



HAL
open science

La consommation de prébiotiques par la mère limite la survenue d'allergie chez la descendance

Marie Bodinier, Sébastien Barbarot, Amandine Selle

► To cite this version:

Marie Bodinier, Sébastien Barbarot, Amandine Selle. La consommation de prébiotiques par la mère limite la survenue d'allergie chez la descendance. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2019, 54 (4), pp.215-222. 10.1016/j.cnd.2019.04.003 . hal-03116134

HAL Id: hal-03116134

<https://hal.inrae.fr/hal-03116134>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

La consommation de prébiotiques par la mère limite la survenue d'allergie chez la descendance ☆

M. Bodinier¹, chargée de recherche; **S. Barbarot**^{2,3}, Dermatologue; **A. Selle**¹, Doctorante
¹INRA, Unité de recherche 1268 sur les biopolymères, leurs interactions et assemblages, équipe Allergie, Nantes.

²Service de Dermatologie, CHU de Nantes, Nantes, France

³UMR PHAN, INRA, Nantes, France

☆ *Présentation faite lors des Journées Francophones de Nutrition 2017 reproduite ici de la publication *Nutritions et endocrinologie*, pour une plus large diffusion de l'article. Toute citation devra se rapporter à la publication princeps : Bodinier M Barbarot S, Selle A. La consommation de prébiotiques par la mère limite la survenue d'allergie chez la descendance. *Nutritions et endocrinologie*, in press 2019. Avec l'aimable autorisation des éditions Nutrimédia ©2018, Nutrimédia, tous droits réservés.*

Résumé : Les allergies sont un réel problème de santé publique. A ce jour, il n'existe pas de stratégie préventive efficace. Elles sont liées à des dysfonctionnements du microbiote, des barrières épithéliales et du système immunitaire observables en tout début de vie et liés à notre mode de vie. Des interventions nutritionnelles maternelles, comme les prébiotiques, semblent très encourageantes pour prévenir de ces pathologies croissantes.

Mots clés : allergie, barrières épithéliales, mère, microbiote, prébiotiques, système immunitaire, tolérance

Abstract : Allergies are a real public health problem. Today, there is no effective preventive strategy. They are linked to dysfunctions of microbiota, epithelial barriers and immune system detectable in early life and in relation with our modern lifestyle. Maternal nutritional strategies, such as prebiotics, seem very encouraging to prevent these increasing pathologies.

Key words : allergy, epithelial barriers, mother, microbiota, prebiotics, immune system, tolerance.

Un tiers de la population mondiale est affecté par une ou plusieurs maladies allergiques (1). Ces pathologies sont liées à des dysfonctionnements immuns, microbiens et des muqueuses. Au-delà d'une prédisposition génétique, divers facteurs environnementaux sont impliqués dans la dérégulation de ces systèmes qui sont parfois observables au début de la vie (2, 3). Ainsi, on détecte des allergies les premiers mois de vie ce qui suggère que la vie prénatale et la petite enfance sont des périodes cruciales au cours desquelles différents systèmes s'établissent: la maturation et développement du système immunitaire (SI) et du microbiote, l'intégrité de la barrière intestinale et la tolérance orale. L'environnement maternel va jouer un rôle primordial pendant la grossesse et l'allaitement pour contribuer à l'établissement de ces grands systèmes biologiques (concept du DOHaD pour Developmental Origins of Health and Disease). En conséquence, toutes les stratégies environnementales, telles que l'alimentation, pendant la période périnatale (anténatale et 1000 premiers jours de vie) capables de moduler le microbiote et le SI sont attrayantes dans le contexte de la prévention des allergies. Ainsi, plusieurs études ont mis en place des stratégies nutritionnelles préventives en périnatal. Dans le cas des allergies, des antioxydants (vitamine C, vitamine E, β-

carotène, zinc), des folates, de la vitamine D, des oméga 3, des probiotiques et des prébiotiques ont été testés (4). Il existe des recommandations du « World Allergy Organisation » sur les prébiotiques et les probiotiques (5, 6) mais elles reposent sur des données de faible niveau de preuve. Il suggère d'utiliser les prébiotiques chez les enfants à haut et faible risque d'allergie qui ne sont pas allaités exclusivement. Concernant les probiotiques, il recommande une utilisation chez la femme enceinte et allaitante à haut risque d'avoir un enfant allergique et chez le nouveau-né à haut risque d'être allergique. Cependant, à ce jour, il n'existe pas de stratégie préventive efficace car les données obtenues restent encore trop hétérogènes et contradictoires pourtant les allergies sont un réel fléau sociétal. En effet, les coûts indirects d'une allergie insuffisamment traitée dans l'UE se situent entre 55 et 151 milliards d'euros par an (7).

