

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2013

THESE 2013 / TOU3 / 2094

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MAZELIN OMBELINE

**FACTEURS FAVORISANT L'EMERGENCE DES ALLERGIES :
DES GENES A LA THEORIE HYGIENISTE**

Le 25 novembre 2013

Directeur de thèse : Boutet Elisa

JURY

Président : Muller, Catherine
1^{er} assesseur : Boutet, Elisa
2^{ème} assesseur : Pelissier, Anne

Remerciements

A Madame Catherine Muller, Président du Jury

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez recevoir l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

A Madame Elisa Boutet, Directrice de Thèse

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse de manière inconditionnelle.

Merci pour vos conseils, votre disponibilité et la rapidité de nos échanges.

A Madame Anne Pelissier, Pharmacien d'officine

Merci à toi de me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour tout ce que tu m'as apporté pendant le stage de 6^{ème} année, pour m'avoir formée avec application dans le but de me faire devenir une pharmacienne compétente, le tout dans le rire et la bonne humeur.

A Fabien,

Merci d'avoir été là depuis le début, dans les moments de doute comme de joie, merci de ta patience et de ta précieuse aide sur des logiciels divers et variés.

A mes parents,

Pour m'avoir soutenue et encouragée pendant ces longues années d'études, un grand merci.

A Juliette

Correctrice émérite, merci mille fois d'avoir traqué la moindre faute de syntaxe et également de m'avoir aidé à décompresser lors de sorties mémorables.

A mes amis,

Myriam ma binôme de toujours, Lucie, Claire, Audrey, amis GM et assimilés, merci pour les années de fac, les week-ends et soirées passées ensemble, sans vous ces années auraient été bien longues.

Sommaire

Introduction.....	1
1) Les allergies	2
A. Généralités	2
B. L'hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate.....	5
I. Bases moléculaires.....	5
II. Les allergènes.....	9
C. L'hypersensibilité de type IV	12
I. Bases moléculaires.....	12
II. Exemples	12
D. Manifestations cliniques	13
I. Réactions locales.....	15
a) Rhinite allergique (RA).....	15
b) Conjonctivite allergique	16
c) Asthme allergique	17
d) Eczéma atopique	18
e) Eczéma de contact.....	20
f) Allergies alimentaires.....	20
II. Réaction systémique : Anaphylaxie	21
E. Traitements	23
I. Traitements actuels	23
II. Perspectives	24
2) Génétique des allergies.....	25
A. Méthodes d'analyse des gènes	26
B. Types de modifications génétiques.....	27
I. Interactions gène-gène	27
II. Interactions gène-environnement.....	28
III. Epigénétique	31
a) Méthylation	31
b) Modification des histones	32
c) Micro-ARN	32
C. Gènes de susceptibilité aux allergies	33
3) Comportement maternel et développement des allergies	39
A. Grossesse.....	39
I. Diététique	39
II. Exposition aux infections et aux médicaments	42
III. Toxiques	45
B. Type d'accouchement	47
C. Allaitement	48
4) La théorie hygiéniste et ses implications	53
A. Définition.....	53
B. Remises en cause	54
C. Implications de la théorie hygiéniste	57
I. Infections et utilisation d'antibiotiques pendant la jeune enfance.....	57
II. Vaccinations	61
III. Flore intestinale	62

IV.	Pré et probiotiques	66
V.	Contexte familial	70
VI.	Exposition à la ferme ou aux animaux.....	72
5)	Facteurs indépendants de la théorie hygiéniste	77
A.	Exposition à la fumée de cigarette.....	77
B.	Exposition aux toxiques.....	77
C.	Exposition précoce aux allergènes	80
D.	Diététique et laits infantiles	82
	Conclusion	85

Table des illustrations

Figure 1 : Classification des hypersensibilités selon Gell et Coombs	3
Figure 2 : Structure d'une immunoglobuline	5
Figure 3: Dégranulation d'un mastocyte suite au pontage de deux IgE par un allergène.....	6
Figure 4: Molécules libérées par les mastocytes lors de leur activation	7
Figure 5: Propriétés des allergènes inhalés ¹	10
Figure 6 : Papule observable suite à une réaction tuberculique.....	12
Figure 7 : La dose et la voie d'administration des allergènes déterminent le type de réaction allergique	14
Figure 8 : Classification de la rhinite allergique.....	15
Figure 9 : Recommandations d'utilisation des médicaments dans la rhinite allergique	16
Figure 10: Pourcentage d'enfants touchés par la même allergie.....	30
Figure 11 : Pourcentage d'enfants sensibilisés au même allergène	30
Figure 12 : Impact de l'épigénétique.....	32
Figure 13 : Classification des 61 gènes de susceptibilité à l'asthme.....	33
Figure 14 : " L' allergy march"	49
Figure 15 : Recommandations 2008 de l'AAP.....	51
Figure 16 : Manifestations allergiques observées chez les enfants pendant la première année	58
Figure 17: Bactéries présentes au niveau de la flore intestinale d'enfants âgés de 3 semaines	64
Figure 18 : Activité des probiotiques sur l'axe intestin-poumon	67
Figure 19 : Protocole réalisé pour évaluer l'effet anti-inflammatoire des probiotiques.....	69
Figure 20: Identification de facteurs protecteurs potentiels.....	73
Figure 21 : Types de laits conseillés en fonction du statut allergique de l'enfant	83
Figure 22 : Laits conseillés lors de situations allergiques.....	84

Liste des abréviations

Ac : anticorps	IMC : indice de masse corporelle
ADAM : A Disintegrin And Metalloproteinase	IV : intraveineuse
ADN : acide desoxyribonucléique	LB : lymphocyte B
Ag : antigène	LPS : lipopolysaccharide
AGPI : acides gras poly-insaturés	LT : lymphocyte T
AR : anti-régurgitation	MB : membrane basale
ARN : acide ribonucléique	MHNN : maladie hémolytique du nouveau-né
BCG : bacille de Calmette et Guérin	NK : natural killer
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive	ORL : oto-rhino-laryngologie
CCL3 : chimiokine	ORMDL3 : orosomucoidlike 3
CD : cluster de différenciation	OVA : ovalbumine
CDT : cellule dendritique tissulaire	PAMPs : pathogen associated molecular patterns
CI : complexe immun	PG : prostaglandine
COV : composés organiques volatiles	PNN : polynucléaire neutrophile
DPP : dipeptidyl peptidase	PRR : pattern recognition receptor
DTP : diphtérie-tétanos-poliomyélite	RFCε : Récepteur du fragment Fc Epsilon
FoxP3 : forkhead box P3	ROR : rougeole-oreillons-rubéole
GALT : gut associated lymphoid tissue	SNP : single nucleotid polymorphism
GMS : glutamate mono-sodique	STAT6 : signal transducers and activators of transcription 6
GPRA : G-protein coupled receptor for asthma susceptibility	TGF-β : transforming growth factor beta
GSTP1 : glutathion-s-transferase pi gene 1	TIAC : toxi infection alimentaire commune
HA : hypoallergénique	TIM : T cell immunoglobulin mucin
HAV : virus de l'hépatite A	TLR : toll like receptor
HS : hypersensibilité	TNF : tumor necrosis factor
HLA : human leucocyte antigen	T-reg : lymphocyte T régulateur
HSV : herpes virus	VDR : récepteur de la vitamine D
IFNγ : interferon gamma	VRS : virus respiratoire syncytial
Ig : immunoglobuline	VZV : varicelle zona virus
IL : interleukine	
IM : intramusculaire	

Introduction

Au cours de la dernière moitié du XX^{ème} siècle dans de nombreux pays industrialisés, une augmentation de la prévalence des pathologies atopiques a été observée, incluant l'asthme, la rhinite et l'eczéma allergique. Bien que les phénomènes atopiques aient une part génétique indéniable, celle-ci ne peut pas expliquer à elle-seule une augmentation aussi rapide de la prévalence d'une pathologie. Des modifications environnementales sont donc cruciales dans la survenue de l'accroissement de cette maladie, aujourd'hui classée au 4^{ème} rang mondial par l'OMS, puisque près d'un enfant sur trois souffre d'allergie de nos jours.

La théorie hygiéniste formulée par Strachan en 1989 reporte une relation inverse entre la taille de la famille et le développement de désordres atopiques. Il propose ainsi qu'une plus faible incidence d'infections dans la jeune enfance, transmises par des contacts avec des frères et sœurs plus âgés ou acquises juste après la naissance, pourrait être la cause de la hausse des allergies.

Par la suite, le concept a été repris par de nombreux spécialistes, et a évolué vers la notion que la baisse de l'exposition microbienne est le facteur causal majeur dans l'augmentation des phénomènes atopiques. De nombreux facteurs qui auraient pu donner lieu à une altération de l'exposition microbienne ont été examinés, comme la nourriture, les antibiotiques, les vaccins, les pratiques d'accouchement, ainsi que les facteurs indirects tels que le déménagement de la ferme à la vie urbaine.

Dans cette thèse, nous étudierons dans un premier temps les mécanismes précis de l'allergie, puis dans un second temps les facteurs susceptibles d'être responsables de l'émergence des allergies en cherchant à mesurer l'impact de l'hygiène sur le développement de cette maladie. Entre excès d'hygiène et industrialisation de nombreuses régions, la hausse des phénomènes allergiques pourrait être le fruit de la corrélation de multiples éléments.

1) Les allergies

A. Généralités

Le système immunitaire comprend deux types majeurs d'immunité : l'immunité innée ou non-acquise, et l'immunité acquise ou adaptative, dite spécifique.

L'immunité innée est le premier système de défense à se mettre en place face à une effraction de l'organisme par un pathogène. Elle est composée de plusieurs systèmes distincts, notamment :

- Les épithéliums, servant de barrière mécanique ;
- Les phagocytes, cellules susceptibles de reconnaître des motifs particuliers, communs à de nombreux pathogènes puis de les éliminer par phagocytose ;
- Le système du complément, ensemble de protéines contribuant à l'élimination des antigènes avec l'aide des anticorps.

Cette immunité innée a pour principal rôle d'éviter la propagation d'une infection. Lorsque ce rôle échoue, l'immunité adaptative prend le relai¹.

Contrairement à l'immunité innée, l'immunité adaptative permet de reconnaître sélectivement un type d'antigène, capté par les cellules dendritiques, internalisé puis découpé en fragments peptidiques présentés aux lymphocytes naïfs par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette présentation se développe au sein des organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses), et permet aux lymphocytes naïfs de proliférer et de se différencier en lymphocytes T et B effecteurs. Ces derniers vont ensuite rejoindre la circulation générale pour atteindre le site de l'infection et l'éliminer. Certains lymphocytes naïfs se différencient en lymphocytes mémoires : des LB mémoires, capables de sécréter directement, sans temps de latence, des anticorps de haute affinité lors d'une deuxième infection par le même antigène, ainsi que des LT mémoires, capables d'induire une nouvelle réponse immune spécifique dans un délai plus court^{2 3}. Ces lymphocytes ont une durée de vie très rallongée par rapport aux autres lymphocytes.

Bien qu'étant une protection très efficace contre les infections, l'immunité adaptative peut engendrer des réactions excessives ou inappropriées, notamment les hypersensibilités, où le système immunitaire réagit en excès face à des Ag « étrangers ».

Au début du siècle, Richet et Portier ont mis en évidence le phénomène d'hypersensibilité. Durant leurs recherches, ils ont injecté une toxine d'anémone à des chiens dans le but d'évaluer la dose toxique et éventuellement d'immuniser les chiens contre cette toxine. Lors de l'injection d'une seconde dose, en concentration beaucoup plus faible, les chiens sont morts. Richet nomma cette réaction d'hypersensibilité *anaphylaxie*, du grec *ana* = non et *phylaxos* = protection. Cette découverte lui octroya le Prix Nobel de Médecine en 1913.⁴

En 1963, Gell et Coombs ont proposé une classification des hypersensibilités en quatre types, l'anaphylaxie découverte par Richet faisant partie de l'hypersensibilité de type I.⁵

Schématiquement, comme le montre la Figure 1:

- l'hypersensibilité de type I correspond à une réaction d'hypersensibilité immédiate,
- le type II à une hypersensibilité dépendante des anticorps,
- le type III à une réaction formant des complexes immuns antigène-anticorps,
- le type IV à une réaction de type retardée.

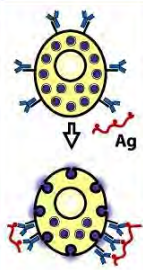
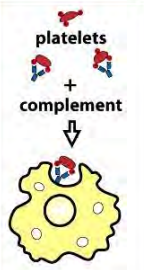
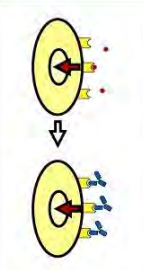
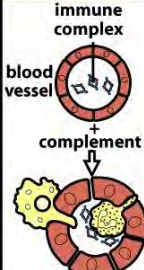
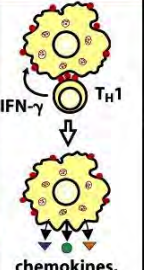
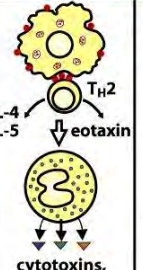
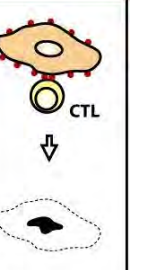
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, phagocytes	Macrophage activation	IgE production, eosinophil activation, mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g. penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Graft rejection

Figure 1 : Classification des hypersensibilités selon Gell et Coombs
D'après Janeway's Immunobiology Année 2008

Dans cette thèse, nous détaillerons dans un premier lieu les différents types d'hypersensibilité en nous attardant plus particulièrement sur l'hypersensibilité de type I. Puis dans un deuxième temps, nous étudierons les facteurs susceptibles de favoriser l'apparition d'hypersensibilité de type I chez les enfants.

