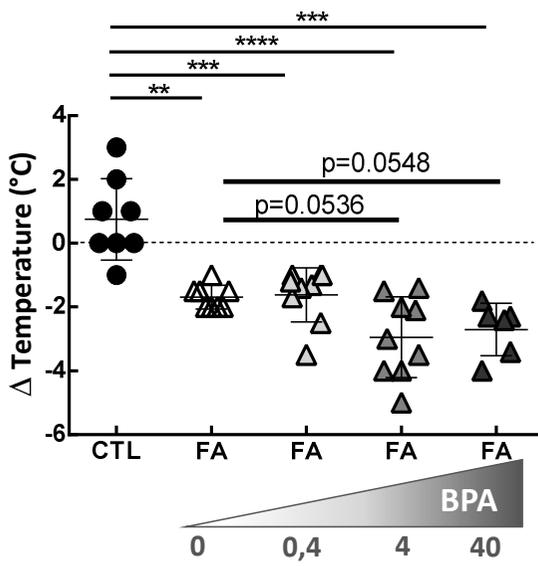
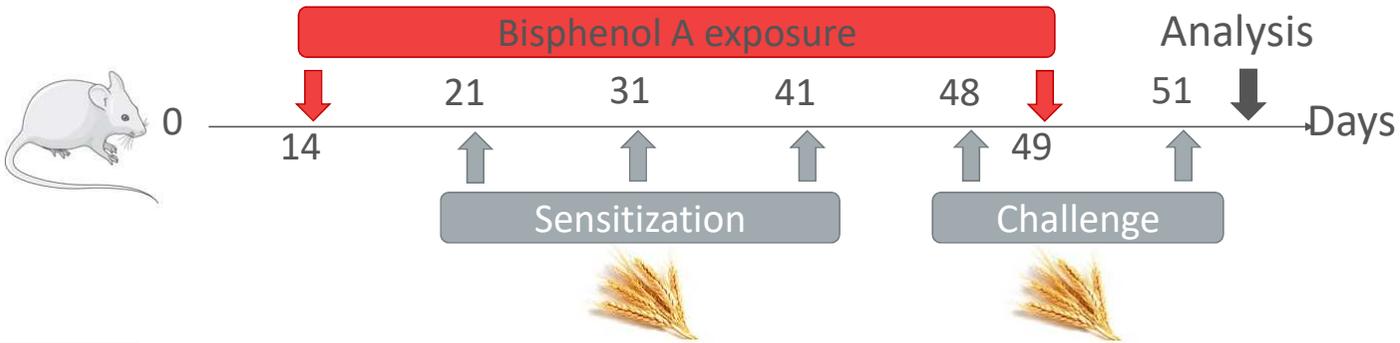
-DJT : 4 µg/Jour/g poids corporelle

→ Rien sur Allergie



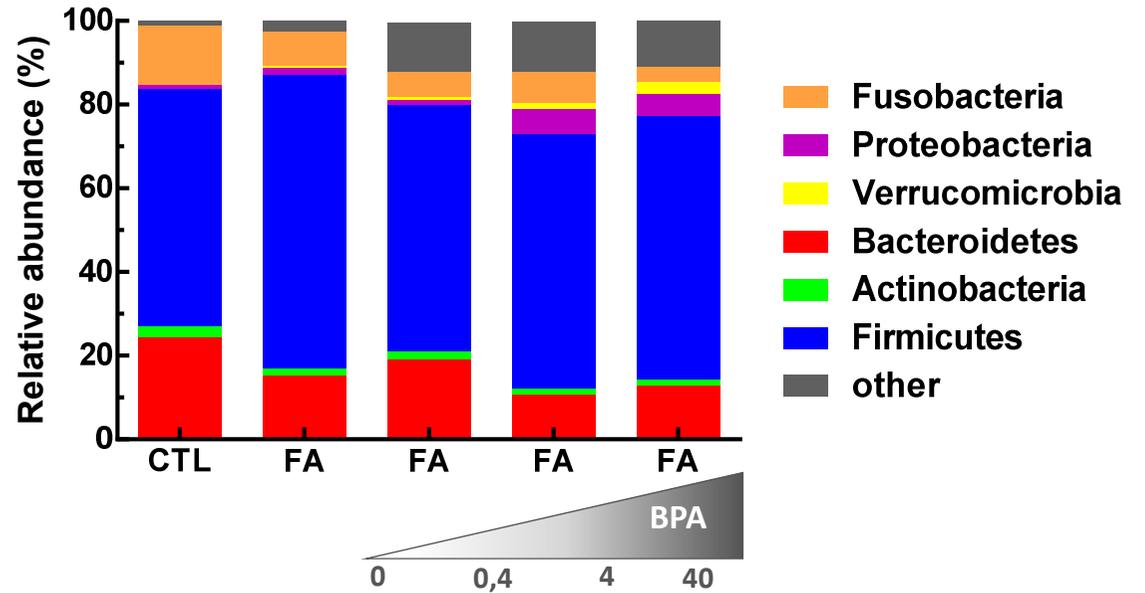
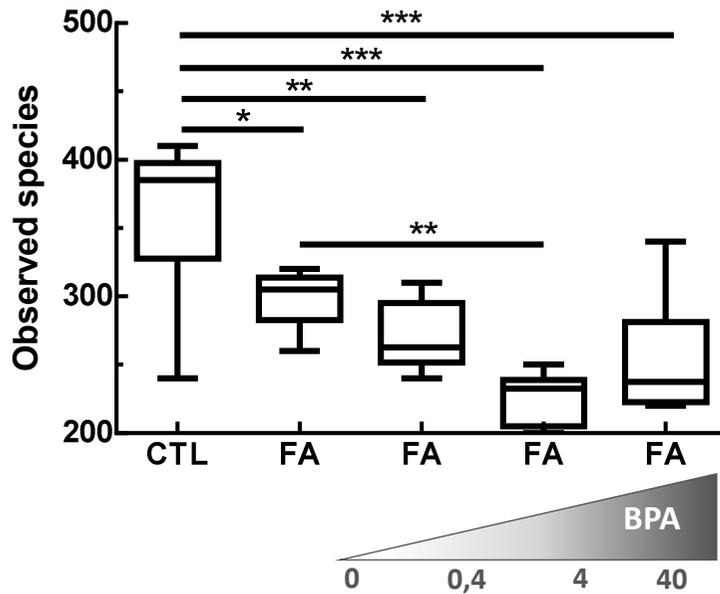
Bisphenol A