Les allergies

Définition et prévalence

La prévalence des allergies n'a cessé d'augmenter au cours des 50 dernières années. Aujourd'hui, on estime que 30 à 40% de la population mondiale souffre d'une allergie (1). Cette augmentation drastique est notamment observée dans les pays industrialisés. Une étude estime qu'une personne sur deux sera allergique en 2050 si l'augmentation de prévalence actuelle se poursuit (8). On peut distinguer 3 types d'allergies :

- la dermatite atopique : elle est chronique et la plus précoce car souvent détectable dès le premier mois de vie (9). Elle se caractérise par le développement de lésions d'eczéma, de prurit, et une sécheresse accrue de la peau provoquant une desquamation (10). Aujourd'hui, la prévalence de la DA est évaluée à 15-20% chez l'enfant (11).
- l'allergie respiratoire (AR) : c'est la plus commune dans les pays industrialisés. Elle touche 20 à 30% de la population européenne (12, 13). Elle correspond à de la rhinite allergique, de la rhino-sinusite et de l'asthme (14).
- l'allergie alimentaire (AA) : elle se caractérise par des symptômes très variés qui peuvent toucher le tractus intestinal (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), le système respiratoire (asthme, rhinite) ou la peau (DA, urticaire) (15). Les réactions peuvent parfois être systémiques et engendrer des chocs anaphylactiques qui peuvent être mortels. Elles sont détectables très jeune, et peuvent parfois persister à l'âge adulte. En Europe on estime que 5.9% de la population est touchée par l'allergie alimentaire, dont 3.2% des adultes et 4.7% des enfants (16, 17).

Les allergies interfèrent sur la qualité de vie en modulant : le sommeil, le fonctionnement intellectuel, les activités récréatives et bien d'autres.

Mécanismes

Les allergies sont caractérisées par un défaut de tolérance envers une protéine de l'environnement normalement inoffensive appelée "allergène". L'hôte déclenche après la sensibilisation une réaction inflammatoire inappropriée, dite d'hypersensibilité due à un déséquilibre immunitaire. Cette réaction se produira à chaque rencontre avec l'allergène. Ce déséquilibre est lié à 3 acteurs principaux (voir figure 1) : le microbiote, les muqueuses et le système immunitaire (SI).

Le microbiote correspond à des micro-organismes commensaux colonisant l'ensemble de nos muqueuses en contact avec l'environnement extérieur : la peau, le tube digestif et les voies aériennes. Son rôle est crucial dans l'homéostasie de l'organisme puisqu'il coexiste de manière symbiotique avec l'hôte (18). Au vu de l'importance de la flore microbienne, il est compréhensible

qu'une dysbiose soit corrélée à l'apparition de certaines pathologies inflammatoires telles que les allergies. 3 hypothèses sont proposées pour expliquer la relation microbiote/pathologie allergique :

- la représentativité des souches bactériennes : l'émergence d'Enterobacteries par rapport aux *Bacteroides* très tôt dans l'enfance favorise le développement d'une AA (19).
- les métabolites comme les Acides Gras à Chaines Courtes (AGCC) apportés par le microbiote : le pyruvate, l'acétate et le propionate sont diminués chez des enfants atteints de DA allergique (20).
- une stimulation inappropriée des récepteurs de l'immunité innée comme le TLR4 (toll like receptor 4) et le TLR9 dès la naissance (21) conduisant à une maturation des fonctions T_H1 ce qui favorise le développement de la réponse T_H2 , signature de l'allergie.

Les muqueuses intestinale, pulmonaire et cutanée ont un rôle de protection et d'absorption pour l'organisme. Dans le cas des allergies, un dysfonctionnement des barrières est observé. Chez 50% des patients AC, on assiste à une mutation du gène de la filaggrine qui est essentielle pour l'homéostasie des barrières (22). Dans l'AA, on observe une augmentation de la perméabilité intestinale suite à la surexpression de CD23 (récepteur de faible affinité pour les IgE) qui permet le transfert des complexes IgE/allergènes sans dégradation et le passage des allergènes intacts vers les compartiments internes favorisant la sensibilisation (23). Dans le cas des AR, on assiste à des lésions des jonctions serrées de l'épithélium pulmonaire au cours de l'inflammation pulmonaire. Cette fragilité, favorise l'exposition aux allergènes et l'inflammation chronique (24). Il reste à ce jour difficile de démontrer si ces désordres physiologiques sont la cause ou la conséquence de la maladie allergique (25).

Les allergies sont conditionnées par des anomalies de fonctionnement du SI. Les réactions allergiques sont dominées par le développement d'une réaction d'hypersensibilité immédiate de type I médiées par les immunoglobulines E (IgE). Lors de la sensibilisation à l'allergène, l'organisme est pour la première fois en contact avec l'allergène, parfois très tôt pendant l'enfance, et va répondre en orientant la réponse immune adaptative vers une réaction de type T_H2 à médiation humorale IgE, et non tolérogène. La prédominance d'une réponse T_H2 par rapport à une réponse T_H1 n'est pas encore complètement comprise. Les IgE produites par les plasmocytes vont adhérer aux récepteurs FcεRI présents sur les mastocytes tissulaires. Cette première phase est muette. Les mécanismes de sensibilisations précoces sont encore mal compris à ce jour. Lors d'un contact ultérieur avec l'allergène le déclenchement de l'allergie se met en place. L'adhésion de l'allergène sur les IgE fixés aux mastocytes déclenche un signal de dégranulation. Les granules des mastocytes contenant des médiateurs chimiques tels que l'histamine, la sérotonine et la prostaglandine qui créent un afflux sanguin et une inflammation. Cela provoque l'arrivée de nouvelles cellules enclenchant un cercle vicieux et l'apparition des symptômes (26).