B. L'hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate

I. *Bases moléculaires*

L'hypersensibilité de type I (HS1) est une hypersensibilité médiée principalement par les IgE, une classe d'immunoglobulines un peu particulières. Comme les autres immunoglobulines, elle est composée sous sa forme monomérique d'une partie variable représentant le site de liaison à l'Ag (domaine V), ainsi que d'une région constante permettant la fixation aux récepteurs (domaine C) (voir Figure 2).

L'IgE a pour principal rôle la sensibilisation des mastocytes. Les IgE se trouvent en grande quantité au niveau des tissus conjonctifs, sous forme liée aux mastocytes, et en très faible quantité sous forme soluble dans le plasma (taux sérique de 3.10^{-5} mg/mL).

Les mastocytes sont de grandes cellules (8 à 20µm de diamètre), présentes en quantité importante au niveau des tissus conjonctifs, notamment en dessous des surfaces épithéliales de l'organisme (muqueuse gastro-intestinale, respiratoire, derme...). Ils ont un rôle prépondérant dans la défense de la peau et des muqueuses, particulièrement contre les parasites.

Les réponses à IgE, bien que néfastes dans le cas des allergies, sont très importantes lors d'infections par des parasites (helminthes en particulier).

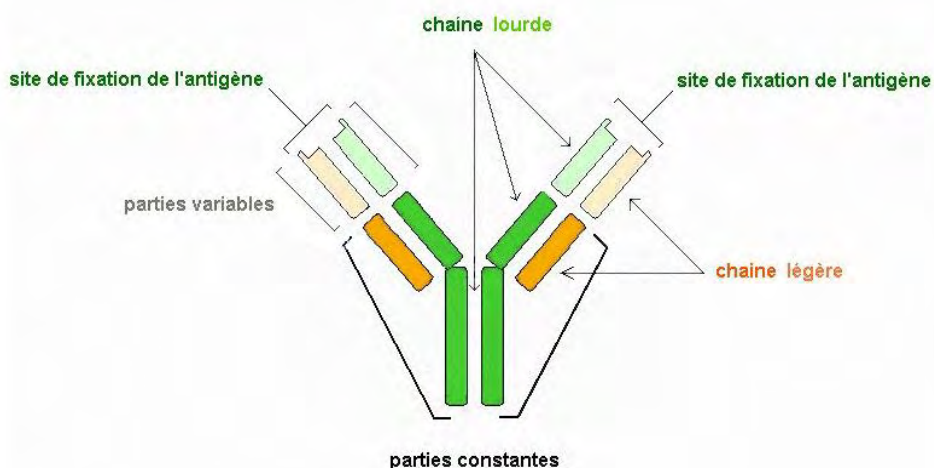


Figure 2 : Structure d'une immunoglobuline
D'après J Bousquet et Al, Année 2001

L'IgE se fixe sur ses cellules-cibles grâce à deux types de récepteurs :

- RFcε1 : de haute affinité pour l'IgE ($Ka = 10^{10} M^{-1}$) ; présent sur les mastocytes, les polynucléaires basophiles et éosinophiles, dont l'activation participe aux réactions allergiques ;
- RFcε2 : de faible affinité, nommé également CD23 ; présent sur les LB.⁶

Contrairement aux récepteurs des autres Ig qui permettent une fixation sur la cellule uniquement si l'anticorps a fixé son antigène, les RFcε1 reconnaissent les IgE monomériques sans fixation préalable à l'antigène, et ce avec une très forte affinité. Ceci explique pourquoi on observe un faible taux sérique d'IgE, la majorité étant fixée aux RFcε1 sur différentes cellules, telles que les mastocytes.

Bien que les IgE soient fixées à leur récepteur, elles ne peuvent activer les mastocytes que lors d'un pontage de plusieurs d'entre elles par un antigène multivalent, comme le montre la Figure 3.

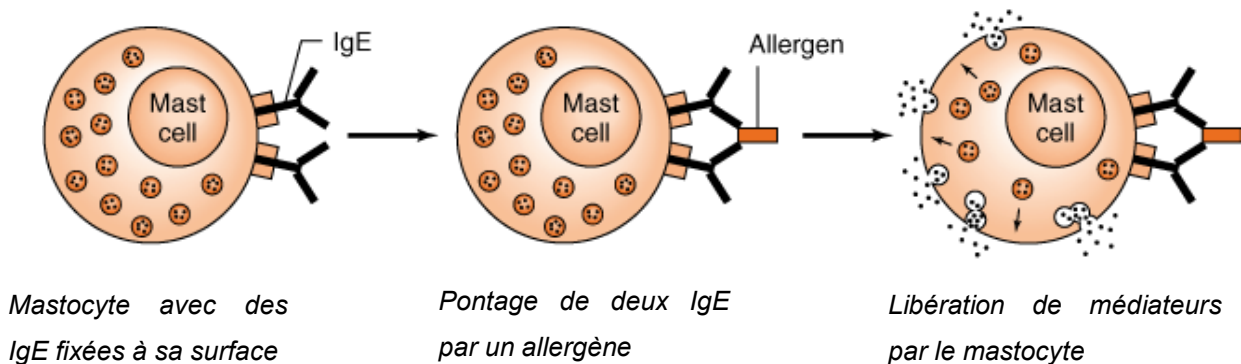


Figure 3: Dégranulation d'un mastocyte suite au pontage de deux IgE par un allergène

D'après Dr. Malcolm Campbell, Année 2003

L'activation des mastocytes conduit à plusieurs évènements :

- *Libération des granules en quelques secondes*

Suite à une augmentation du taux de calcium intracellulaire, une protéine kinase C est activée. Il s'ensuit une fusion des granules cytoplasmiques, puis une migration vers la membrane et enfin une fusion avec cette dernière, entraînant une dégranulation et une libération du contenu des granules. Leur composition est très variée, comme le montre la Figure 4. Ils contiennent notamment de l'histamine, une amine vaso-active qui va provoquer

une vasodilatation importante, une augmentation du flux sanguin local et de la perméabilité vasculaire, créant ainsi une accumulation de liquide dans les tissus environnants.

- *Synthèse et libération de médiateurs lipidiques*

Ce sont pour la plupart des molécules provenant des phospholipides membranaires, comme les prostaglandines (PG D2 en particulier, pro-inflammatoire, susceptible de recruter les polynucléaires éosinophiles, basophiles et les LT TH2 sur le site de l'infection), le thromboxane et certains leucotriènes, permettant d'entretenir la réaction inflammatoire.

- *Sécrétion de cytokines*

Il s'agit entre autres de TNF α , qui permet de produire une réaction inflammatoire locale, et qui active également les cellules endothéliales : il induit une augmentation de l'expression de molécules d'adhérence, permettant ainsi un afflux de leucotriènes inflammatoires et de lymphocytes dans les tissus.

Certaines cytokines favorisant les réponses de type TH2 sont également sécrétées, comme l'IL-4 et l'IL-13.

Classe de produits	Exemples	Effets biologiques
Enzyme	Tryptase, chymase, cathepsine G, carboxypeptidase	Remodelage de la matrice du tissu conjonctif
Médiateur toxique	Histamine, héparine	Défense antiparasitaire Augmentation de la perméabilité vasculaire Contraction des muscles lisses
Cytokine	IL-4, IL-13	Stimulation de la réponse des lymphocytes Th2
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Augmentation de la production et de l'activation des éosinophiles
	TNF α	Favorise l'inflammation, stimule la production des cytokines par de nombreux types cellulaires
Chimiokine	CCL3	Effet chimiotactique : attire monocytes, macrophages et neutrophiles
Médiateur lipidique	Prostaglandines D2, E2 Leucotriènes B4, C4	Contraction des muscles lisses Augmentation de la perméabilité vasculaire Augmentation de la sécrétion de mucus
	Facteur activateur des plaquettes (PAF)	Recrute les leucocytes Amplifie la production des médiateurs lipidiques Active les neutrophiles, les éosinophiles et les plaquettes

Figure 4: Molécules libérées par les mastocytes lors de leur activation

D'après Janeway's Immunobiology Année 2008

La production des IgE peut être régulée à la hausse ou à la baisse par des cytokines, ainsi :

- Les cytokines de type TH1, telles que IL-12, IL-23, IL-27, IFN γ inhibent la production d'IgE
- Les cytokines de type TH2 telles que IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 favorisent la production d'IgE

Les TH1 et TH2 sont deux sous-familles de lymphocytes T CD4, spécialisées dans l'affrontement de différentes sortes de pathogènes.

Les TH1 ont pour principal rôle l'activation des macrophages, permettant ainsi la phagocytose de bactéries intracellulaires. Elles permettent également de stimuler les lymphocytes B et la production d'anticorps.

Les TH2 ont un seul rôle : ils participent à l'activation des LB naïfs en plasmocytes sécréteurs d'anticorps, particulièrement d'IgE.

Il existe d'autres sous-classes de lymphocytes T CD4, notamment les T-reg, qui inhibent tous les LT CD4 ; les TH17 et TH22, également nommés T auxiliaires, capables de sécréter respectivement de l'IL-17 et de l'IL-22.

Ces sous-classes sont susceptibles de s'autoréguler à travers les différentes cytokines qu'elles produisent.¹

D'un point de vue physiologique, la réaction d'hyper-sensibilité de type I se déroule en 2 phases :

- Une phase de sensibilisation, correspondant à la synthèse des IgE spécifiques de l'allergène. Ces IgE se fixent sur les mastocytes mais sans les activer, cette phase est donc asymptomatique. Les IgE peuvent également se fixer à un autre type de cellules, les basophiles, qui possèdent elles aussi le récepteur RFc ϵ 1.
- Une phase d'activation, l'antigène se fixe sur les mastocytes et les basophiles et réalise un pontage entre deux IgE : les cellules s'activent, libèrent les médiateurs préformés tels que l'histamine, entraînant ainsi de nombreuses manifestations

cliniques : hypotension (par vasodilatation et tachycardie réflexe), bronchoconstriction, contraction des muscles lisses intestinaux ⁷.

En résumé, l'HS I est une réaction physiopathologique se produisant face à des antigènes inoffensifs. Elle est médiée principalement par des IgE, fixées via les récepteurs de haute affinité RFcε1 aux mastocytes.

Le pontage de plusieurs IgE permet d'activer le mastocyte : il libère une grande quantité de médiateurs inflammatoires.

Les médiateurs à durée de vie courte (histamine) causent des événements précoces (vasodilatation, contraction des muscles lisses...), les événements tardifs sont causés par les leucotriènes, certaines cytokines et chimiokines, qui recrutent d'autres cellules inflammatoires (éosinophiles, basophiles).

A long terme, la réaction peut évoluer vers une inflammation chronique, caractérisée par la présence de lymphocytes T et d'éosinophiles, comme c'est le cas dans l'asthme chronique allergique.²

II. Les allergènes

Un allergène est défini comme une molécule, le plus souvent de nature protéique, susceptible de déclencher des manifestations cliniques variées (asthme, rhinite, eczéma...) chez certains individus sensibilisés. Un allergène n'est donc pas une substance pathogène à proprement parler.

On distingue plusieurs catégories d'allergènes ²:

- Les allergènes alimentaires ou trophallergènes (œufs, lait, blé, soja, noix, arachides, poissons, mollusques...),
- Les allergènes inhalés ou pneumallergènes (grains de pollens, acariens, squames animales...),
- Les médicaments (pénicilline...),
- Les antigènes de champignons parasites (*Aspergillus spp* par exemple),
- Les venins (hyménoptères).

Selon la voie de pénétration, les propriétés physiques et chimiques des allergènes vont être différentes. Les allergènes inhalés par exemple, sont dans la plupart des cas des protéases, de faible poids moléculaire, introduites à très faible dose (5-50ng/jour) dans l'organisme (voir Figure 5). A l'inverse, les allergènes ingérés sont introduits en grande quantité dans l'organisme (10-100g/jour) et la réponse allergique pourrait être liée au passage de protéines non digérées à travers la muqueuse digestive, sensibilisant ainsi les mastocytes locaux.

Protéine	Seules les protéines induisent des réponses des LT
Activité enzymatique	Les allergènes sont souvent des protéases
Faible dose	Favorise l'activation des cellules T CD4 productrices d'IL-4
Faible poids moléculaire	L'allergène peut diffuser hors de la particule dans le mucus
Très soluble	L'allergène peut facilement sortir de la particule
Stable	L'allergène peut survivre dans la particule desséchée
Contient des peptides qui se lient au CMH II	Indispensable dans la sensibilisation des cellules T CD4

Figure 5: Propriétés des allergènes inhalés¹
D'après Janeway's Immunobiology Année 2008

Les principaux allergènes alimentaires chez l'enfant sont : œuf, arachide, lait de vache, poissons, noix diverses. Ces cinq aliments sont responsables de plus de 75% des allergies alimentaires.