# ALLERGIES ET BISPHÉNOL A



➤ Le BPA aggrave l'allergie alimentaire même à la TDI

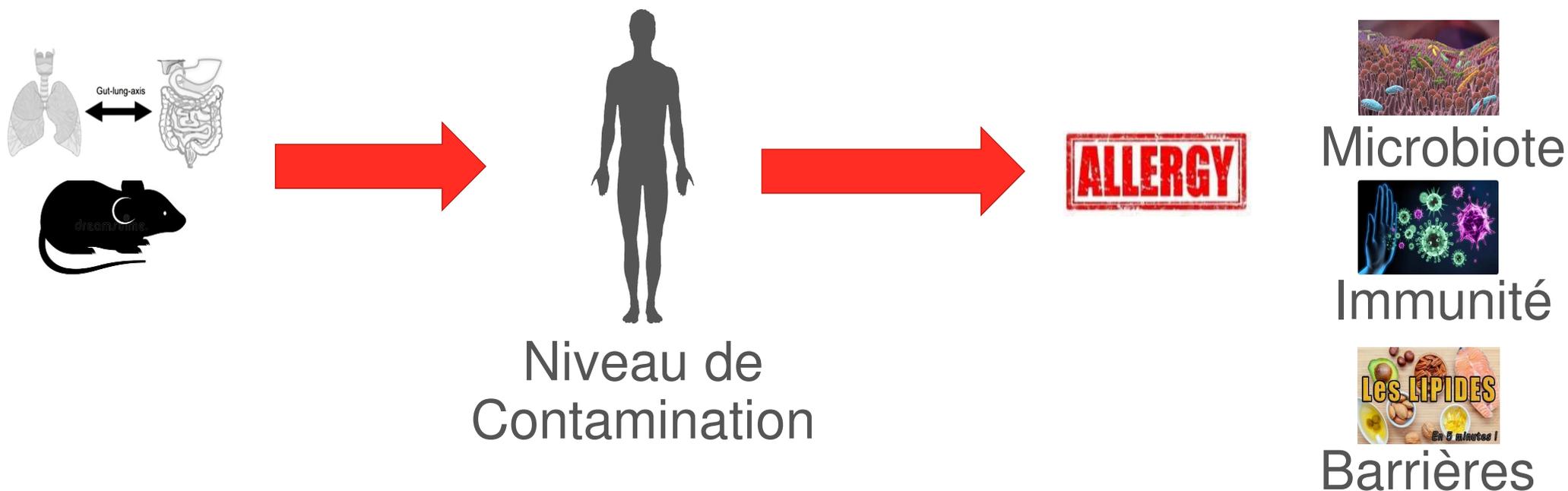
# ALLERGIES ET BISPHÉNOL A



➤ Le BPA perturbe le microbiote intestinal

# ALLERGIES ET PESTICIDES

- Exposition **périnatale**: Cocktail de pesticides sous le seuil de toxicité (aliment) et sévérité des allergies



- Recommandation EFSA (seuil toxicité)
- Moyen de prévention des allergies





# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

## — ➤ Effets bénéfiques ?

- Développement d'approche (**pré/pro/sym**) basée sur la modulation microbiote.
- Exemples des Fibres : **Partie végétale non digérée soluble ou insoluble participant à la physiologie intestinale.**
  - **Glucides plus ou moins complexes : 3 groupes**
    - **Fibres pariétales (cellulose, hemicellulose, pectines...)**
    - **L'amidon résistant (fraction non dégradée)**
    - **Oligosides (Sucres, GOS, FOS, XOS...)** *Slavin et al, 2013*





# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

## — ➤ Effets bénéfiques ?

- **Prébiotiques:** Introduits en 1995 : Gibson et Roberfroid
  - Ingrédient non digéré, stimule spécifiquement la croissance bactérienne bénéfique pour l'hôte.
  - **Oligosaccharides fonctionnels:**
    - GOS : lait, complément dans produits pour enfant,
    - FOS : chicorée, oignon
    - Inuline : chicorée, artichaut, banane, rhubarbe
    - XOS : Miel, lait, bambou