Ainsi, les allergies correspondent aux pathologies les plus fréquentes et les plus précoces de la vulnérabilité des systèmes immuns, microbiens et muqueux liés à notre environnement moderne.

Origines

Outres les facteurs génétiques, les allergies sont liées à notre mode de vie actuel. Notre régime alimentaire souvent pauvre en fibres et riche en graisses (27), une hygiène excessive (28) et d'autres facteurs tels que le mode d'accouchement par césarienne, la prise d'antibiotiques et la pollution semblent jouer un rôle dans la croissance des allergies. Tous ces paramètres conduisent à un déclin de la diversité du microbiote (29) conduisant à des perturbations de la maturation des systèmes immuns et microbiens (30, 31) aboutissant à des pathologies inflammatoires telles que les allergies.

- Les allergies sont en pleine croissance.
- Les stratégies préventives sont encore inefficaces.
- Elles sont liées aux dysfonctionnements du microbiote, des muqueuses et du système immunitaire.
- Elles sont liées à notre mode de vie moderne.
- Elles sont détectables très tôt dans la vie.

Importance de la périnatalité

Le microbiote, la maturation des muqueuses et du système immunitaire se mettent en place *in utero* et se module les 1000 premiers jours de vie (32). La période périnatale apparaît donc comme une phase clé pour moduler ces systèmes biologiques et ainsi impacter sur le développement des allergies chez le nouveau-né. Notamment lors de la période périnatale des échanges de facteurs immuns et microbiens, entre la mère et le fœtus et /ou le nouveau-né se font *in utero via* le sang de cordon, lors de l'accouchement par le transfert de la flore vaginale et pendant l'allaitement *via* le lait maternel (33-36). Ainsi, l'environnement pendant la grossesse et la petite enfance va conditionner le développement des grands systèmes biologiques et influencer notre susceptibilité ou non à développer dans le futur des pathologies chroniques non transmissibles (37). Par conséquent, il semble crucial d'aller étudier les effets des modifications précoces de notre mode de vie sur la mise en place du système immunitaire, des barrières épithéliales et du microbiote en association avec l'apparition de pathologies allergiques. L'alimentation représente un des facteurs primordial à cibler. Plusieurs études ont mis en place des stratégies nutritionnelles en périnatale capables de moduler favorablement le microbiote et le SI pour prévenir des allergies. Des antioxydants, des folates, de la vitamine D, des omégas 3, des probiotiques et des prébiotiques ont été testés (4). Les prébiotiques sont potentiellement intéressants car ils agissent favorablement sur le microbiote, les barrières épithéliales et le système immunitaire. Ils pourraient ainsi prévenir les allergies en instaurant des systèmes sains et équilibrés dès la naissance.

- La période périnatale est cruciale pour la mise en place des grands systèmes biologiques immuns, microbiens et muqueux.
- L'environnement module ces systèmes et conditionne notre susceptibilité à développer des allergies.
- L'alimentation maternelle a un rôle crucial pour la prévention des allergies notamment les prébiotiques.

Les prébiotiques

Définition

Les prébiotiques sont décrits pour la première fois par Gibson et Roberfroid en 1995 comme « des ingrédients alimentaires non digestibles influençant de manière bénéfique la santé de l'hôte en stimulant l'activité d'une ou plusieurs bactéries commensales du côlon » (38). L'acquisition de nouvelles données scientifiques sur leur mode d'action et leur spécificité a permis d'affiner cette définition, ils sont alors requalifiés en 2017 par l'Association scientifique international des probiotiques et prébiotiques (ISAPP) comme « des substrats sélectivement utilisés par les micro-organismes de l'hôte conférant des bénéfices pour sa santé ». À ce jour, les principaux prébiotiques

utilisés sont l'inuline (présente dans la chicorée, l'artichaut, la banane et la rhubarbe) et ses dérivés, les fructo-oligosaccharides (FOS dans la chicorée et l'oignon), les galacto-oligosaccharides (GOS dérivés du lait) et les xylo-oligosaccharides (XOS présents dans le miel, le lait et le bambou). On retrouve aussi des oligosaccharides dans le lait maternel à raison de 5-8 g/L et ils sont appelés des HMO (Human Milk Oligosaccharides). Ils jouent un rôle crucial dans le développement et la fonction du système immunitaire gastro-intestinal et systémique du nouveau-né (39).

Mécanismes d'action

Les prébiotiques sont capables d'agir sur les muqueuses et le système immunitaire de 2 façons (figure 2). Ils peuvent être utilisés indirectement comme substrat pour certaines bactéries commensales. À l'issue de la fermentation microbienne des prébiotiques, des AGCC sont relargués dans la lumière intestinale. Ils entrent en contact avec les cellules environnantes telles que les cellules épithéliales et les cellules de l'immunité innée et adaptative pour stimuler certaines voies de signalisation. Ces métabolites vont se fixer aux récepteurs de type GPR comme FFAR2, FFAR3, GPR109a et induire une voie de signalisation qui à l'heure actuelle n'est pas clairement définie. Cela a pour conséquence de moduler l'action d'enzymes et de facteurs de transcription comme les histones déacétylases et l'hypoxia-inducible facteur (40) impliqués dans l'expression des gènes marqueurs de la tolérance (41-43).