Cela étant, il existe des allergies dites croisées : certaines protéines allergisantes présentes dans des substances très différentes (pollens et amandes par exemple) possèdent des épitopes communs, susceptibles d'être reconnus par les même IgE. Ainsi 50 à 93% des patients allergiques au pollen de bouleau peuvent développer une allergie alimentaire aux amandes par exemple, car il existe des épitopes communs à ces deux substances. Il existe de même des allergies croisées entre le latex (allergie cutanée) et le kiwi, la banane, la châtaigne (allergie alimentaire).

Chez l'adulte, les principaux allergènes sont représentés par : le groupe latex (kiwi, banane, châtaigne...), le groupe des rosacées (pommes, poires, prunes...), le groupe des ombellifères

(carotte, céleri...), celui des noix diverses et enfin celui de l'arachide. Ces cinq groupes représentent plus de 50% des allergies chez les adultes.⁸

C. L'hypersensibilité de type IV

I. **Bases moléculaires**

L'hypersensibilité de type IV est une hypersensibilité dite retardée, et s'oppose à l'hypersensibilité de type I par deux mécanismes majeurs :

- Une injection intradermique d'antigène à un individu préalablement sensibilisé provoque une réaction locale en 24 à 48h ;
- Le transfert passif d'un sujet sensibilisé à un sujet non sensibilisé se fait non pas par le sérum mais par les cellules sensibilisées à l'Ag.

Il s'agit donc d'une réaction médiée par les cellules, qui implique notamment des LT spécifiques de l'antigène (TH1 CD4+ en majorité), ainsi que des monocytes et macrophages dans la phase déclenchante.

Plusieurs types d'HS IV peuvent être distingués, dont les hypersensibilités de contact, tuberculique et granulomateuse.

II. **Exemples**

Réaction à la tuberculine

Aussi appelée réaction de Mantoux⁹, elle consiste à déposer quelques gouttes d'une solution d'antigènes tuberculiques sur une peau légèrement grattée afin de favoriser le passage spontané des antigènes à travers le derme. Des LT de type TH1 vont infiltrer le site de l'injection et reconnaître le complexe peptide-CMH de type II de la cellule présentatrice d'antigène. Une fois activés, ils peuvent libérer des cytokines inflammatoires, telles que l'IFN γ et le TNF β qui stimulent la synthèse de molécules d'adhérence et augmentent la perméabilité vasculaire. Le plasma et des cellules accessoires peuvent donc pénétrer en quantité importante dans le tissu sous-cutané, provoquant une papule bien visible.



Figure 6 : Papule observable suite à une réaction tuberculique

Cette réaction implique plusieurs mécanismes cellulaires, elle se développe donc assez lentement : la papule est visible 24 à 72h après le dépôt de l'antigène sur la peau.

Hypersensibilité granulomateuse

Il s'agit de la forme de réaction de type IV la plus importante cliniquement.

Suite à la persistance de l'antigène, les macrophages se différencient en cellules épithélioïdes et fusionnent pour former des cellules géantes. Cette réponse pathologique est appelée réaction granulomateuse.²

Des infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires persistantes peuvent causer des dommages tissulaires importants suite à des réactions d'HS IV. Il existe notamment des granulomes dans la lèpre, des lésions tissulaires hépatiques dans l'hépatite B, de la fibrose pulmonaire dans la tuberculose : lésions toutes formées suite à une réaction d'HS IV maintenue dans le temps.⁹

D. Manifestations cliniques

Selon le type d'allergène, la voie d'introduction, le type d'hypersensibilité mis en cause, les manifestations cliniques peuvent être très variées :

- Réactions localisées : asthme, rhinite, conjonctivite, eczéma atopique, eczéma de contact ;
- Réactions systémiques : urticaire, œdème de Quincke, anaphylaxie.

Quand il s'agit d'une hypersensibilité de type 1, les manifestations cliniques dépendent de plusieurs facteurs :

- *La quantité d'IgE* spécifique de l'allergène ; les individus atopiques, qui possèdent une grande quantité d'IgE et de mastocytes, sont d'ailleurs plus susceptibles de développer une réaction allergique,
- *La voie d'introduction* ; qui elle va conditionner les premières cellules en contact avec l'allergène et donc le type de réaction, (Figure 7)
- *La dose d'allergène* inoculée.²

Le plus souvent, on observe une réponse immédiate et une réponse tardive.

La réponse immédiate est due à l’histamine, qui provoque une augmentation de la perméabilité vasculaire et de la contraction des muscles lisses.

La réponse tardive apparaît chez 50% des patients ayant eu une réaction immédiate. Elle est induite par la synthèse et la libération de prostaglandines, leucotriènes, chimiokines et cytokines de type IL-5 et IL-13. Ces médiateurs permettent de recruter éosinophiles et TH2 dans le foyer inflammatoire. On observe ainsi de manière plus tardive une seconde contraction des muscles lisses, un œdème continu et un remodelage cellulaire (hyperplasie et hypertrophie des muscles lisses).

Ce phénomène est susceptible de créer une inflammation allergique chronique, comme c’est le cas dans l’asthme allergique chronique, mais il s’agit plutôt d’une réaction d’hypersensibilité de type IV, médiée par les LT.

Suivant la voie d’introduction de l’allergène, des réponses systémiques ou locales vont être observées (voir Figure 7).

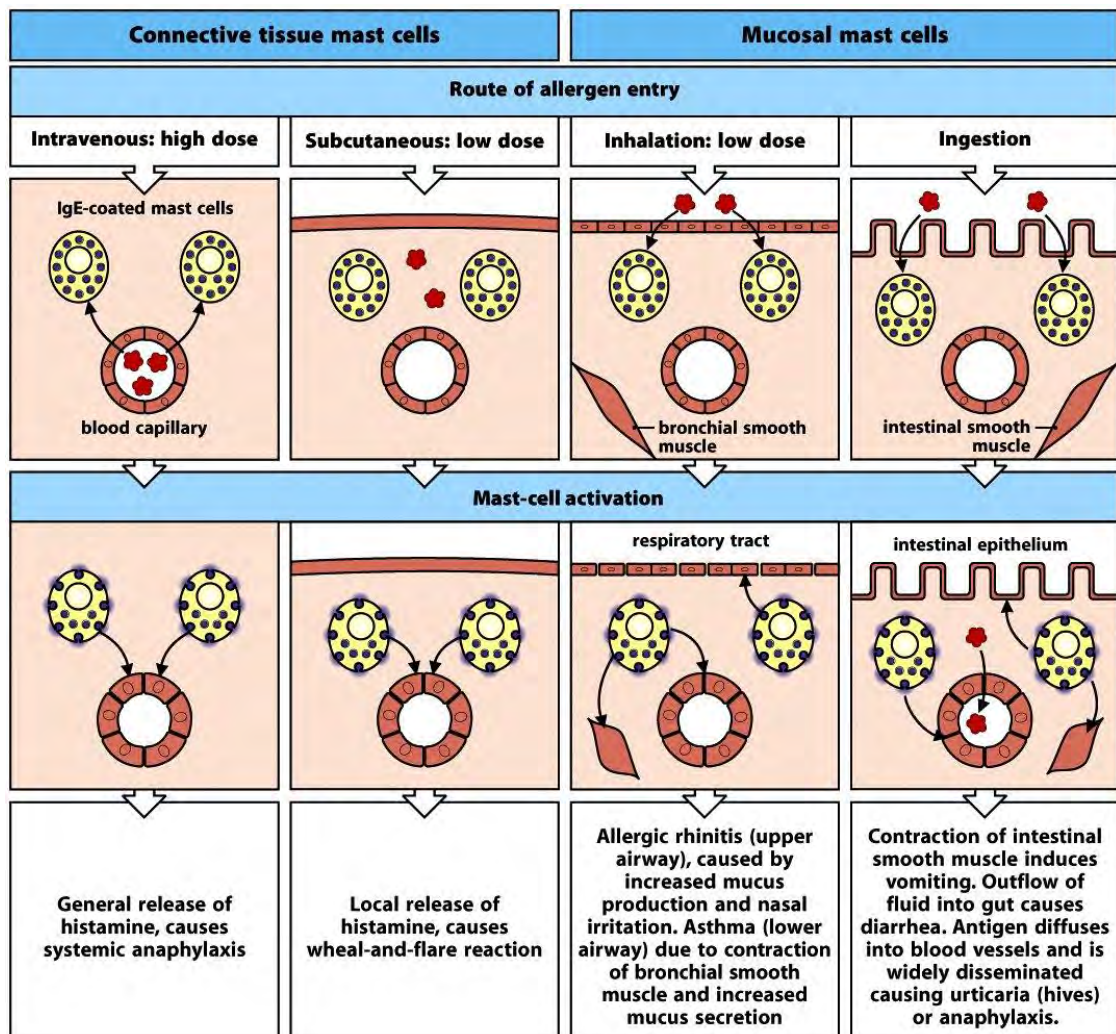


Figure 7 : La dose et la voie d’administration des allergènes déterminent le type de réaction allergique
D’après Janeway’s Immunobiology Année 2008

I. Réactions locales

a) Rhinite allergique (RA)

Il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente, elle touche 10 à 30% de la population mondiale¹⁰. Elle est due à l'activation des mastocytes de la muqueuse nasale par des pollens, des poussières domestiques, des moisissures, des poils d'animaux...

D'un point de vue clinique, la forme « typique » associe :

- Rhinorrhée, hyperhémie locale
- Picotements
- Eternuements
- Prurit nasal
- Obstruction nasale

Cependant, diverses manifestations, dites « atypiques », peuvent y être associées, notamment : asthme¹¹, conjonctivite (lorsque les allergènes atteignent la muqueuse oculaire, caractérisée par un larmoiement aqueux bilatéral important, associé à un prurit oculaire).

La classification ARIA, (Allergic Rhinitis an its Impact on Asthma) publiée en 2001, classe la rhinite allergique selon deux critères : sa sévérité et sa fréquence.

RA intermittente <ul style="list-style-type: none">➤ < 4 jours /semaine➤ Ou < 4 semaines	RA légère <ul style="list-style-type: none">➤ Sommeil et activités diverses non perturbés➤ Bonne tolérance subjective
RA persistante <ul style="list-style-type: none">➤ > 4 jours / semaine➤ Et > 4 semaines	RA modérée à sévère <ul style="list-style-type: none">➤ Sommeil et activités diverses non perturbés➤ Mauvaise tolérance subjective

Figure 8 : Classification de la rhinite allergique

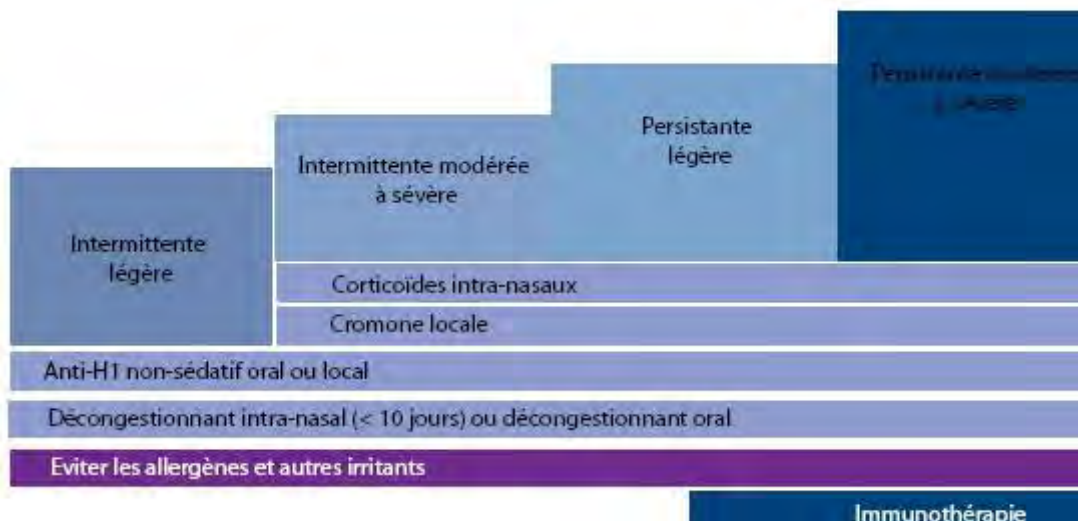


Figure 9 : Recommandations d'utilisation des médicaments dans la rhinite allergique
D'après J Bousquet et Al, Année 2001

Cette classification permet également de donner de nouvelles stratégies de prise en charge selon le stade de la rhinite, comme le montre la Figure 9.

Les allergènes susceptibles de provoquer une rhinite allergique sont très variés :

- Moisissures (*Alternaria*)
- Pollens de graminées et d'arbres (« rhume des foins » en période printanière notamment)
- Pollens de plantes comme l'ambroisie (saisonnalité été/automne)
- Squames animales
- Acariens

Parmi les allergènes concernés, certains sont plutôt saisonniers, mais les manifestations cliniques s'observent sur un laps de temps de plus en plus étendu. De nos jours, le « rhume des foins » n'est plus une pathologie exclusivement printanière : des phénomènes allergiques peuvent apparaître à d'autres saisons.

b) Conjonctivite allergique

Elle accompagne fréquemment la rhinite allergique, notamment lorsque la rhinite est provoquée par des pollens, mais peut être isolée et provoquée par des acariens, des squames animales...