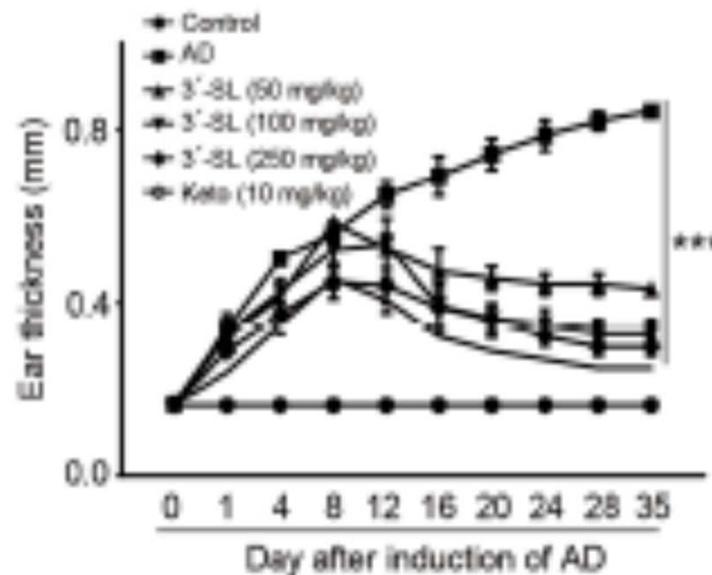
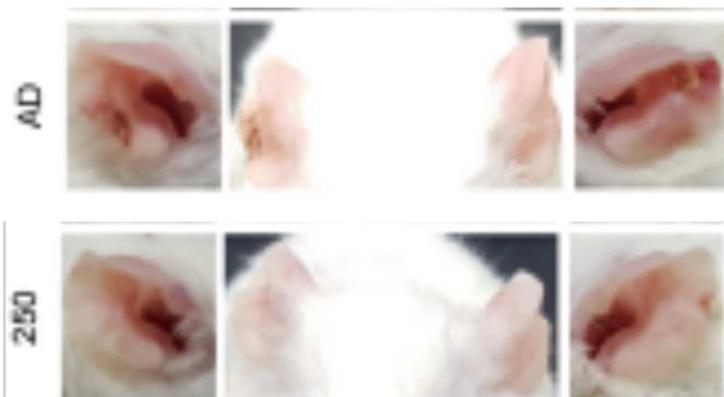
Stimulation de la croissance bactérienne, le métabolisme des lipides, immunité intestinale, résistance aux infections.

# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

## → Modèles précliniques

### ➤ Allergie cutanée

*Jung et al, 2020*



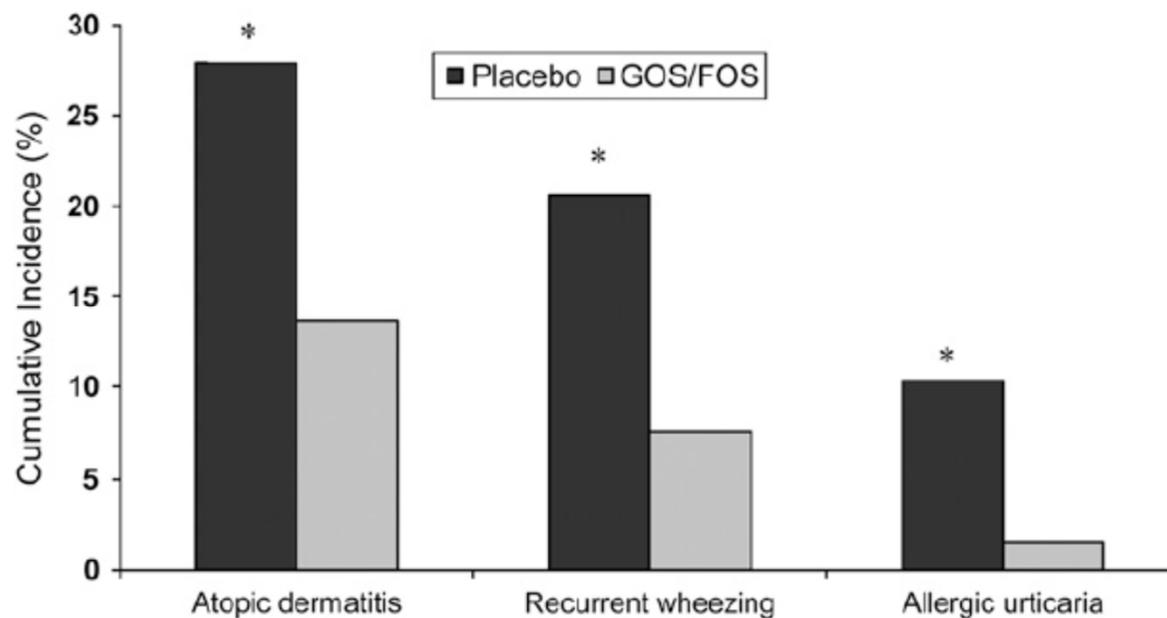
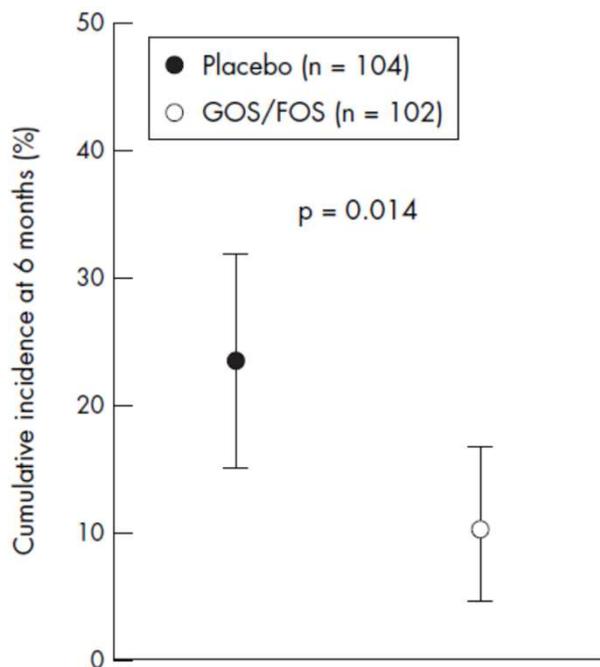
*fibre prébiotique diminue les symptômes d'allergie cutanée*

# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

## → Chez l'homme

(Moro et al 2006 and Ziegler 2008)

Effet préventif dans l'asthme et l'éczéma avec GOS/FOS ratio 9:1 chez les enfants.





# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

→ **Chez l'homme**

Pas de résultats concluants

2 études (226 enfants) : Non concluant dans l'asthme (Moro 2006 et Westerbeek 2010)

4 études (1218 enfants) : Non concluant dans l'eczéma

2 études : Pas de différences pour l'urticaire



***Hétérogénéité des études (type de prébiotiques, allaitement...)  
Biais de sélection***

***Intérêt de la période périnatale***

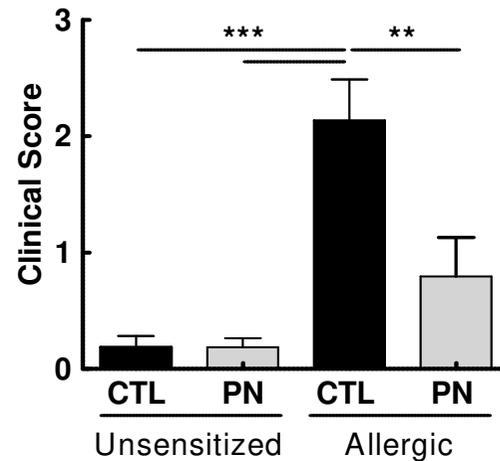
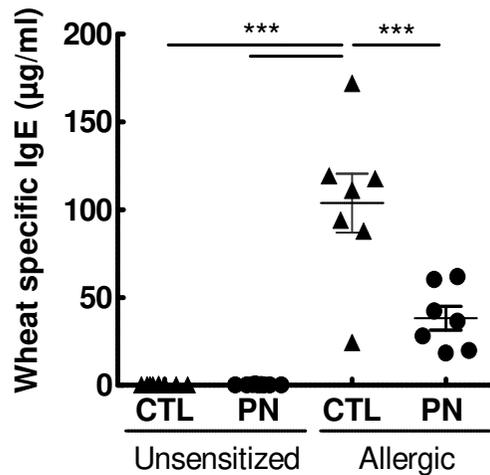
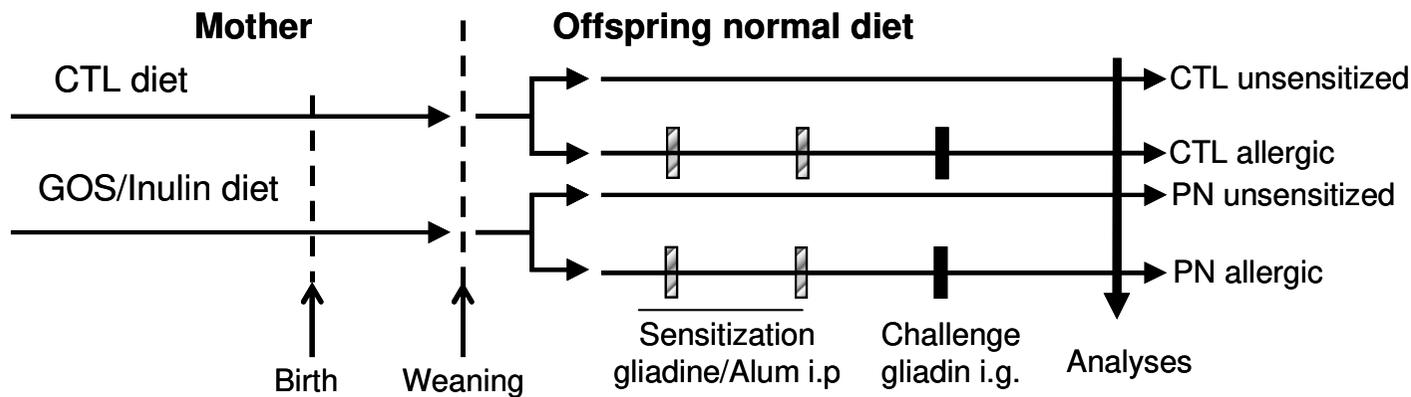
# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

## → Modèles précliniques

### ➤ Allergie alimentaire (blé)

*bouchaud and Castan et al, 2015*

Régime enrichi en GOS/Inulin pendant la gestation et lactation



*Un régime enrichi en fibre diminue les symptômes d'allergie alimentaire chez la descendance*

# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

→ Chez l'homme

- Régime enrichi en GOS/FOS pendant le 3eme trimestre augmente les bifidobactéries chez les mères sans transmission (Shadid *et al*, 2007)



*Aucune évidence de l'effet préventif dans les allergies chez l'humain donc aucune recommandation n'est faite pour le moment*



**PREGRALL**

(PREbiotiques pendant la Grosseesse pour prévenir des ALLergies)



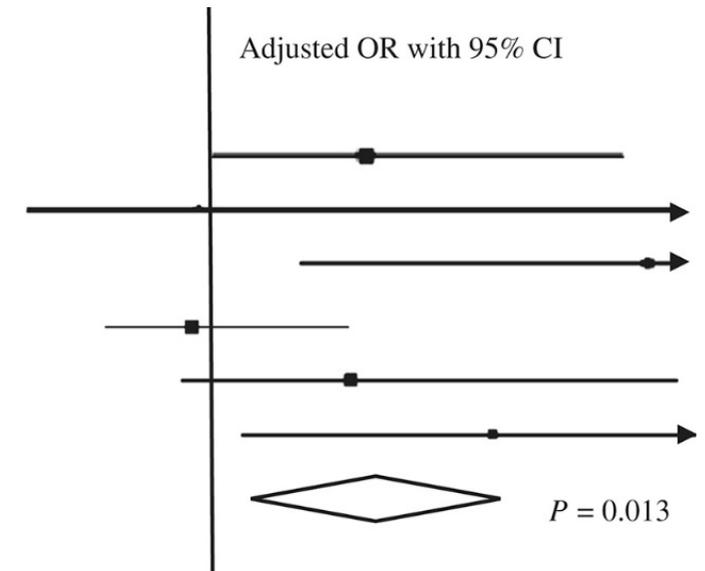
# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

## → L'alimentation

- *L'aliment est plus complexe qu'un médicament..* → notion de synergie alimentaire
- *Ellwood et al.,... : restauration rapide* → associée à la prévalence de symptômes de l'asthme et de l'asthme sévère.
- *Protudjer et al., :* association négative entre une consommation élevée de légumes et l'asthme allergique ainsi que l'hyperréactivité bronchique modérée à sévère