Les prébiotiques seraient aussi capables d'agir directement sur les cellules immunes et épithéliales sans passer par le microbiote. Ils sont capables de fixer les récepteurs TLR4, PGIYRP et galectine-9 présents à la surface des cellules de l'épithélium intestinal (44-46). Certains prébiotiques tels que les GOS et FOS sont capables de traverser la monocouche de cellules épithéliales *in vitro* ce qui indique qu'ils pourraient potentiellement entrer en contact avec les cellules immunitaires se trouvant dans l'épithélium intestinal et induire d'autres effets (47). Des études (47-49) montrent que les prébiotiques vont avoir un effet immunomodulateur à tendance anti-inflammatoire sur les cellules dendritiques *via* leur liaison au TLR4. L'interaction des prébiotiques avec les cellules immunitaires n'est pas totalement comprise, mais il est évident que les prébiotiques peuvent orienter les réponses T_H1 , T_H2 et T régulatrice.

Les effets modulateurs des prébiotiques sur le microbiote et le système immunitaire sont prometteurs dans le contexte de la prévention des allergies. Il semble donc crucial d'établir avec ces ingrédients des stratégies nutritionnelles très précoces notamment chez la mère. Plusieurs modèles précliniques ont été publiés et les études cliniques sont en cours.

- Les prébiotiques sont présents dans notre alimentation et le lait maternel.
- Ils agissent sur les cellules immunes et épithéliales indirectement via le microbiote par la production d'AGCC et directement par leur fixation aux récepteurs TLR4, PGIYRP et galectine-9.

Utilisation des prébiotiques chez la mère pour prévenir des allergies

Etudes précliniques

On retrouve seulement 4 études dans des modèles animaux utilisant différents prébiotiques chez la mère pour évaluer leur impact sur le développement des allergies. Les prébiotiques étaient donnés pendant la gestation seule ou associée à la lactation. La supplémentation était suivie par l'induction d'un modèle d'allergie et les paramètres immunitaires, microbiens et physiologiques étaient évalués.

Ainsi, dans un modèle murin de lésion cutanée mimant la DA, Fujiwara et al., ont montré que la supplémentation en FOS pendant la gestation et la lactation conduisait à une réduction de l'inflammation de la peau et de la production d'IgE total dans le sérum des descendants (50). Notre équipe, dans un modèle d'AA au blé, a démontré qu'une supplémentation en GOS/inuline pendant cette même période réduisait les symptômes (score clinique, variation de température et sécrétion d'histamine) et les biomarqueurs (IgE spécifiques, cellules Th2, IL-4) des AA et au contraire augmentait les biomarqueurs de la tolérance (IgA spécifiques, cellules T régulatrices et TGF- β) (51). Nous avons aussi observé un renforcement de la perméabilité intestinale et une modification du microbiote. La supplémentation en GOS/FOS exclusivement pendant la gestation conduisait à une diminution des symptômes de l'asthme allergique et à l'induction de cellules T régulatrices au niveau systémique chez la progéniture (52). La supplémentation uniquement lors de la lactation avec les prébiotiques cGOS/lcFOS/pAOS réduisait les symptômes d'AA, les IgE spécifiques et augmentait les IgG2a spécifiques suggérant l'établissement d'une tolérance dans la descendance (52).

Ces 4 études précliniques convergent toutes vers un effet préventif des allergies dans la descendance par une supplémentation maternelle en prébiotiques. Il existe donc une transmission de la mère au fœtus/nourrisson de certains facteurs biologiques protecteurs induits par la consommation de prébiotiques. Cet effet antiallergique se perpétue dans le temps protégeant la descendance. Au vu de ces données encourageantes, il est désormais très pertinent de valider ce concept chez l'homme.

Etudes cliniques

A l'heure actuelle, il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation des prébiotiques chez la mère pour la prévention des allergies. Deux études cliniques sont en cours de réalisation (voir figure 3): PREGRALL (Clinical trial number: *NCT03183440*) et SYMBA (Trial ID: *ACTRN12615001075572*). L'étude clinique PREGRALL, mise en place en France dirigée par Sébastien Barbarot et Marie Bodinier, étudie l'impact d'une supplémentation maternelle anténatale en GOS/Inuline dans la prévention de la DA chez l'enfant à risque à un an. Il s'agit d'un essai multicentrique en double aveugle (promoteur: CHU de Nantes) dans lequel nous chercherons à recruter 376 femmes allergiques divisées en 2 groupes (placebo et GOS/inuline). Cette étude est associée au projet CIMMAP (ANR accepté en juillet 2017 coordonnée par M. Bodinier, volet recherche translationnelle-Santé) qui explore les aspects mécanistiques de l'essai PREGRALL à partir des échantillons biologiques humains prélevés sur 60 dyades mère-enfant (sang, selles, lait maternel). CIMMAP étudie la période périnatale chez l'enfant à risque d'allergie en se focalisant sur la mise en place du système immunitaire (SI) et du microbiote; les effets du lait maternel sur ces paramètres; la modulation du SI infantile par le microbiote maternel et ses dérivés; les effets des prébiotiques sur le SI/microbiote/lait. Un modèle préclinique précise les mécanismes au niveau organique. CIMMAP aidera à affiner la physiopathologie des allergies et à identifier les biomarqueurs de risque et tolérance. L'étude SYMBA mise en place en Australie et dirigée par Susan Prescott et Debbie Palmer va étudier l'effet d'une intervention nutritionnelle en GOS/Inuline lors de la grossesse et jusqu'à 6 mois d'allaitement sur le développement d'allergie chez l'enfant à risque. Il s'agit d'une étude monocentrique en double aveugle (site de recrutement: Joondalup Health campus, Perth) coordonné par le « Telethon Kids Institute » dans lequel 652 femmes enceintes, dont les enfants à naître ont un risque allergique du 1^{er} degré (père ou mère ou fratrie allergique), seront recrutées et divisées en 2 bras (placebo et GOS/inuline). SYMBA va aussi permettre d'explorer les mécanismes d'action des prébiotiques sur le microbiote et le système immunitaire. Les études SYMBA et PREGRALL/CIMMAP pourront être comparées à 5 ans et permettront de démontrer ou non l'effet préventif des prébiotiques de type GOS/inuline sur les allergies de l'enfant. L'efficacité de la période