La conjonctivite allergique est caractérisée par des yeux rouges, larmoyants accompagnés d'un prurit oculaire intense. Elle est dans la plupart des cas bilatérale, avec une sensation de sable dans les yeux.

Les paupières sont également rouges et gonflées.

c) Asthme allergique

L'asthme est une affection chronique des voies aériennes, due notamment à une hyperréactivité bronchique face à des stimuli variés (inhalation d'allergènes, situation de stress, effort physique important, air froid, inhalation de produits ménagers, de parfum, de fumée de cigarette...)

Dans le cas de l'asthme allergique, une crise est déclenchée par le contact de l'allergène avec les mastocytes de la muqueuse bronchique.

Les allergènes mis en cause sont pour la grande majorité des allergènes inhalés : pollens d'herbacées (ambroisie), d'arbres, poussières, acariens, squames animales, moisissures (*Alternaria*, principale moisissure retrouvée dans les appartements)^{1,6}. Il peut néanmoins s'agir d'allergènes ingérés, comme les sulfites (utilisés pour la préservation des aliments : fruits secs, vin rouge...), le GMS (glutamate monosodique : exhausteur de goût), des médicaments (aspirine)...

Les allergènes inhalés se retrouvent directement au contact de la muqueuse nasale, et interagissent avec différents types de cellules, dont :

- Mastocytes,
- Eosinophiles,
- Basophiles.

Leur activation entraîne la libération de nombreux médiateurs inflammatoires (histamine, prostaglandines...) ce qui se traduit d'un point de vue clinique par une bronchoconstriction et une sécrétion importante de fluide et de mucus.

Cette réaction rend la respiration difficile en retenant l'air inhalé dans les poumons : ce trouble ventilatoire obstructif est réversible.

Il s'agit donc typiquement d'un mécanisme d'hypersensibilité de type I : libération d'histamine par les mastocytes suite à la fixation d'allergènes sur les IgE, provoquant des manifestations cliniques rapides.

Indépendamment de la présence de l'allergène, une hypersensibilité de type IV peut se développer, médiée par les TH2, les éosinophiles, les monocytes et les macrophages. Ces cellules provoquent un remodelage des voies respiratoires : leurs parois s'épaississent suite à l'hyperplasie et l'hypertrophie de la couche musculaire lisse, le tout aboutissant à une fibrose. Cela conduit à un rétrécissement permanent des voies aériennes, accompagné d'une augmentation de la sécrétion de mucus et d'une sensibilité accrue aux infections.

La gravité de l'asthme tient à l'intensité de la crise lors d'un contact avec un allergène, soit à la réponse immédiate, mais également à la réponse tardive, se traduisant par une inflammation chronique des voies aériennes.

d) Eczéma atopique

Une éruption cutanée persistante appelée dermatite atopique ou eczéma atopique peut se développer chez les enfants atopiques.

L'eczéma atopique est souvent le premier symptôme allergique apparaissant chez les individus atopiques : il se déclenche vers l'âge de 3 mois. Il est caractérisé par une sécheresse cutanée importante (xérose) ainsi que des lésions cutanées se manifestant par un placard rouge vif prurigineux, sur lequel apparaissent de petites vésicules transparentes, puis une exsudation et enfin des squames d'importance variable. Ces lésions concernent uniquement l'épiderme et guérissent sans laisser de séquelles. Elles sont le plus souvent localisées au visage. Cependant, l'eczéma s'accompagne de démangeaisons importantes pouvant créer des lésions de grattage (surinfections locales).

Cette pathologie évolue par poussées, au cours desquelles les lésions cutanées sont très importantes et évoluent en quatre phases : érythème, vésicules, suintements puis desquamation¹². Entre les périodes de poussées, la peau a une tendance très sèche, voire prurigineuse.

La dermatite atopique est présente chez environ 10% des enfants, puis diminue ou disparaît à l'adolescence dans 80% des cas.¹³

L'eczéma allergique peut se manifester suite à l'inhalation, l'ingestion ou le contact cutané d'un allergène. Le ciment inter-cellulaire étant altéré dans l'eczéma, le passage des protéines à travers la barrière cutanée est facilité : les allergènes potentiels se retrouvent donc facilement au niveau du tissu sous-cutané où les mastocytes sont présents en quantité importante.¹²

Les allergènes impliqués sont donc très variés :

- Allergènes alimentaires : œuf, arachide, lait...
- Pneumallergènes : acariens, pollens, squames animales...
- Micro-organismes : bactéries (staphylococcus aureus), virus (HSV, VZV)

D'autres facteurs peuvent déclencher une poussée d'eczéma : le froid, le vent, les vêtements en laine ou en matière synthétique.

En période de poussée, le traitement passe par l'utilisation de dermocorticoïdes. En période de rémission, le traitement est essentiellement basé sur l'hygiène et le soin de peau : nettoyage de la peau avec des nettoyants surgras sans savon et soin de la peau avec des émoullients (texture plus ou moins riche). Ces soins s'associent à des conseils d'hygiène (bain court ou douche, à une température tiède) ainsi qu'à des conseils vestimentaires (le coton est à préférer aux matières synthétiques et à la laine)¹².

La dermatite atopique est un exemple intéressant de phénomène allergique où la réponse TH2 n'est pas nécessairement la plus importante : en effet chez un tiers des patients touchés par cet eczéma atopique, les réponses TH1 prédominent. Chez ces patients, les réponses immunitaires innées activant les réponses TH1 par l'intermédiaire de la reconnaissance des produits microbiens par les TLR peuvent aggraver la dermatite atopique. Les TLR sont des récepteurs reconnaissant des motifs moléculaires communs à de nombreux pathogènes (ex : TLR4 reconnaît le LPS des bactéries Gram négatif ainsi que des glycoprotéines de surface de certains virus). Il s'agit donc d'un récepteur très important de l'immunité innée, permettant notamment de développer une réponse de type TH1.

La dermatite atopique fait donc entrer le patient dans un cercle vicieux : une infection microbienne contribue à déclencher la dermatite atopique, qui elle-même entraîne une susceptibilité accrue aux infections.¹

e) Eczéma de contact

Il existe de nombreuses allergies aux bijoux, provoquées le plus souvent par un mécanisme d'hypersensibilité de type IV. Les antigènes concernés sont de petites molécules jouant un rôle d'haptène : ils se lient aux protéines du soi et forment un complexe haptène-protéine immunogène. Il peut s'agir de nickel, de sels de chrome, de cobalt ou d'agents présents dans des produits professionnels (phénylène diamine dans les teintures capillaires par exemple¹⁴).

Lors d'un premier contact, l'antigène est capté par les cellules de Langerhans qui le présentent dans les ganglions lymphatiques aux LT naïfs. Ils s'activent ensuite en LT spécifiques et en LT mémoires.

Lors d'un second contact, l'antigène est présenté directement aux LT mémoires qui s'activent et libèrent des cytokines, notamment de l'IL-17 et de l'IFN γ . Ces cytokines vont stimuler les kératinocytes, qui vont à leur tour produire de l'IL-1, IL-6 et du TNF α . Cela aggrave l'inflammation en attirant encore plus de cellules T et de monocytes.

En termes de clinique, cela provoque un eczéma prurigineux.¹

f) Allergies alimentaires

Les allergies alimentaires concernent entre 220 et 520 millions de personnes dans le monde¹⁰, elles ne doivent pas être confondues avec les intolérances alimentaires. Parmi les véritables allergies alimentaires, 25% sont représentées par l'allergie aux arachides aux Etats-Unis et en Europe.

Une des caractéristiques communes des allergènes alimentaires est la résistance à la digestion par la pepsine : ils arrivent donc intacts à la surface de la muqueuse intestinale.

Les allergies alimentaires peuvent créer des symptômes systémiques type anaphylaxie (en particulier les arachides, noix, crustacés et mollusques¹) et des symptômes limités à l'intestin : diarrhées, vomissements par contraction des muscles lisses.

Les allergies alimentaires sont aussi susceptibles de causer des symptômes extra-digestifs, tels que rhinite, asthme et eczéma¹⁵.

Il existe de nombreux facteurs de risque pour le développement des allergies alimentaires, notamment des facteurs génétiques (augmentation de la perméabilité des muqueuses, orientation vers la production de cytokines TH2, polymorphisme des gènes de cytokines TH2 ou des récepteurs de l'IgE...) mais aussi des facteurs environnementaux (introduction prématurée d'aliments solides, infections gastro-intestinales...).

Enfin, une « allergie alimentaire » peut être indépendante des réponses à IgE, comme l'illustre la maladie cœliaque. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, causée par une réponse immunitaire dirigée contre le gluten (protéine majeure du blé). Le terme « allergie » désigne ici une hyperréactivité du système immunitaire face à des antigènes inoffensifs, mais le mécanisme physiopathologique s'apparente plutôt à une maladie auto-immune.

« L'allergie au gluten » est donc un abus de langage désignant un mécanisme immunologique dirigé contre un antigène alimentaire.

II. Réaction systémique : Anaphylaxie

Une réaction systémique est susceptible d'apparaître si l'allergène a été introduit par voie parentérale (médicament), ingéré ou après piqûre d'un insecte si le venin atteint la circulation générale.

Classiquement, une réaction anaphylactique peut se manifester sous trois formes différentes : urticaire, œdème de Quincke et choc anaphylactique, les trois pouvant survenir dans n'importe quel ordre chronologique et indépendamment les uns des autres.

L'urticaire est une éruption cutanée papuleuse, associant érythème, œdème et prurit, semblable à une piqûre d'ortie, associée à une sensation de brûlure. Elle est due à la

libération massive d'histamine par les mastocytes cutanés qui sont activés par des IgE spécifiques de certains allergènes. Les allergènes peuvent être ingérés ou injectés. L'évolution est généralement favorable sous 6 semaines, l'utilisation d'antihistaminiques permettant de diminuer le prurit et l'éruption cutanée.

L'œdème de Quincke est un gonflement localisé, assez bien limité, de teinte blanche ou légèrement rosée. Il provoque une sensation de cuisson et siège préférentiellement au niveau de zones à tissu sous-cutané lâche (paupières, lèvre). Contrairement à l'urticaire, il ne touche pas que le derme : il touche également les muqueuses. Il expose donc à un risque d'asphyxie par œdème de la glotte en cas de localisation pharyngo-laryngée.

En cas d'œdème laryngé, l'intubation est nécessaire pour assurer une ventilation correcte du patient, et peut être complétée par une oxygénothérapie si l'œdème est très important. Le traitement peut associer des corticoïdes par voie IV et en aérosol.

Le choc anaphylactique est la manifestation clinique la plus sévère d'allergie aiguë. La libération massive et systémique d'histamine provoque :

- Bronchoconstriction, bronchospasmes ;
- Vasodilatation créant une hypovolémie ;
- Tachycardie, diminution des résistances périphériques artérielles et veineuses.

Tous ces phénomènes entraînent un collapsus cardio-vasculaire (chute de la pression artérielle), pouvant entraîner rapidement le décès.

Le seul traitement d'urgence recommandé est une injection IM ou IV d'adrénaline, qui a trois actions principales :

- β_2 mimétique : diminue le bronchospasme ;
- α -mimétique : contre l'hypotension ;
- augmente l'AMPc intra-cellulaire : diminue la libération d'histamine.

Selon les mécanismes allergiques et selon les individus, les réactions allergiques peuvent donc être très variées et de gravité variable, allant de la simple conjonctivite allergique au choc cardio-vasculaire.

E. Traitements

I. **Traitements actuels**

En première intention non médicamenteuse, l'éviction de l'allergène doit être favorisée. Selon la nature de l'allergène, cette éviction peut ne pas être totale, mais elle doit tout de même être un réflexe.

Les traitements médicamenteux actuels des allergies reposent essentiellement sur le traitement symptomatique, palliatif de l'allergie mais ne sont pas encore au point pour éradiquer la pathologie.

On retrouve notamment :

- Des antihistaminiques : permettent de limiter le prurit, particulièrement en phase aiguë ;
- Des corticoïdes : voie inhalée ou à faible dose par voie orale au long cours à visée immunosuppressive ;
- β 2-agonistes : utilisés lors de crises d'asthme ;
- antagoniste des récepteurs aux leucotriènes : Singulair® (montelukast).

Le principal inconvénient de ces traitements est bien entendu le spectre d'effets indésirables qui va avec, particulièrement pour les corticoïdes (diabète, ostéoporose...).

Il existe un médicament spécifique ayant reçu l'AMM dans le traitement de l'asthme allergique sévère de l'adulte : le Xolair® (omalizumab). Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le domaine de fixation de l'IgE au RFc ϵ 1. Il permet ainsi de diminuer les taux d'IgE sériques et indirectement le taux de RFc ϵ 1 qui est induit par les IgE circulantes.

Une autre approche médicamenteuse permet de traiter les allergies, avec une visée au long cours : il s'agit de la désensibilisation. Elle consiste à injecter ou à administrer par voie sublinguale des doses croissantes d'allergènes, en commençant par de très petites quantités. Cela permet de réguler à la baisse les réponses TH1 et TH2, et également de réduire le nombre de cellules inflammatoires dans le site de la réaction allergique.