Current asthma

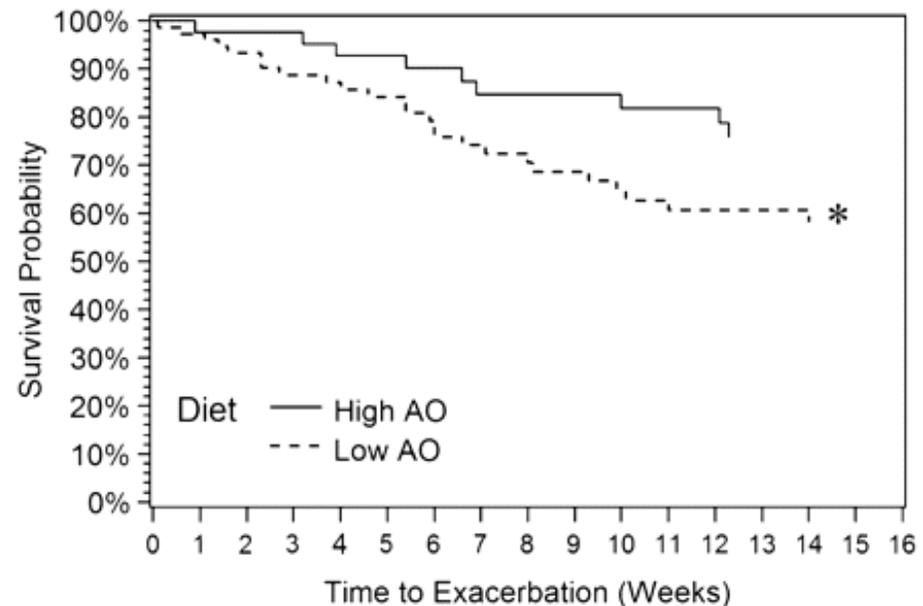
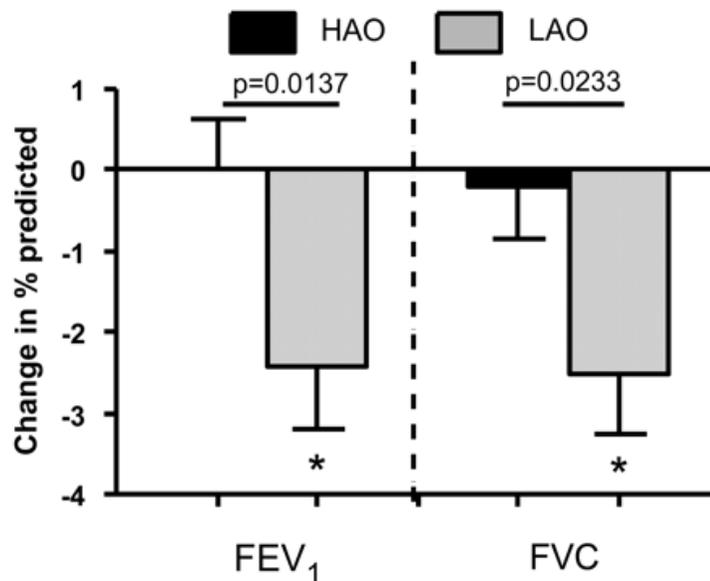
Study (cross-sectional)	ORs (95%CI)	Weight (%)
Takaoka (2008)	1.68 (1.02–2.78)	23.61
Norback (2006)	0.97 (0.23–4.17)	5.43
Awasthi (2004)	2.89 (1.40–5.96)	15.79
Marcos (2007)	0.85 (0.48–1.52)	20.59
Kim (2005)	1.53 (0.80–2.92)	18.11
Huang (2001)	2.13 (1.06–4.30)	16.48
Overall ( $I^2 = 39.8\%$ , $P = 0.140$ )	1.58 (1.10–2.26)	100