de supplémentation, grossesse seule (PREGRALL) ou grossesse associée à l'allaitement (SYMBA) pourra être établie.

- Les données précliniques sur l'utilisation des prébiotiques chez la mère pour la prévention des allergies convergent toutes vers un effet préventif.
- Les données cliniques sont manquantes.
- Les études cliniques en cours, SYMBA et PREGRALL, nous apporteront une preuve de concept dans les 5 ans à venir.

Conclusion

A l'heure où les allergies prennent une ampleur croissante dans les pays industrialisés, aucun moyen préventif ou curatif efficace à long terme pour l'adulte et l'enfant n'est établi. Il est crucial d'établir de nouvelles stratégies nutritionnelles très précoces pour pallier au fléau de ces pathologies. La période périnatale est une fenêtre d'intervention nutritionnelle prometteuse pour moduler les grands systèmes biologiques impliqués dans les allergies que sont le microbiote, le système immunitaire et les muqueuses. Les prébiotiques sont des candidats potentiellement intéressants pour exercer ce rôle protecteur. Les études précliniques encourageantes montrent que les prébiotiques ont un effet préventif des allergies. La période périnatale n'a pas encore été exploitée en clinique pour la prévention des allergies. Il est donc nécessaire d'explorer cette stratégie chez l'homme. Les 2 essais cliniques en cours, SYMBA et PREGRALL, vont nous permettre dans les 4-5 ans de valider ou non à l'intérêt d'une utilisation des prébiotiques par la mère.

Bibliographie

1. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):23-30. PubMed PMID: 23265694. Epub 2012/12/26. eng.
2. Prescott S, Macaubas C, Smallacombe T, Holt B, Sly P, Loh R, et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. Lancet. 1999;353(9148):196-200.
3. Renz H, Brandtzaeg P, Hornef M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. Nat Rev Immunol. 2012 Jan;12(1):9-23. PubMed PMID: 22158411. Epub 2011/12/14. eng.
4. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2012 Jan;14(1):58-62. PubMed PMID: 22624446.
5. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nunez JJ, Morgano GP, Zhang Y, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. The World Allergy Organization journal. 2016;9:10. PubMed PMID: 26962387. Pubmed Central PMCID: 4772464.
6. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. The World Allergy Organization journal. 2015;8(1):4. PubMed PMID: 25628773. Pubmed Central PMCID: 4307749.
7. Zuberbier T, Lotvall J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. Allergy. 2014 Oct;69(10):1275-9. PubMed PMID: 24965386. Epub 2014/06/27. eng.