Cette méthode est néanmoins susceptible d'induire une réaction allergique dépendante des IgE, c'est pourquoi elle est contre indiquée en cas de maladie inflammatoire chronique et de pathologies malignes. Elle est également déconseillée chez l'enfant de moins de cinq ans (immaturité du système immunitaire), en cas de grossesse et de dermatite atopique ou asthme très sévère.³

II. Perspectives

La réaction allergique étant médiée par de nombreuses étapes, toutes les molécules impliquées dans ces réactions sont des pistes de traitements potentiels. L'inhibition des voies effectrices est une piste de recherche en plein essor. Les cibles potentielles sont les cytokines inductrices de réponses TH2 (IL-4, IL-5, IL-13), l'objectif étant leur régulation à la baisse, tandis que l'objectif d'autres cytokines inductrices de réponses TH1 (IFN γ , IFN α) est la régulation à la hausse⁹.

2) Génétique des allergies

L'hypersensibilité de type I est une maladie complexe à caractère familial qui se heurte :

- A l'hétérogénéité des cas : une allergie correspond à plusieurs phénotypes ;
- Au nombre de gènes de susceptibilité : chaque gène ayant une aire peu étendue mais un effet significatif sur la susceptibilité de la pathologie, il est probable que les gènes aient des actions synergiques ou des effets additifs.

Un même phénotype peut avoir deux origines génétiques différentes, et inversement un même génotype peut générer deux phénotypes distincts.

Les études de génétique se heurtent à des difficultés méthodologiques ainsi qu'à des résultats manquant de cohérence, car tirés de groupes inhomogènes de patients. Ceci explique pourquoi certaines études selon leurs critères d'inclusion (souvent fondés sur des questionnaires manquant de précision) et leur seuils de positivité (positivité de tests cutanés, élévation des IgE sériques, présence d'IgE spécifiques...) aboutissent à des résultats difficiles à reproduire, voire contradictoires¹⁶.

L'importance de réaliser des groupes ethniques ne doit pas être négligée, car la fréquence de certains allèles peut être différente entre deux groupes ethniques. L'absence d'un allèle n'est pas significative d'une non-responsabilité dans la pathologie : il est possible que l'allèle soit tout simplement absent du génome. Tout le pouvoir statistique d'une étude génétique tient donc grandement dans le choix des groupes, des critères d'inclusion et de positivité des tests réalisés¹⁷.

Cela étant, certains gènes ou groupes de gènes ressortent de ces études, notamment ceux impliqués dans la polarisation de la réponse immune vers un phénotype TH2 favorisant les réactions allergiques¹⁸. Les mutations génétiques peuvent être dues à des interactions gène-gène, gène-environnement ou à des modifications épigénétiques.

A. Méthodes d'analyse des gènes

Etudes d'association de gènes candidats

Un gène est comparé entre les personnes allergiques et des cas contrôles (population générale). Ce type d'études cherche à étudier les SNP (variation d'une seule paire de base du génome), les insertions et les délétions de nucléotides.

Le gène est sélectionné car :

- Sa fonction est connue
- Sa position est intéressante (lien avec des régions connues)

Bien que cette méthode soit utilisée dans la grande majorité des études génétiques, elle revient à s'appuyer sur des notions déjà connues, et ne permet donc pas en elle-même de faire de nouvelles découvertes sur les pathologies ou les gènes impliqués¹⁶.

Etudes de ségrégation : « genome wide approaches »

Il s'agit d'études de ségrégation, utilisant une panoplie de marqueurs sur la totalité du génome : les gènes de susceptibilité sont localisés, mais leur fonction n'est pas connue. Ce type d'études permet de générer de nouvelles hypothèses concernant les gènes, mais nécessite énormément de statistiques pour être significatif. De plus, les liens entre les allèles trouvés et la pathologie ne sont pas toujours faciles à mettre en évidence.

Genome wide linkage studies

Un locus supposé responsable de la pathologie est recherché au sein d'une famille dont deux individus sont touchés par la pathologie. Cette technique permet de découvrir des régions nouvelles, mais ces régions sont souvent très étendues et les allèles à risque avec des répercussions modestes sur la pathologie ne sont pas détectés.

Genome wide association studies (GWAS)

Il s'agit d'une méthode de plus en plus utilisée, car très précise. Les variations les plus communes du génome sont « taggées » par des marqueurs de manière très précise, mais ces allèles ne sont pas nécessairement les plus impliqués dans la pathologie.

Etudes de re-séquençage

Cette méthode part du principe que des allèles rares (avec un effet plus important sur le risque de pathologie que les variants communs) expliquent une portion significative du risque génétique pour les pathologies communes. Le re-séquençage s'effectue sur un large échantillon d'individus, pour trouver des allèles rares non « taggés » par la méthode GWAS.

Exigence d'une réplication

Les gènes potentiellement impliqués dans la pathologie doivent être répliqués pour vérifier que leur association pendant l'étude n'est pas uniquement le fruit du hasard.

Toutes ces techniques ne sont évidemment pas exclusives. Selon le type de gène étudié (allèle rare ou commun), l'une ou l'autre des méthodes peut être utilisée¹⁹.

Par exemple¹⁷ :

- GWAS pour connaître la fréquence de chaque gène étudié chez les sujets témoins et les sujets à étudier
- Réplications, méta-analyses pour connaître l'importance des allèles dans la population
- Etudes fonctionnelles et biologiques

B. Types de modifications génétiques

I. Interactions gène-gène

Les interactions gène-gène sont une source de variabilité : une seule mutation n'a qu'un impact mineur, alors qu'une combinaison de plusieurs mutations peut avoir un effet significatif sur un phénotype.

Dans l'asthme par exemple, une synergie de mutations portant sur les gènes codant pour l'IL-4 (C-589T), l'IL-13 (C/T), l'IL-4R (A/C/G) et STAT6 (C/T) multiplie par 10.8 le risque

d'avoir un taux élevé d'IgE et par 16.8 le risque de développer de l'asthme²⁰. A l'inverse, la simple mutation de l'IL-13 n'est pas associée à une augmentation du risque allergique²¹.

Une étude allemande a testé 6 variants potentiellement fonctionnels des gènes IL-4 (C-590T), IL-13 (C-1055T et Arg130Gln) et IL-4R (Ile50Val, Ser478Pro, Gln551Arg), susceptibles d'augmenter le risque de sensibilisation à l'alimentation, aux mites, aux poils de chat et aux allergènes extérieurs²². Il apparaît que le variant C-1055T de l'IL-13 est associé de manière significative à une augmentation du risque de sensibilisation aux allergènes alimentaires et extérieurs. Cependant les effets du génotype TT de l'IL-4 sur la sensibilisation aux allergènes alimentaires sont différents suivant le génotype de l'IL-4R auquel il est associé.

Cela montre que certains variants jouent un rôle important dans le contrôle de la réponse IgE spécifique, et ce de manière individuelle ou synergique.

II. Interactions gène-environnement

De nombreux facteurs environnementaux sont susceptibles de favoriser le développement d'asthme ou d'allergies en interagissant avec l'ADN, notamment :

- Tabac
- Exposition à des maladies infectieuses dans la prime enfance
- Régime alimentaire
- Pollution de l'air (particules diesel notamment)

En ce qui concerne le tabac, le gène de l'IL-4R possédant la mutation Arg551 est notamment associé à une augmentation du risque de développer une sensibilisation aux poils de chat lorsqu'il existe une exposition prénatale au tabagisme maternel²². L'exposition à un environnement de fumeur durant la grossesse ou les premières années de vie peut influencer le développement de l'asthme et peut être transmis sur deux générations²³⁻²⁵.

La pollution atmosphérique peut avoir des effets très importants sur la sensibilité allergique à des allergènes inhalés ou avalés. La mutation GSTP1 (Ile105Val), gène de la famille des glutathion-S-transferase, est notamment impliquée²⁶. En effet, les particules diesel augmentent la production d'IgE de vingt à cinquante fois lorsqu'elles sont combinées à l'allergène, avec une augmentation parallèle de la production de cytokines TH2. Des

substances oxydantes sont produites et les individus les moins aptes à y faire face, de par des glutathion-S-transferase déficientes, pourraient courir un risque accru de maladies allergiques².

Des maladies infectieuses contractées pendant l'enfance peuvent provoquer la modification de gènes impliqués dans la réponse antimicrobienne, comme CD-14, TLR2 et TLR4.

Une étude opposant des séquences ADN de populations caréliennes Russes et Finlandaises provenant de la même ethnie mais ayant un environnement différent montre des différences génétiques au niveau du gène codant pour CD-14 (C-159T). L'allèle CD-14/159T serait à risque pour les Finlandais alors qu'il serait l'allèle protecteur pour les Russes. Les Finlandais sont de plus beaucoup plus sujets aux allergies que les Russes²⁷.

Une autre mutation de CD-14 concerne l'exposition aux animaux. L'allèle CD14-260C/T est associé à une diminution du risque de sensibilité à 4 et 8 ans chez les enfants exposés aux animaux mais à une augmentation de ce même risque chez les enfants non exposés aux animaux²⁷.

Concernant le gène de TLR4 : la colonisation du système digestif par Escherichia Coli est associée à une diminution du risque de sensibilisation chez les enfants présentant un allèle T (rs10759932). En revanche, il n'existe pas cette diminution chez ceux possédant l'allèle C²⁷.

De manière peu explicable, la transmission génétique de l'allergie des parents aux enfants est différente selon l'allergène, l'organe cible et suivant lequel des deux parents est atteint.

En effet suivant le type d'allergie, les enfants ont plus ou moins de risques d'être touchés, comme le montre la Figure 10 : la conjonctivite allergique est présente en moyenne chez 37% des enfants alors que la rhinite allergique est présente en moyenne chez 87.5% des enfants. Ceci tend donc à prouver que la transmission de l'allergie est différente selon l'organe-cible.

La Figure 11 montre quant à elle qu'en moyenne 35% des parents sensibilisés aux pollens ont des enfants également sensibilisés, alors que cela concerne 80.5% des parents sensibilisés aux acariens. La transmission de l'allergie est donc différente selon l'allergène considéré.

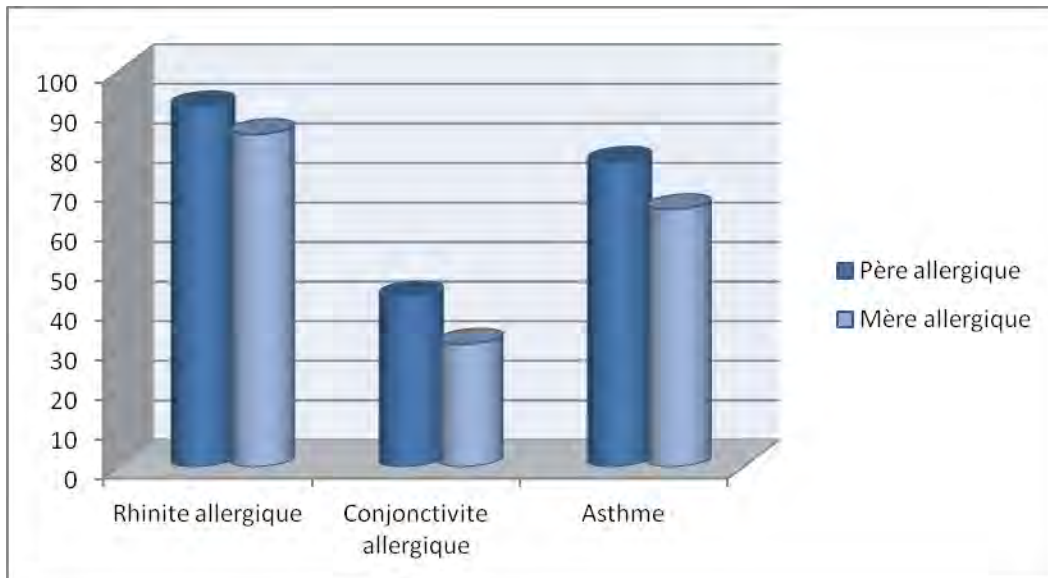


Figure 10: Pourcentage d'enfants touchés par la même allergie
D'après Fajraoui et al., Année 2004

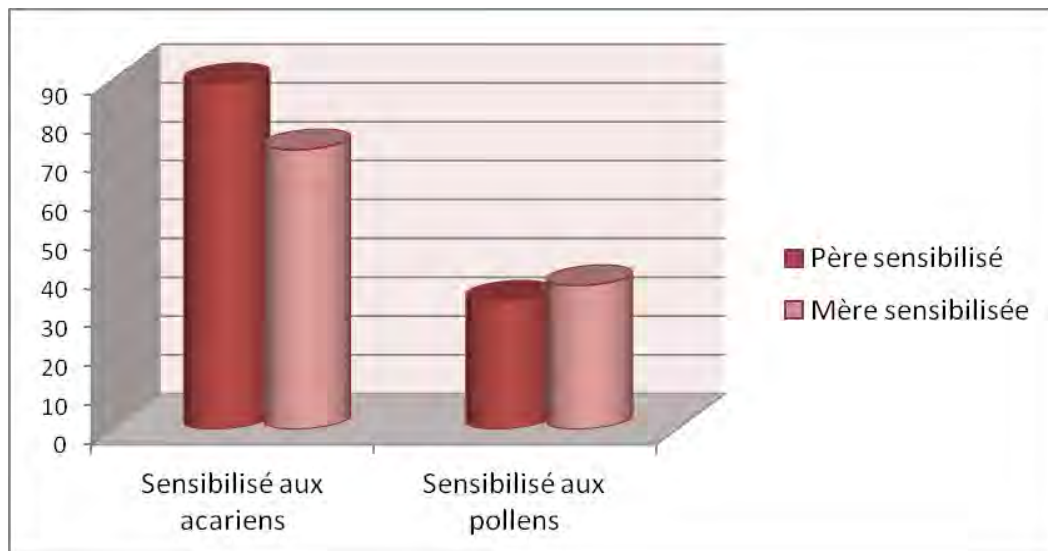


Figure 11 : Pourcentage d'enfants sensibilisés au même allergène
D'après Fajraoui et al., Année 2004

Par ailleurs, il existe des différences selon lequel des parents est atteint. L'asthme allergique est présent chez 77% des enfants si le père est allergique, alors que seulement 65% le sont si la mère présente l'allergie. Il en va de même pour la rhinite allergique et la conjonctivite allergique, qui sont plus fréquentes chez l'enfant si le père est allergique plutôt que la mère²⁸.