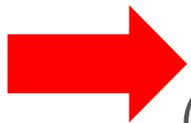
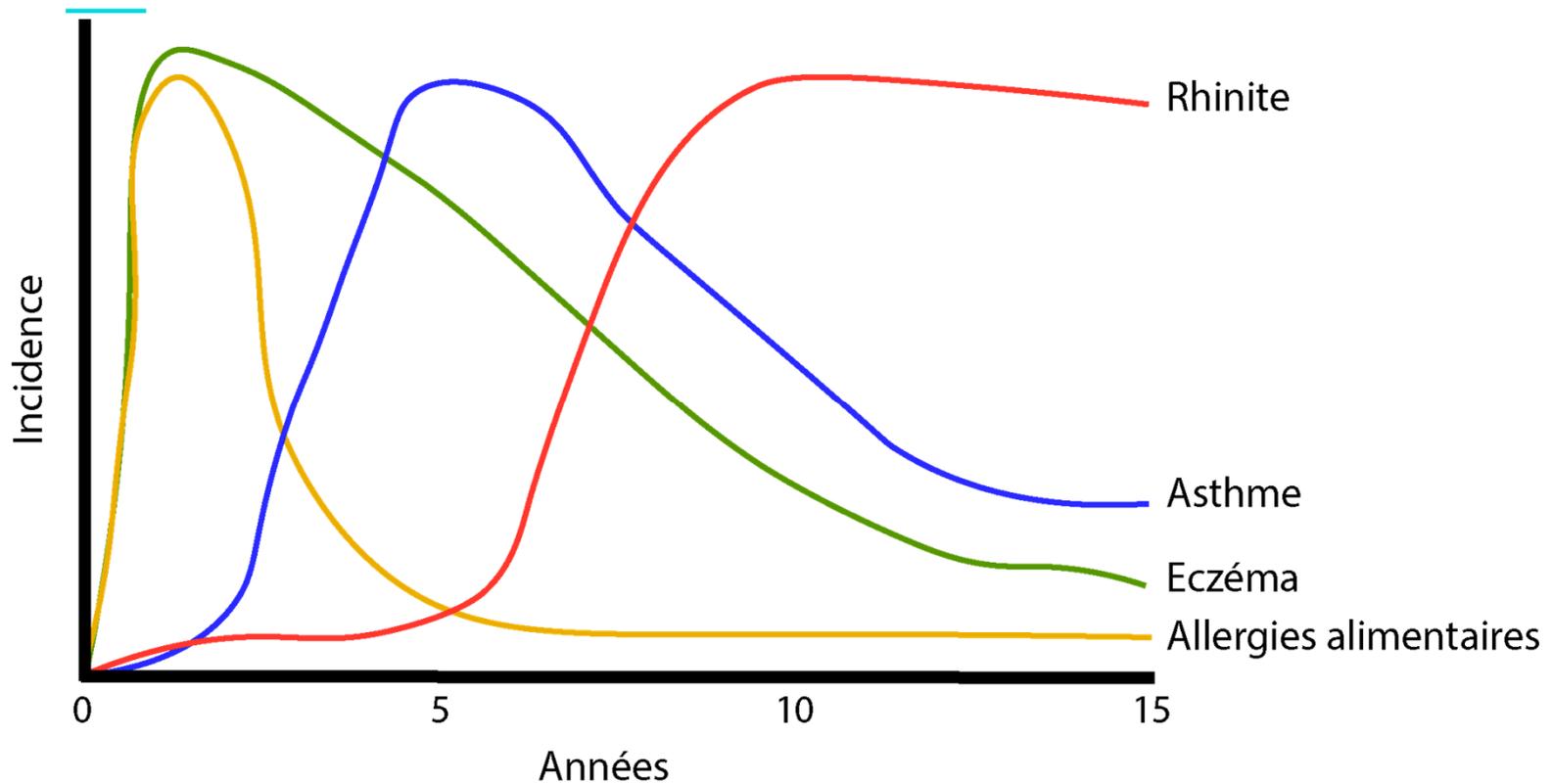
# ENVIRONNEMENT ET ALLERGIES

## → L'alimentation

- *L'aliment est plus complexe qu'un médicament..* → notion de synergie alimentaire
- *Wood et al.*, : chez les asthmatiques adultes, l'augmentation de la consommation d'antioxydants alimentaires est associée à une amélioration clinique des symptômes de l'asthme tandis que les suppléments nutritionnels n'ont aucun effet.



# LA MARCHÉ ATOPIQUE



Marche atopique : Transfert de symptômes d'origine alimentaire (dermatite, AA) à des symptômes d'origine respiratoires (asthme, rhinite)



Adapted from Busse *et al.*, 2018

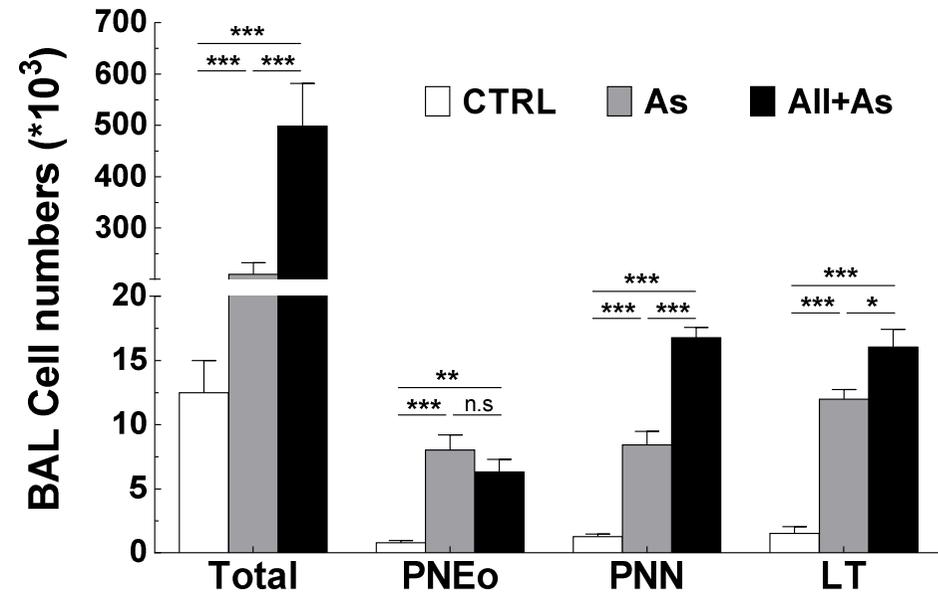
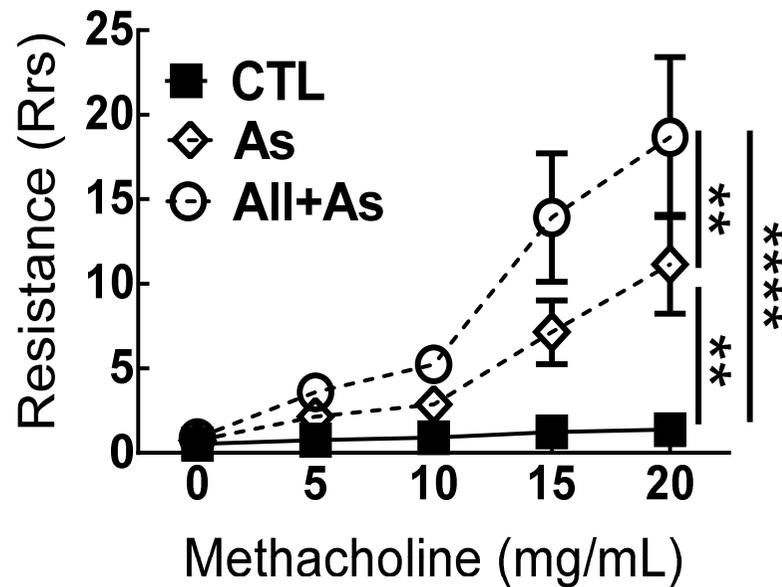
# LA MARCHÉ ATOPIQUE