8. [Lake IR, Jones NR, Agnew M, Goodess CM, Giorgi F, Hamaoui-Laguel L, et al. Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe. Environ Health Perspect. 2017 Mar;125\(3\):385-91. PubMed PMID: 27557093. Pubmed Central PMCID: 5332176.](#)
9. [Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WH, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135\(4\):930-5 e1. PubMed PMID: 25618747. Pubmed Central PMCID: 4382348.](#)
10. [Ong PY. New insights in the pathogenesis of atopic dermatitis. Pediatr Res. 2014 Jan;75\(1-2\):171-5. PubMed PMID: 24192701.](#)
11. [Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Annals of nutrition & metabolism. 2015;66 Suppl 1:8-16. PubMed PMID: 25925336.](#)
12. [Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet. 2006 Aug 26;368\(9537\):733-43. PubMed PMID: 16935684. Epub 2006/08/29. eng.](#)
13. [Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2008 Mar;19\(2\):110-24. PubMed PMID: 17651373. Epub 2007/07/27. eng.](#)
14. [Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. Nature reviews Disease primers. 2015 Sep 10;1:15025. PubMed PMID: 27189668.](#)
15. [Nowak-Wegrzyn A, Szajewska H, Lack G. Food allergy and the gut. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;14\(4\):241-57. PubMed PMID: 27999436.](#)
16. [Moneret-Vautrin DA. Epidemiology of food allergy. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 2008;48:171-8.](#)
17. [Nwaru BI, Panesar SS, Hickstein L, Rader T, Werfel T, Muraro A, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: protocol for a systematic review. Clin Transl Allergy. 2013;3\(1\):13. PubMed PMID: 23547766. Epub 2013/04/04. eng.](#)
18. [Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012 Oct;9\(10\):577-89. PubMed PMID: 22945443.](#)
19. [Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. Clin Exp Allergy. 2015 Mar;45\(3\):632-43. PubMed PMID: 25599982.](#)
20. [Le Duc Huy Ta, James Chun Yip Chan, Chiung-Hui Huang, Gaik Chin Yap, Lynette Pei-Chi Shek, Anne Goh, et al. Comparative Analysis of Fecal Short Chain Fatty Acids Profiles in Atopic Dermatitis And Healthy Infants. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018;141\(2\):AB131.](#)
21. [Tulic MK, Hodder M, Forsberg A, McCarthy S, Richman T, D'Vaz N, et al. Differences in innate immune function between allergic and non-allergic children: new insights into immune ontogeny. J Allergy Clin Immunol. 2011;127\(2\):470-8. Epub doi:10.1016/j.jaci.2010.09.020.](#)
22. [O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. Clinical and Experimental Allergy. 2010 Jul;40\(7\):965-72. PubMed PMID: WOS:000278645500004. English.](#)
23. [Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Dec;17\(12\):1279-85. PubMed PMID: 16292078.](#)
24. [Wittekindt OH. Tight junctions in pulmonary epithelia during lung inflammation. Pflugers Archiv : European journal of physiology. 2017 Jan;469\(1\):135-47. PubMed PMID: 27921210. Pubmed Central PMCID: 5203840.](#)
25. [Mattila P, Joenvaara S, Renkonen J, Toppila-Salmi S, Renkonen R. Allergy as an epithelial barrier disease. Clin Transl Allergy. 2011 Jun 10;1\(1\):5. PubMed PMID: 22410284. Pubmed Central PMCID: 3294629.](#)
26. [CW KM. Janeway's Immunobiology. 9th Edition Group T& F, editor New York: Garland Sciences. 2017:924 p.](#)

27. [Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. Carbohydrate polymers. 2013 Mar 1;93\(1\):263-5. PubMed PMID: 23465928. Epub 2013/03/08. eng.](#)
28. [Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. Bmj. 1989 Nov 18;299\(6710\):1259-60. PubMed PMID: 2513902. eng.](#)
29. [Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Bjorksten B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. 2012 Feb;129\(2\):434-40, 40 e1-2. PubMed PMID: 22153774.](#)
30. [Macia L, Thorburn AN, Binge LC, Marino E, Rogers KE, Maslowski KM, et al. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. Immunological reviews. 2012 Jan;245\(1\):164-76. PubMed PMID: 22168419.](#)
31. [Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. Nature immunology. 2011 Jan;12\(1\):5-9. PubMed PMID: 21169997.](#)
32. [Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. Pediatr Allergy Immunol. 2014 Aug;25\(5\):428-38. PubMed PMID: 24899389.](#)
33. [Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. Curr Microbiol. 2005 Oct;51\(4\):270-4. PubMed PMID: 16187156. eng.](#)
34. [Jimenez E, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res Microbiol. 2008 Apr;159\(3\):187-93. PubMed PMID: 18281199. eng.](#)
35. [Pfefferle PI, Buchele G, Blumer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S, et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jan;125\(1\):108-15 e1-3. PubMed PMID: 19969338. eng.](#)
36. [Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. Curr Opin Immunol. 2010 Oct;22\(5\):623-30. PubMed PMID: 20851590. eng.](#)
37. [Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. Am J Clin Nutr. 2011 Dec;94\(6 Suppl\):1754S-8S. PubMed PMID: 21525196.](#)
38. [Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr. 1995 Jun;125\(6\):1401-12. PubMed PMID: 7782892. eng.](#)
39. [Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. Annals of nutrition & metabolism. 2016;69 Suppl 2:42-51. PubMed PMID: 28103609.](#)
40. [Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. Clinical & translational immunology. 2016 Apr;5\(4\):e73. PubMed PMID: 27195116. Pubmed Central PMCID: 4855267.](#)
41. [Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. Immunity. 2014 Jan 16;40\(1\):128-39. PubMed PMID: 24412617. Pubmed Central PMCID: 4305274.](#)
42. [Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Goverse G, Vinuesa CG, Mebius RE, et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. Cell reports. 2016 Jun 21;15\(12\):2809-24. PubMed PMID: 27332875.](#)
43. [Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med. 2014 Feb;20\(2\):159-66. PubMed PMID: 24390308.](#)
44. [Capitan-Canadas F, Ortega-Gonzalez M, Guadix E, Zarzuelo A, Suarez MD, de Medina FS, et al. Prebiotic oligosaccharides directly modulate proinflammatory cytokine production in monocytes via activation of TLR4. Mol Nutr Food Res. 2014 May;58\(5\):1098-110. PubMed PMID: 24549946.](#)