Tout ceci montre que la transmission génétique des allergies est différente selon l'organe-cible, l'allergène et selon lequel des parents est atteint.

L'environnement a donc un impact fort sur l'ADN, pouvant favoriser ou inhiber le développement d'allergies chez des individus génétiquement prédisposés à l'atopie.

III. Epigénétique

L'épigénétique décrit les modifications génétiques survenant dans le génome, mais sans modification de la séquence d'ADN. Ces changements se produisent le plus souvent tôt dans la vie, voire même *intra-utero*²⁹.

L'épigénétique se traduit par :

- Une méthylation de l'ADN
- Des modifications des histones (chromatine)
- Une expression aberrante de micro-ARN (régulation post-transcriptionnelle de gènes)

Ces remaniements se produisent souvent en réponse à des facteurs environnementaux ou aléatoires. De plus en plus d'études tendent à montrer que l'épigénétique a un rôle dans la différenciation vers une réponse de type TH2, et donc dans le développement de l'allergie.

a) Méthylation

La méthylation du promoteur du gène semble orienter vers une réponse TH2. En effet après sensibilisation, la méthylation du gène de l'IFN γ est très augmentée, ce qui diminue fortement l'expression d'IFN γ et permet le développement d'une réponse TH2³⁰.

A l'inverse, la déméthylation du gène de l'IL-4 peut être importante pour l'engagement de la lignée TH2. Une étude montre que des cellules T naïves possèdent un gène de l'IL-4 hyperméthylé, alors que des lymphocytes TH2 présentent une version déméthylée³¹.

Une hypométhylation de l'ADN est un pré-requis pour l'expression de FoxP3 et la différenciation des lymphocytes T-reg³².

La méthylation du gène arginase mais pas du gène nitric-oxyde-synthase est inversement associée à l'exhalation d'oxyde nitrique chez des enfants asthmatiques, suggérant que l'ADN méthylé a un rôle dans la régulation de la production d'oxyde nitrique³³.

b) Modification des histones

L'acétylation ou la dé-acétylation des histones par une enzyme (histone dé-acétylase) régule le remodelage de la chromatine et modifie ainsi l'expression de certains gènes. Le tabac est un inhibiteur de l'histone dé-acétylase, ce qui est susceptible d'augmenter l'expression de FoxP3 et ainsi la production de lymphocytes T-reg³⁴.

c) Micro-ARN

Le micro-ARN miR-155 est surexprimé chez les patients présentant une dermatite atopique. Il contribue à l'inflammation chronique de la peau en augmentant la prolifération des réponses TH2³⁵.

Le micro-ARN miR-126 supprime quant à lui la fonction effectrice des TH2 et le développement d'allergies des voies aériennes³⁶.

Il apparait donc que l'épigénétique concerne de très nombreux gènes de susceptibilité à l'allergie, et peut en partie expliquer les interactions entre gènes et environnement.

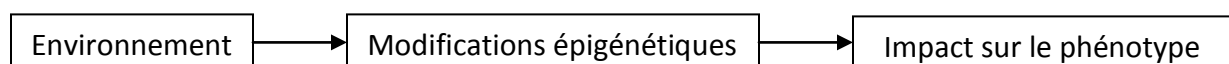


Figure 12 : Impact de l'épigénétique

C. Gènes de susceptibilité aux allergies

Une réaction allergique typique est une réaction complexe, nécessitant de nombreux intermédiaires biologiques et chimiques pour être menée à terme.

Les gènes de susceptibilité sont donc nombreux, et peuvent intervenir à n'importe quelle étape de la cascade réactionnelle allergique, notamment :

- Orientation vers une réponse de type TH2
- Production de cytokines particulières
- Production d'IgE et de ses récepteurs
- Système HLA

Par ailleurs, d'autres gènes concernent uniquement l'organe touché par l'allergie.

La Figure 13 expose les gènes de susceptibilité à l'asthme, classés selon leur fonction connue.

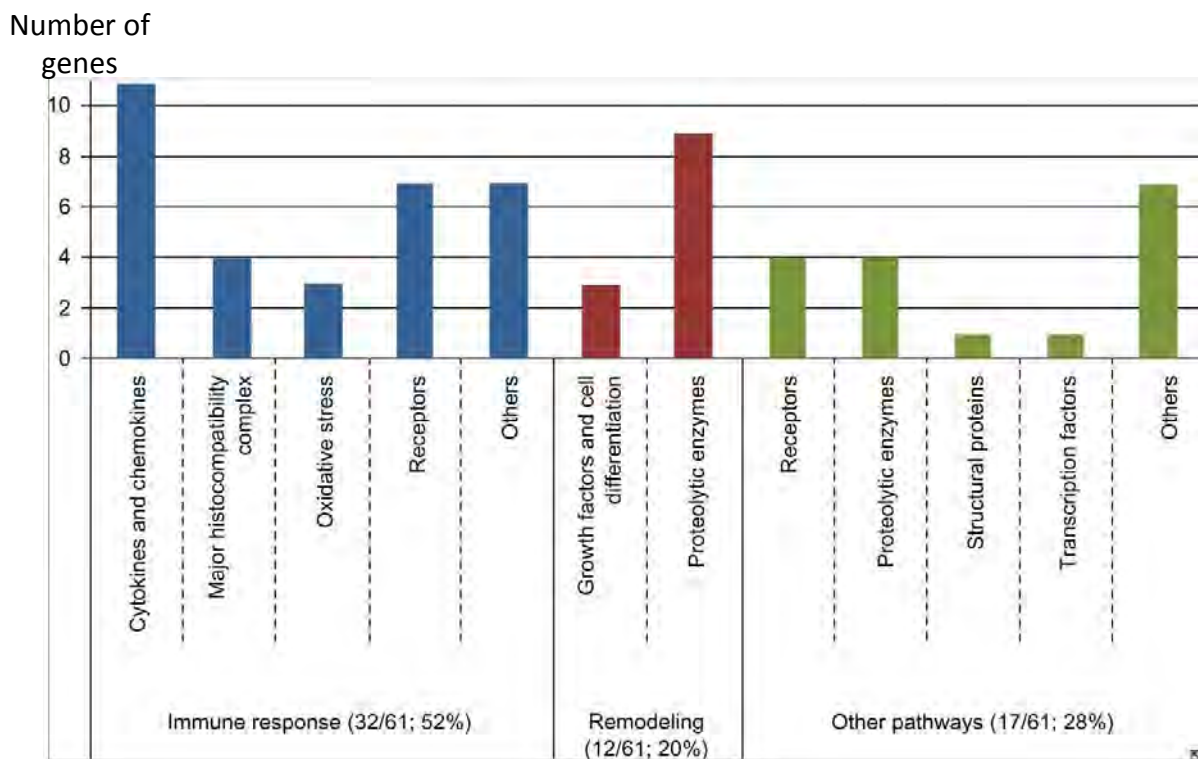


Figure 13 : Classification des 61 gènes de susceptibilité à l'asthme
 D'après AM Madore et C. Laprise, *J. of Allergy and Immunology*, Août 2010

Gènes orientant vers une réponse de type TH2

Les allergies sont médiées par l'orientation du système immunitaire vers des réponses de type TH2, dont l'origine peut être génétique.

Des souris sont rendues déficientes en facteur de transcription T-bet, nécessaire à la différenciation TH1 : les réponses TH2 sont donc favorisées. Chez ces souris se développe une inflammation des voies aériennes, avec présence d'éosinophiles, de lymphocytes ainsi qu'un taux élevé de cytokines de type TH2 (IL-4, IL-5). Une hyperréactivité non spécifique des voies aériennes est également observée suite à des stimuli non immunologiques, qui se rapproche de l'asthme chez l'homme. Cela montre qu'un déséquilibre génétique favorisant les réponses TH2 peut provoquer des affections allergiques.

La reconnaissance des pathogènes par les cellules dendritiques par l'intermédiaire des PRR (TLR, CD14, TIM) est très importante pour développer une balance correcte entre TH1 et TH2¹. Les PRR sont des récepteurs reconnaissant des motifs moléculaires communs à de nombreux pathogènes, comme le LPS, composant essentiel de la membrane des bactéries à Gram négatif. Ils représentent les récepteurs de première ligne du système immunitaire inné face aux infections.

Des expériences ont été menées chez la souris pour déterminer la susceptibilité de différents modèles murins face à l'allergie alimentaire.

Les souris utilisées sont de deux types :

- C3H/HeJ : mutation ponctuelle de la séquence du gène TLR4, rendant les souris totalement résistantes au LPS. Les souris sont capables de développer uniquement des réponses de type TH2³⁷. Les TLR reconnaissent des motifs microbiens particuliers puis déclenchent l'immunité innée pour évacuer les bactéries (réponse préférentiellement TH1). Si les TLR ne sont pas fonctionnels, cela favorise une réponse de type TH2³⁸.
- BALB/c : ces souris développent uniquement des réponses de type TH1.

Après sensibilisation au lait de vache ou aux cacahuètes, certains paramètres sont mesurés pour déterminer si une allergie se développe (IgE spécifiques, taux d'histamine plasmatique, symptômes anaphylactiques...). Les souris C3H/HeJ développent une réaction d'hypersensibilité (allergie alimentaire) alors que les souris BALB/c n'en développent pas. Il apparaît donc que les TLR ont une importance toute particulière dans le développement d'allergies, car ils sont susceptibles d'orienter la réponse immunitaire vers un phénotype particulier.

Un autre PRR important est représenté par CD-14, dont les mutations ont été décrites précédemment. Il s'agit d'un co-récepteur de TLR4, présent au premier plan de la reconnaissance des bactéries par l'intermédiaire du LPS.

Les récepteurs de type TIM présents chez la souris codent pour des protéines de membrane exprimées sur les lymphocytes. TIM3 est exprimé sur les lymphocytes TH1 et les régule négativement et tandis que TIM2 est présent sur les TH2.

Chez l'homme, ces récepteurs sont également présents : TIM1 est exprimé sur TH2, et correspond au récepteur du virus de l'hépatite A. L'interaction HAV-TH2 modulerait la réponse TH2, ainsi l'hépatite A protégerait contre l'atopie³⁹. A l'inverse, TIM3 est présent sur TH1 et module l'activation des macrophages. TIM1 et TIM3 représentent ainsi un duo antagoniste modulant l'orientation des réponses lymphocytaires T, pour lesquelles il existe des polymorphismes¹⁶.

Les cytokines

L'IL-4 et l'IL-13 sont deux cytokines particulièrement impliquées dans le développement des allergies, car ce sont des cytokines de type TH2. Les mutations de gènes codant pour ces IL ont été décrites précédemment, notamment leur interaction gène-gène avec STAT6, qui transmet leur premier signal d'activation.

Chez les enfants allergiques au lait de vache, ces cytokines ainsi que l'IL-5 sont retrouvées à des taux très importants alors que l'IFN γ est retrouvé à un taux faible, et inversement chez les enfants non allergiques³⁸.

Les gènes de l'IL-33 et de son récepteur (IL1RL1) sont également des gènes de susceptibilité à l'allergie¹⁹.

Le gène DPP10 code pour une protéase qui clive le peptide terminal des cytokines et chimiokines, et en contrôle ainsi l'activité : cette protéase oriente les cytokines et donc le type de réponse immunitaire qui se développe.

Toutes ces cytokines mettent en valeur le rôle central des réponses immunitaires innées qui orientent le système immunitaire vers une activation et une différenciation des cellules T naïves en lymphocytes TH2 susceptibles de déclencher asthme et allergies.

Production d'IgE

L'IL-12 est une cytokine importante dans les phénomènes d'allergies et d'asthme. Elle est composée de deux sous-unités : IL-12A (=p35) et IL-12B (=p40). La sous-unité IL-12B est un bon gène candidat pour l'asthme et les allergies respiratoires, confirmé sur un modèle animal⁴⁰. Ce modèle animal a été testé par une étude cherchant le lien entre polymorphisme du promoteur de l'IL-12B et rhinite allergique, asthme allergique et taux d'IgE⁴¹. Il apparaît qu'un allèle favorise l'asthme et les rhinites, se traduisant notamment par un taux d'IgE beaucoup plus élevé chez les asthmatiques que chez les cas témoins. Cependant, une autre étude réalisée au Japon n'a pas mis cette association en évidence, ce qui rend les résultats de la première étude contestables : le rôle du promoteur de l'IL-12B dans le développement de l'atopie est controversé.