Allergie alimentaire

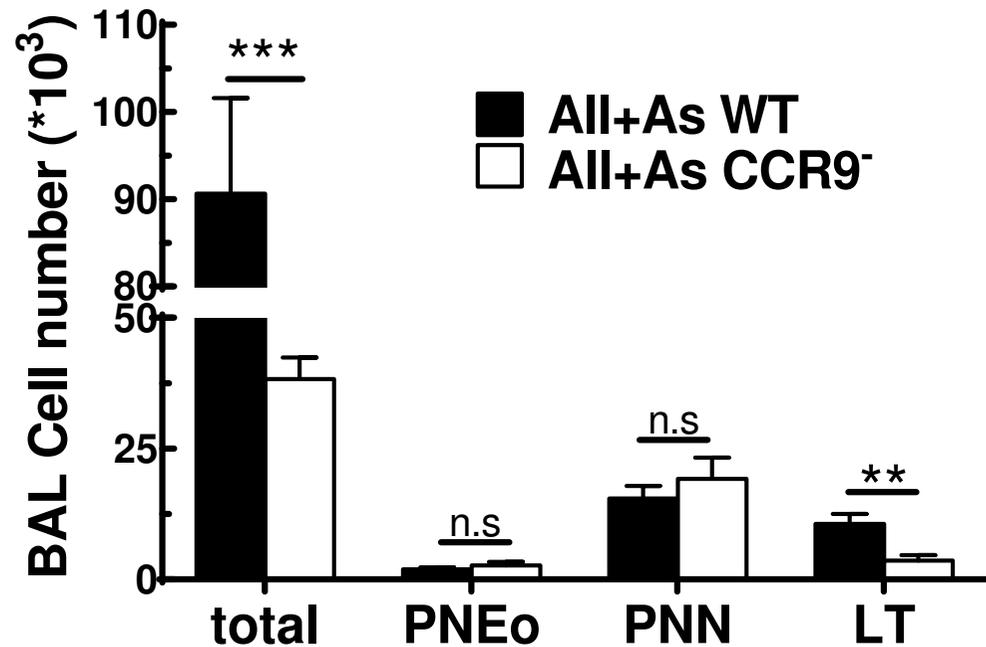
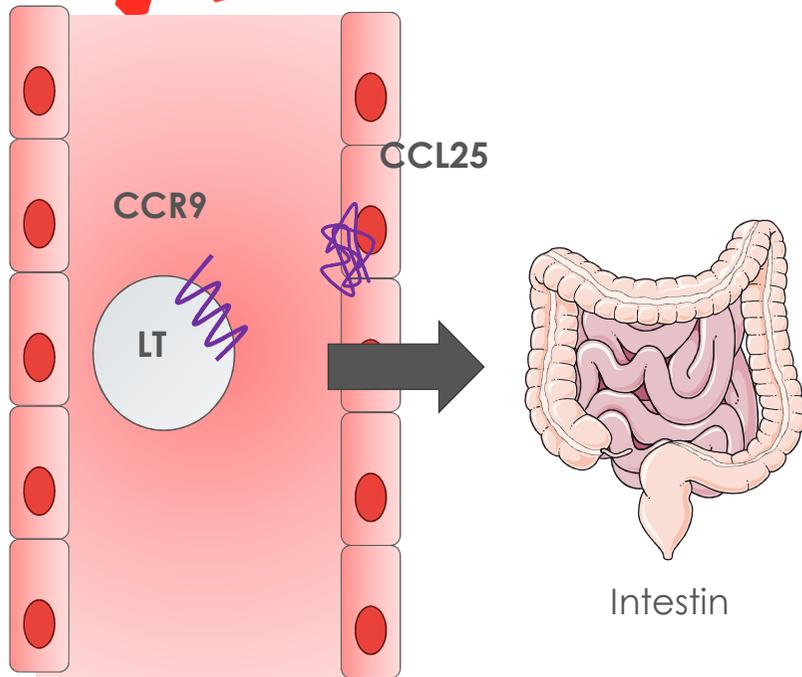


Allergie respiratoire



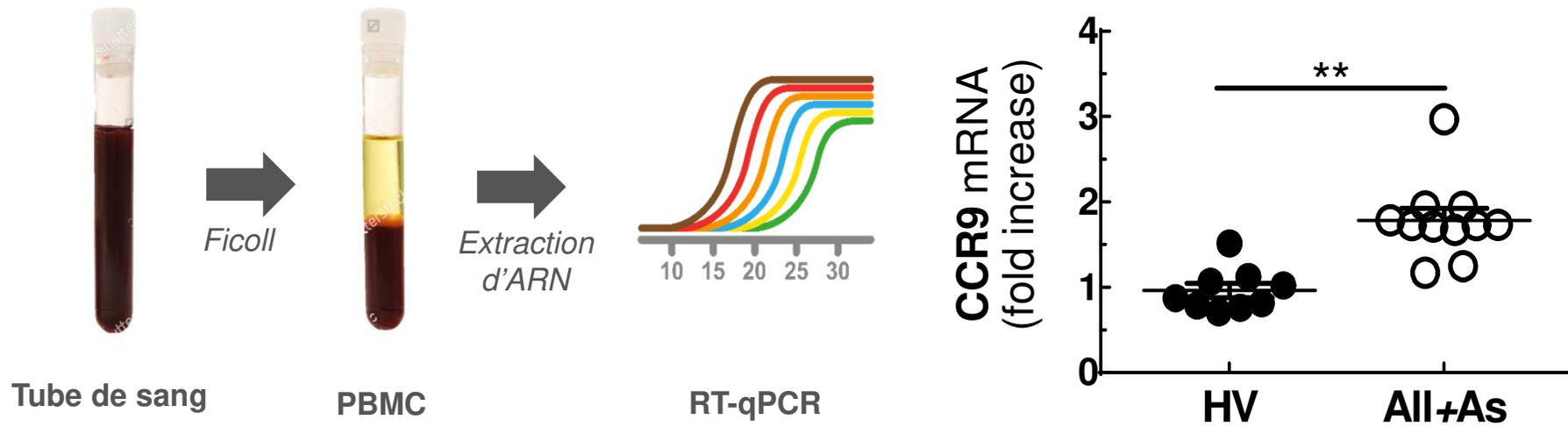
➤ L'allergie alimentaire aggrave l'asthme allergique