45. de Kivit S, Saeland E, Kraneveld AD, van de Kant HJ, Schouten B, van Esch BC, et al. Galectin-9 induced by dietary synbiotics is involved in suppression of allergic symptoms in mice and humans. Allergy. 2012 Mar;67(3):343-52. PubMed PMID: 22229637. Epub 2012/01/11. eng.
46. Zenhom M, Hyder A, de Vrese M, Heller KJ, Roeder T, Schrezenmeir J. Prebiotic oligosaccharides reduce proinflammatory cytokines in intestinal Caco-2 cells via activation of PPARgamma and peptidoglycan recognition protein 3. J Nutr. 2011 May;141(5):971-7. PubMed PMID: 21451128.
47. Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, Schmitt J, Boehm G, Dehlink E, et al. Prebiotic oligosaccharides: In vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. Pediatric Allergy and Immunology. 2010 Dec;21(8):1179-88. PubMed PMID: WOS:000284279100012. English.
48. de Kivit S, Kostadinova AI, Kerperien J, Morgan ME, Muruzabal VA, Hofman GA, et al. Dietary, nondigestible oligosaccharides and Bifidobacterium breve M-16V suppress allergic inflammation in intestine via targeting dendritic cell maturation. J Leukoc Biol. 2017 Jul;102(1):105-15. PubMed PMID: 28495789.
49. Lehmann S, Hiller J, van Bergenhengouwen J, Knippels LM, Garssen J, Traidl-Hoffmann C. In Vitro Evidence for Immune-Modulatory Properties of Non-Digestible Oligosaccharides: Direct Effect on Human Monocyte Derived Dendritic Cells. PloS one. 2015;10(7):e0132304. PubMed PMID: 26148091. Pubmed Central PMCID: 4493044.
50. Fujiwara R, Takemura N, Watanabe J, Sonoyama K. Maternal consumption of fructo-oligosaccharide diminishes the severity of skin inflammation in offspring of NC/Nga mice. Br J Nutr. 2010 Feb;103(4):530-8. PubMed PMID: 19857365. Epub 2009/10/28. eng.
51. Bouchaud G, Castan L, Chesne J, Braza F, Aubert P, Neunlist M, et al. Maternal exposure to GOS/inulin mixture prevents food allergies and promotes tolerance in offspring in mice. Allergy. 2016 Jan;71(1):68-76. PubMed PMID: 26424001. Epub 2015/10/02. eng.
52. Hogenkamp A, Thijssen S, van Vlies N, Garssen J. Supplementing pregnant mice with a specific mixture of nondigestible oligosaccharides reduces symptoms of allergic asthma in male offspring. J Nutr. 2015 Mar;145(3):640-6. PubMed PMID: 25733483.

Figure 1: Les 3 acteurs biologiques clés impliqués dans le développement des allergies