En revanche, il apparaît que le promoteur de l'IL-4 a un rôle marqué dans les allergies. En effet, certains variants présents chez des individus atopiques sont susceptibles d'augmenter le taux d'IgE. De plus, ces variants apportent un gain de fonction à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4, ce qui amplifie la signalisation après liaison de la cytokine au récepteur.

Le gène codant pour GPRA est également lié à une augmentation de la production d'IgE¹⁶. Il s'agit d'un récepteur « orphelin » associé à une protéine G dont l'isoforme B est plus exprimé dans les bronches des asthmatiques que dans celles des témoins⁴².

Système HLA

Le polymorphisme du système HLA est associé à l'atopie, notamment :

- HLA-DRB1 : associé à la dermatite atopique chez des enfants coréens⁴³
- HLA-DP : gène de susceptibilité à l'asthme chez les enfants dans des populations asiatiques⁴⁴
- HLA-DR/DQ : une région du chromosome 6p21-3 évoque une susceptibilité à l'asthme allergique¹⁷

Gènes impliqués dans des manifestations respiratoires

De nombreux gènes possèdent des variants rares qui contribuent à la susceptibilité de l'asthme, comme DPP10, ADAM33, IL12RB1⁴⁵... L'asthme présente en effet une forte hérédité, mais ne suit pas une transmission Mendélienne, tout comme les allergies.

Les gènes de susceptibilité peuvent être classés en 3 catégories²⁰ :

- Inflammation (52%)
- Remodelage (20%)
- Autres

ADAM33 apparaît comme un gène très important dans le développement de l'asthme et des allergies. Il s'exprime dans les cellules musculaires lisses des bronches et des fibroblastes et code pour une protéine de membrane renfermant des domaines d'adhérence et des domaines protéolytiques¹⁶. Cette protéine participe au remodelage des voies aériennes par les fibroblastes et à la réactivité bronchique⁴⁶.

Un autre gène serait également lié à l'asthme : ORM DL3⁴⁷. Chez la souris, il s'agit d'un gène du réticulum endoplasmique inductible par des allergènes et des cytokines (IL-4, IL-13), particulièrement exprimé dans les cellules épithéliales des voies aériennes. Ce gène serait donc étroitement lié à l'asthme.

Bien que la transmission de l'allergie n'obéisse pas à des lois mendéliennes, les gènes de susceptibilité ont un caractère héréditaire et permettent de définir des familles à haut risque allergique.

L'environnement joue un rôle capital dans la modulation de ces gènes de susceptibilité, pouvant favoriser ou limiter leur expression.

Les gènes de susceptibilité concernent différentes composantes, notamment :

- L'immunité innée contre les agents microbiens
- L'initiation de réponses T orientées contre des allergènes communs
- L'expression de RFce
- La production de médiateurs inflammatoires
- La réponse aux médiateurs inflammatoires
- Les réactions propres à chaque organe-cible (inflammation et remodelage des voies aériennes dans l'asthme, altération du ciment-intercellulaire dans l'eczéma atopique...)

Bien souvent un ensemble de mutations expose à un risque très élevé de développement d'allergie, car les modifications génétiques peuvent agir de manière synergique et ainsi favoriser les réactions d'hypersensibilité.

3) Comportement maternel et développement des allergies

A. Grossesse

I. Diététique

Des modifications dans le régime alimentaire de la femme enceinte peuvent contribuer à augmenter les risques de développement de pathologies atopiques chez la descendance. Le milieu intra-utérin joue un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires fœtales, il peut également permettre le transfert de substances allergisantes de la mère vers le fœtus : les facteurs diététiques en rapport avec l'allergie ont une influence bien avant la naissance. De très nombreuses études observationnelles ont été réalisées, aboutissant cependant fréquemment à des conclusions contradictoires. En effet suivant les études, les critères d'inclusion peuvent être différents, ainsi que l'âge jusqu'auquel les enfants sont suivis.

De ces études se dégagent quelques types de nutriments susceptibles de favoriser ou de diminuer l'apparition des allergies chez les enfants, notamment :

- Les antioxydants (présents dans les fruits et légumes verts)
- Les lipides ($\omega 3$ dans les margarines et huiles végétales, $\omega 6$ dans les huiles de poissons)⁴⁸

L'augmentation des allergies dans le monde actuel serait en partie reliée à la diminution de consommation des aliments riches en acides gras polyinsaturés $\omega 3$ et à une augmentation de ceux riches en AGPI $\omega 6$.

Les $\omega 6$ possèdent des propriétés pro-inflammatoires, et semblent associés à des pathologies atopiques. Les $\omega 3$, en revanche, permettent d'antagoniser cet effet et ainsi de diminuer le risque allergique. La balance entre $\omega 6$ et $\omega 3$ apparaît donc comme un facteur important dans le développement des allergies⁴⁹. Il semble a priori qu'une supplémentation uniquement en $\omega 6$ favorise le développement ultérieur d'eczéma atopique.

La consommation de poissons riches en $\omega 3$ pendant la grossesse peut représenter un apport important de lipides $\omega 3$ et $\omega 6$. Selon une étude, les nouveau-nés de mères supplémentées en huile de poisson semblent avoir moins de réponses aux allergènes, moins de dermatite atopique sévère et moins de rhinite allergique⁵⁰. De plus, Salam et al. ont découvert que la consommation mensuelle d'huile de poisson pendant la grossesse semblait protectrice vis-à-vis de l'asthme⁵¹.

Le mécanisme par lequel l'huile de poisson serait bénéfique est mal connu. Il implique certaines cytokines, comme l'IL-13. Une supplémentation en huile de poisson provoque une augmentation importante du taux d'AGPI $\omega 3$ dans la membrane des érythrocytes du nouveau-né et une diminution du taux d'IL-13 plasmatique, montrant ainsi qu'une augmentation des apports de certains lipides chez la mère est susceptible de modifier les cytokines produites par le fœtus⁵².

Bien que Dunstan et al. aient également montré une réduction des manifestations atopiques chez des enfants après supplémentation de la mère en AGPI- $\omega 3$ ⁵³, d'autres études concernant l'exposition aux $\omega 3$ et $\omega 6$ pendant la jeune enfance ne retrouvent pas cette relation⁵⁴. Il apparaît donc que la fenêtre de sensibilisation pour ces aliments ne se situe pas pendant la jeune enfance, mais plutôt pendant la période fœtale. Les mesures d'introduction d'aliments potentiellement allergisants pendant une fenêtre de tolérance comprise entre 4 et 6 mois paraissent donc limitées si la réponse allergique est déjà établie⁵³.

Outre les lipides, d'autres nutriments sont étudiés pour leur effet potentiel sur le développement des allergies, comme les antioxydants.

Les agrumes sont un groupe de fruits dont l'allergénicité est bien documentée, particulièrement via les profilines et les protéines « germin-like » qui paraissent avoir des propriétés pro-inflammatoires importantes. Leur consommation pendant la grossesse augmente le risque de sensibilisation aux allergènes inhalés à 5 ans⁵⁵. A l'inverse, la consommation de pommes semble bénéfique quant au développement de l'asthme chez les enfants. Cet effet est probablement dû aux flavonoïdes présents dans les pommes qui sont

des antioxydants majeurs. Ces polyphénols peuvent influencer l'expression de gènes de cytokines en les orientant vers une réponse de type TH1 (via IFN γ) et inhiber l'IL-4, ce qui diminue la réponse de type TH2⁵⁶.

Cela étant, il semble tout de même excessif de totalement supprimer les agrumes au profit des pommes, d'une part car ces études ne valent pas pour des recommandations officielles de restriction alimentaire lors de la grossesse, et d'autre part car les agrumes sont source de vitamine C, antioxydant favorisant l'absorption du fer, élément lui-même généralement déficitaire chez les femmes enceintes.

En l'absence d'allergie avérée aux agrumes chez la mère, ces fruits ne doivent donc pas être évités.

L'allergie maternelle à une substance est un facteur de risque de développer une allergie chez les enfants. L'arachide fait partie des allergènes alimentaires les plus fréquents chez les enfants et les adultes, et doit donc faire l'objet de mesures de précaution.

En effet, l'ingestion d'arachides pendant la grossesse est fortement associée à un taux élevé de sensibilisation à l'arachide chez les enfants, d'autant plus si les parents présentent un terrain atopique. Ce lien semble dose-dépendant : plus la fréquence de consommation est élevée, plus le risque est grand⁵⁷. La consommation d'arachides pendant la période d'allaitement semble aussi favoriser le développement d'allergie à l'arachide, mais ce risque est beaucoup plus élevé pendant la grossesse.

Une étude réalisée sur des modèles murins C3H/HeJ (développant facilement des allergies) a testé les réactions de la progéniture lors d'une ingestion d'arachides. Les mères ont été sensibilisées à l'arachide, puis certaines ont reçu de faibles doses d'arachide de manière hebdomadaire, d'autres un placebo, pendant toute leur gestation. Les réactions de la descendance au premier contact avec l'arachide sont réduites lorsque la mère a été exposée à de faibles doses d'arachide⁵⁸.

Ceci tend à prouver que de petites doses d'arachide prises régulièrement par les mères allergiques seraient protectrices et diminueraient les risques de réactions anaphylactiques chez les enfants lors d'un premier contact avec l'arachide.

Même s'il s'agit de modèles murins, cela apporte un nouveau regard sur la prévention de l'allergie alimentaire par des phénomènes de tolérance, qui nécessitent de nouvelles études pour en déterminer les mécanismes.

II. Exposition aux infections et aux médicaments

Tout ce qui influence la flore microbienne pendant la grossesse est susceptible de développer des phénomènes allergiques chez l'enfant à naître : les infections et l'utilisation d'antibiotiques en font partie⁵⁹. Il apparaît que la période pendant laquelle la mère est sujette à une infection a une importance particulière : plus l'infection se présente tôt, plus l'enfant a un risque élevé de développer une allergie⁶⁰.

Plusieurs études s'accordent sur la conclusion que la prise d'antibiotiques par la mère pendant la grossesse est associée à un risque accru d'asthme allergique⁶¹, d'eczéma atopique et de rhinite allergique⁵⁹ chez l'enfant. Ce risque apparaît comme dose-dépendant dans le cas de l'asthme.

L'utilisation d'antibiotiques avant et pendant la grossesse est aussi associée à une augmentation du risque d'allergie au lait de vache⁶².

Il apparaît que les antibiotiques et les infections mènent tous deux à une augmentation du risque d'allergie, cela étant il semble compliqué pour la mère d'éviter l'un ou l'autre, ces facteurs n'étant pas contrôlables. La prévention passe donc uniquement par des mesures de précaution : assainir régulièrement l'atmosphère, éviter les atmosphères cloisonnées, le contact avec des personnes présentant une infection (ORL le plus souvent)...

Une exposition prénatale à la ferme peut contribuer à une faible prévalence de l'asthme, des rhinites et de l'eczéma atopique chez les enfants, mais une exposition continue est requise pour maintenir une protection optimale. La vie à la ferme pendant la grossesse est associée à une augmentation de l'expression des récepteurs de l'immunité

année (TLR notamment). L'effet protecteur le plus important a été observé chez les enfants pour qui l'exposition a été pré et post-natale⁶³. Le mécanisme est cependant méconnu, il pourrait s'agir d'une exposition à un environnement bactérien riche en bactérie Gram négatif, qui favorise les réponses de type TH1.

A l'inverse des antibiotiques, la prise de certains médicaments peut permettre de réduire le risque allergique.

Le déficit en vitamine D est un phénomène bien documenté pour la population générale, ce qui inclut les femmes enceintes. Ce déficit pourrait contribuer à l'augmentation de la prévalence des pathologies atopiques et auto-immunes, car la vitamine D et son récepteur (VDR) sont importants pour la fonction immunitaire⁵⁵ et le développement général⁶⁴. Le récepteur de la vitamine D est exprimé spécifiquement sur les LT, LB et les cellules dendritiques. Son activation peut altérer la balance entre la sécrétion de cytokines de type TH1 et TH2.

La prise de vitamine D de manière régulière pendant la grossesse est inversement associée au risque d'asthme récurrent chez les enfants de 5 ans⁶⁵. Ceci pourrait avoir un impact important car la vitamine D est peu chère et son utilisation pourrait permettre d'éviter de lourdes prises en charge de pathologies atopiques.

Des compléments alimentaires riches en antioxydants comme la vitamine E et le zinc apparaissent également comme protecteurs vis-à-vis de l'atopie⁶⁶.

La supplémentation des femmes enceintes en acide folique est une pratique habituelle, ayant pour but d'assurer un bon développement du système nerveux (fermeture du tube neural). Cependant, il est reconnu sur des modèles murins que la supplémentation en acide folique est une source potentielle de donneurs de méthyles, pouvant induire des modifications épigénétiques. Ces changements peuvent affecter l'expression de cytokines TH2 pendant le développement fœtal et augmenter les risques d'allergies respiratoires chez la progéniture⁶⁷.