# LA MARCHÉ ATOPIQUE



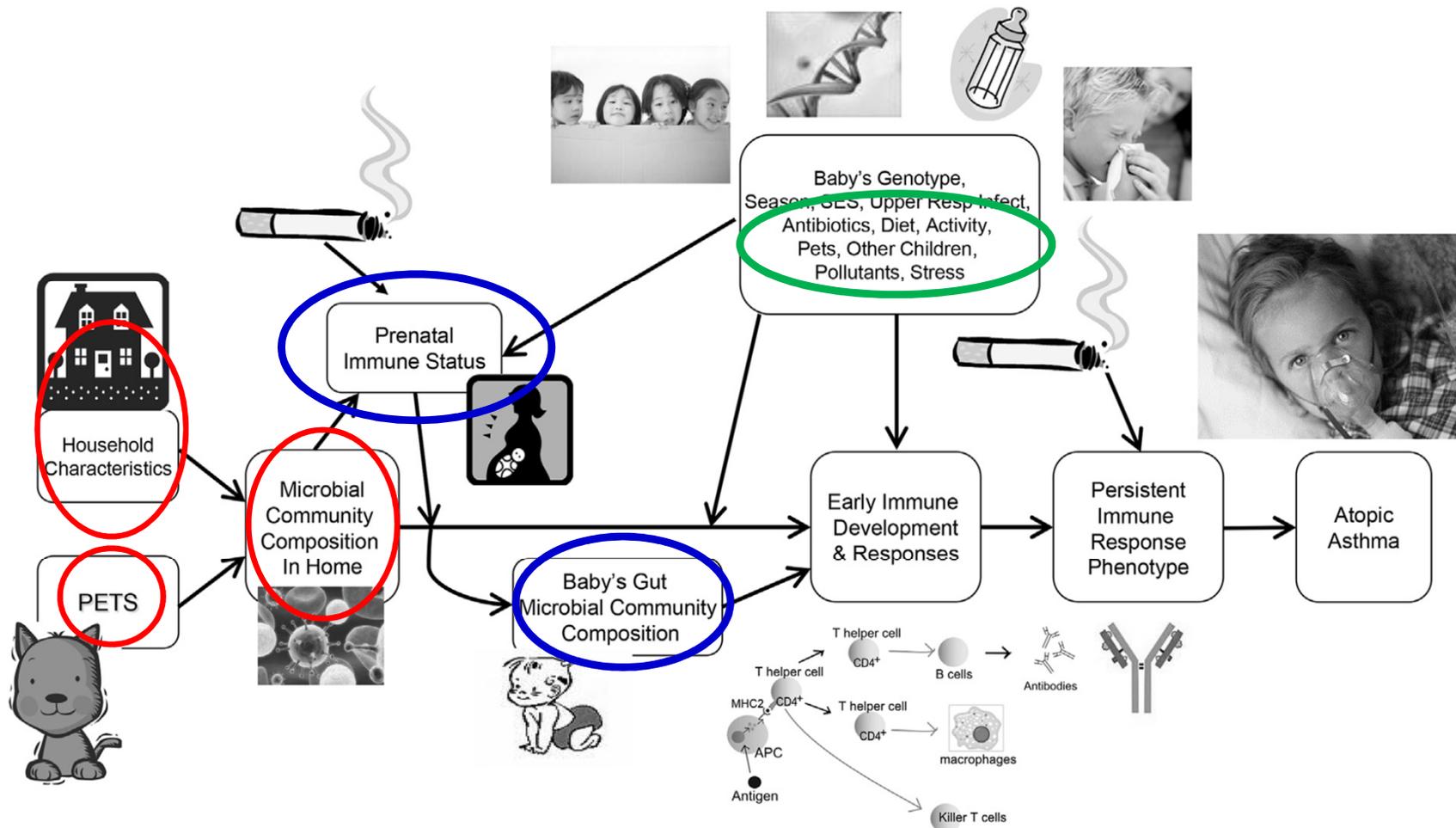
➤ L'inactivation du gène CCR9 abroge l'aggravation de l'asthme par l'allergie alimentaire.

# LA MARCHÉ ATOPIQUE



➤ CCR9 pourrait représenter un cible pour stopper ou prédire la progression de l'allergie

# ALLERGIES ET ENVIRONNEMENT



➤ **L'allergie : une maladie complexe et multi factoriel**



# CONCLUSION

- Les allergies sont influencé par notre environnement (fratrie, ruralité, alimentation, exposome...)
- Intérêts dans le diagnostic, prévention et thérapeutique
- Importance de la période de vie (grossesse, allaitement, petite enfance)
  - Prévention par l'alimentation



# REMERCIEMENT

# Alergies





C'EST UN NOUVEAU TRAITEMENT PAS ENCORE REMBOURSE PAR LA PÉCU



DITES, DOCTEUR, C'EST BIEN JOLI VOTRE CESARIENNE LA... MAIS AVEZ-VOUS PRÉPARÉ LES PROBIOTIQUES?



Allergie France © 2003-2004