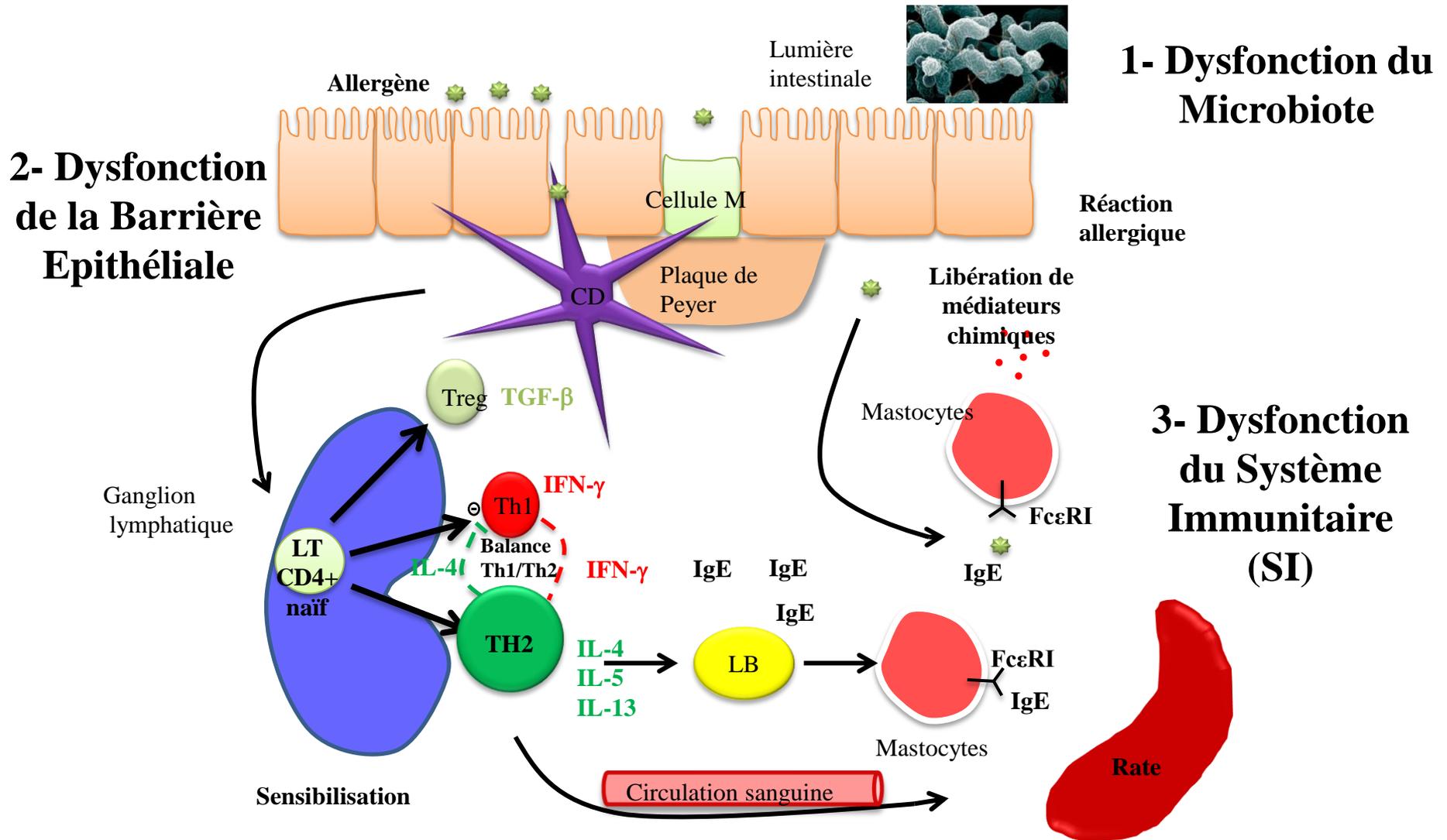
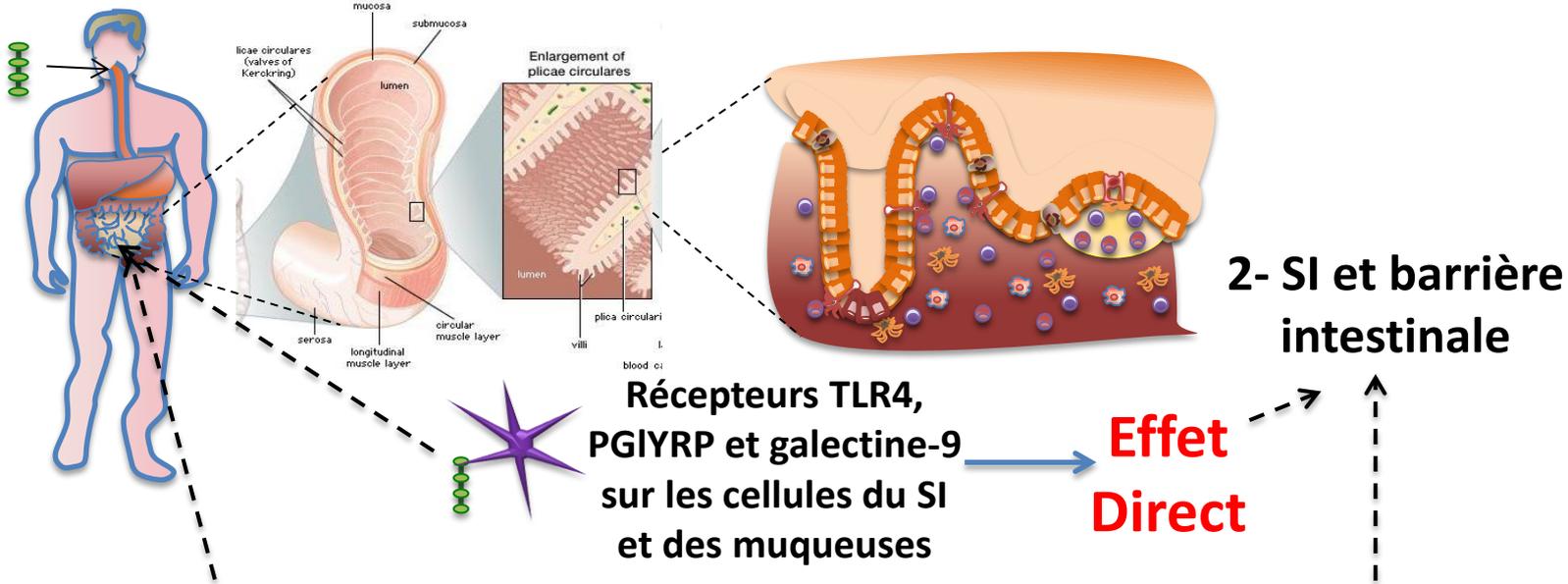


Figure 2: Les 2 mécanismes d'action des prébiotiques sur les barrières et le système immunitaire (SI)

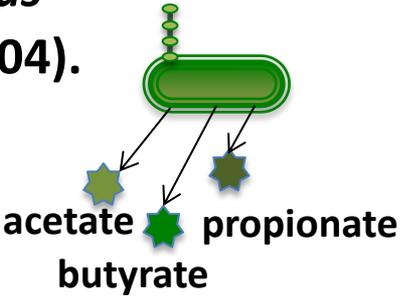


2- SI et barrière intestinale

Récepteurs TLR4, PGIYRP et galectine-9 sur les cellules du SI et des muqueuses → **Effet Direct**

1- Genres bactériens : *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (Krus, 1999; Langlands, 2004).

métabolisme du microbiote: AGCC (Baldwin, 1970)



Microbiote → AGCC → Fixation aux GPR, activation. Propriété épigénétique. → **Effet Indirect**



Figure 3: Présentation des 2 seules études cliniques sur la prévention des allergies par les prébiotiques utilisés chez la mère