Whitrow et al. ont démontré que la supplémentation en acide folique pendant la grossesse (particulièrement pendant le 3^{ème} trimestre) augmente significativement le risque d'asthme à 3.5 ans⁶⁸. L'observation d'un effet après le 1^{er} trimestre coïncide avec le développement du système immunitaire fœtal et à la période durant laquelle il existe une augmentation importante de l'exposition fœtale aux IgE. Ceci soulève donc la perspective qu'il existe une fenêtre durant laquelle les dosages d'acide folique doivent être manipulés avec précision pour optimiser l'effet neuro-protecteur sans pour autant augmenter le risque de survenue d'allergie chez l'enfant.

Cet effet est observé pour les comprimés d'acide folique (synthétique) mais pas pour les sources alimentaires, probablement car la forme poly glutamate issue de l'alimentation présente une biodisponibilité inférieure à la forme mono glutamate de synthèse⁶⁸.

Des études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer précisément le risque dû à l'acide folique, et notamment si l'absence de sa prise en fin de grossesse aurait un bénéfice supérieur à sa prise.

D'autres médicaments semblent avoir un effet sur le développement ultérieur d'allergies, comme le paracétamol.

En effet la prise de paracétamol pendant la grossesse, particulièrement entre 20 et 32 semaines d'aménorrhée est associée à une augmentation du risque d'asthme chez les enfants⁶⁹. Une méta-analyse d'Eyers et al. amène à la même conclusion⁷⁰, Perzanowski et al. apportent des précisions dans leur étude : l'exposition prénatale au paracétamol prédit des symptômes respiratoires à l'âge de cinq ans, mais ce risque est différent selon le polymorphisme du gène GSTP1, impliqué dans la voie du glutathion⁷¹. Dans ces études, le paracétamol pourrait donc être non pas le déclencheur des manifestations allergiques mais le révélateur d'un génotype peu apte à faire face à des substances oxydantes, de par des glutathion-S-transferase déficientes.

Le paracétamol étant quasiment le seul antalgique utilisable chez la femme enceinte, et malgré le grand nombre de preuves issues d'études observationnelles, des données issues

d'essais randomisés contrôlés contre placebo sont nécessaires pour établir si la prise de paracétamol chez la femme enceinte est susceptible d'augmenter le développement de l'asthme chez les enfants⁷².

III. Toxiques

L'exposition à des substances dites « toxiques », autres que les médicaments, représente un facteur de risque important de développement d'allergies.

Le tabagisme chez les parents, particulièrement chez la mère, augmente le risque d'asthme allergique mais aussi d'infections chez les enfants.

En effet les poumons du fœtus sont particulièrement sensibles à la fumée de cigarette. Le mécanisme de cette sensibilité est mal connu, cependant il apparait que le tabagisme pendant la grossesse, même occasionnel, favorise la polarisation des réponses immunitaires vers un type TH2 (favorisant ainsi l'asthme allergique) et perturbe, voire même retarde le développement des poumons affectant le tapis muco-ciliaire et les réponses TH1 (favorisant ainsi les infections). Le tabac semble augmenter fortement les taux d'IL-4 et d'IL-13 chez le fœtus, ainsi que le taux d'IgE dans le sérum.

Le tabac apparait donc comme un des facteurs de risques les plus importants pouvant exacerber une hyperréactivité bronchique, des phénomènes atopiques ainsi qu'une polarisation du système immunitaire vers des réponses de type TH2⁷³. Il est également important de rappeler que le tabac pendant la grossesse expose à une augmentation des risques de grossesse extra-utérine, de prématurité et d'enfants hyperactifs.

Bien que sa consommation soit fortement déconseillée pendant la grossesse, l'alcool ne semble pas favoriser le développement ultérieur d'allergies chez les enfants, et ce quel que soit le génotype (métaboliseur lent ou rapide via l'alcool deshydrogénase). L'allèle A est en effet associé à une métabolisation rapide : l'éthanol est rapidement transformé en acétaldéhyde, donc l'exposition fœtale à l'éthanol est diminuée. Malgré cette différence génotypique, la relation entre une prise d'alcool et le développement d'allergies chez les enfants ne semble pas significative⁷⁴. La consommation d'alcool pendant la grossesse expose néanmoins à des malformations diverses (cardiaques, oculaires, rénales,

dysmorphies faciales) ainsi qu'à un retard de croissance et de développement neuronal (retard mental).

Certains polluants atmosphériques sont susceptibles de favoriser les allergies chez la descendance, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Ces composés se forment le plus souvent lors d'une combustion incomplète de matière organique à très haute température. Ils sont donc formés en quantités importantes par la combustion de carburants automobile, domestique (charbon, bois...). Pendant la grossesse, les HAP ont des effets importants sur le fœtus, notamment sur sa croissance et son développement neuronal, mais également sur le développement d'allergies⁷⁵. L'exposition transplacentaire à des polluants de l'air ambiant, type HAP, a un effet sur la méthylation de l'ADN (modification épigénétique) et est associée à de l'asthme chez les enfants⁷⁶. L'éviction complète de ces polluants est cependant impossible à mettre en œuvre. Des mesures de précautions s'imposent donc chez la femme enceinte : éviter les atmosphères urbaines polluées, notamment lors de fortes chaleurs (pics de pollution), se tenir à distance de potentielles sources de combustion (poêles, barbecue, cheminées...), éviter d'assister à des courses automobiles...

Les solvants organiques volatiles sont également un facteur de risque. Ces molécules sont en effet volatiles et lipophiles, donc traversent facilement le placenta. De plus, le sang du cordon des fœtus dont les mères ont été exposées à des composés organiques volatiles présente une augmentation du taux de LT de type TH2 et à une diminution de celles de type TH1. Ceci semble montrer que les COV sont un facteur de risque de développer des allergies⁷⁷. Les mères ayant une profession les mettant en contact avec des solvants organiques semblent donc être plus « à risques ».

B. Type d'accouchement

Plusieurs études ont été réalisées sur le sujet, mais souvent avec des résultats contradictoires, car la définition de l'allergie, l'âge des enfants et le moment du diagnostic sont différents dans les études.

Roduit et al. ont montré que des enfants nés par césarienne ont un risque plus élevé d'asthme que des enfants nés par voie basse⁷⁸. Ce risque augmente avec le nombre de parents allergiques. Le mécanisme impliqué n'est cependant pas clair, la colonisation bactérienne du tube digestif du nouveau-né pourrait être en cause. Les parents doivent donc être informés de cet aspect avant de « choisir » un type d'accouchement, d'autant plus s'ils sont eux-mêmes allergiques.

Une autre étude a été menée auprès de 1.7 millions d'enfants⁷⁹ : le type d'accouchement a été noté, puis à 18 ans les enfants ont été observés (présence ou absence d'allergie). Cette étude amène à la conclusion qu'il existe une augmentation de risque modérée de développement d'allergie pour les enfants nés par césarienne. Il apparaît également que les césariennes programmées et en urgences ont des statistiques différentes.

Deux hypothèses ont été mises en avant pour expliquer ce phénomène :

- *Théorie hygiéniste* : l'enfant est colonisé non pas par les bactéries du périnée et du vagin de la mère mais par celles de l'hôpital et de la peau. La flore digestive a un impact significatif sur la stimulation et la maturation du système immunitaire de l'enfant. Une colonisation initiale par de « mauvais » micro-organismes peut potentiellement avoir des effets néfastes à long terme sur le système immunitaire (développement d'asthme, d'eczéma...),
- *Syndrome de détresse respiratoire* : l'accouchement par césarienne augmente le risque de développer un syndrome de détresse respiratoire et de tachypnée transitoire chez le nouveau-né, conditions néonatales prouvées pour augmenter le risque d'asthme.

Le risque d'allergie est apparemment plus élevé pour les césariennes réalisées en urgence que pour les césariennes planifiées. Les césariennes réalisées en urgence se font majoritairement après la rupture des membranes, donc en théorie le fœtus a été exposé à la flore microbienne de la mère, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse hygiéniste : les césariennes en urgence ne devraient donc pas déclencher d'atopie. Un facteur non mentionné dans l'étude paraît avoir une importance capitale pour expliquer ce phénomène : l'utilisation potentielle d'antibiotiques pendant l'accouchement⁸⁰. L'antibioprophylaxie est une pratique habituelle dans les césariennes, d'autant plus s'il s'agit d'une intervention en urgence.

Or, l'utilisation d'antibiotiques pendant la grossesse et les premières années de vie est fortement reliée à l'asthme, comme il a été détaillé précédemment. Les antibiotiques utilisés pendant la grossesse traversent le placenta et entrent dans le sang fœtal. Compte tenu de l'immaturité hépatique du nouveau-né et de son faible poids corporel, l'usage d'antibiotique chez la mère pendant l'accouchement peut représenter une exposition significative tôt dans la vie du nouveau-né.

L'accouchement par césarienne est donc susceptible d'augmenter le risque d'allergie chez le nouveau-né par deux mécanismes :

- Colonisation bactérienne du tube digestif du nouveau-né par de « mauvaises » bactéries,
- Utilisation précoce d'antibiotiques.

C. Allaitement

Selon les études, les résultats sont controversés ; une méta-analyse a montré une association inverse entre allaitement exclusif pendant les trois premiers mois et eczéma chez les enfants possédant une histoire familiale atopique⁸¹. Le mécanisme est cependant mal connu, à priori le lait maternel donné aux bébés favorise un environnement riche en bactéries, ce qui induit une polarisation des réponses vers un type TH1, ce qui pourrait favoriser le développement d'une tolérance orale⁸².

A l'inverse, une étude danoise⁸³ démontre que l'allaitement exclusif pendant au moins quatre mois est associé à un risque très élevé d'eczéma chez les enfants de parents atopiques. Cela étant, elle montre également qu'indépendamment de l'allergie des parents, l'allaitement exclusif pendant quatre mois ou plus diminue le risque d'eczéma pendant les quatre premières années. L'allaitement paraît également réduire le risque de « allergy march ».

« L'allergy march » correspond à l'histoire naturelle du développement des allergies : les phénomènes allergiques débutent en général par de l'eczéma chez les enfants (pic à deux ans), puis de l'asthme et ensuite des phénomènes de rhinite allergique chez les adultes.

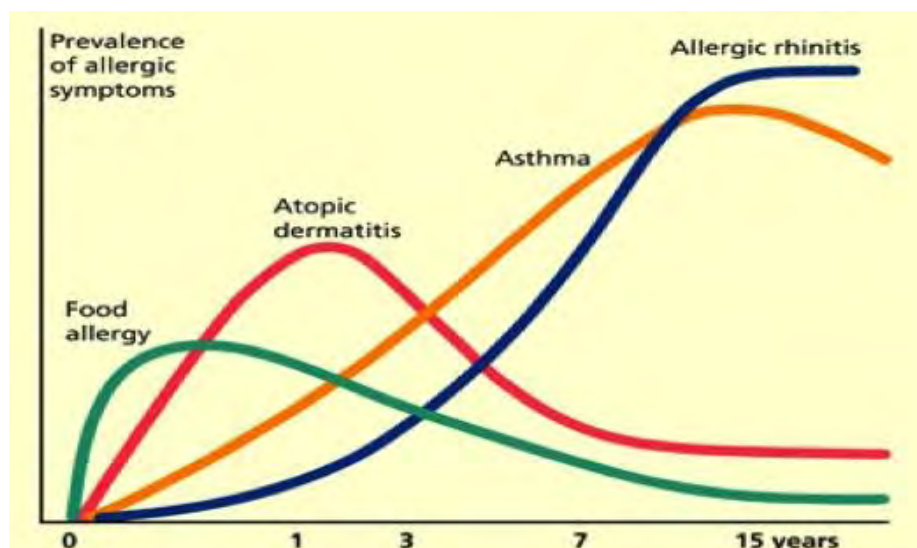


Figure 14 : " L' allergy march"
D'après Holgate S. Church MK, Année 1993

En général chez l'adulte, seule la rhinite allergique et/ou l'asthme semble perdurer. L'allaitement semble protecteur vis-à-vis de l'apparition précoce d'eczéma (ou d'asthme) concomitant à l'asthme (respectivement eczéma) pendant les quatre premières années de vie.

Donc selon cette étude danoise, l'allaitement doit être recommandé comme un moyen possible pour diminuer le risque d'apparition d'asthme et d'eczéma à quatre ans.

Concernant l'asthme, l'allaitement paraît primordial, de par le passage de l'allergène dans le lait. Une étude a été réalisée par l'INSERM en 2006 dans le cadre du PNNS en collaboration avec le Comité de nutrition de la société française de pédiatrie sur des modèles murins : des mères sont réparties en deux groupes : certaines exposées à des allergènes inhalés, d'autres non. Ensuite, les souriceaux sont allaités. L'étude fait ressortir deux points importants :

- L'allergène inhalé est retrouvé dans le lait maternel
- La réponse allergique diminue de 60 à 80% chez les souris allaitées par les femelles exposées aux allergènes par rapport à celles allaitées par les femelles non exposées

L'allaitement offre donc un bénéfice dans la protection contre l'asthme, probablement par un mécanisme de tolérance induite par l'ingestion d'allergènes via le lait maternel⁸⁴.

De plus, une autre étude indique que l'allaitement non seulement réduit le risque d'asthme pendant les quatre premières années mais permet également de réduire la sévérité de la pathologie⁸⁵. L'allaitement exclusif pendant quatre mois ou plus réduit le risque d'asthme à quatre ans, indépendamment de la sensibilisation à des allergènes inhalés communs. Ces effets semblent plus importants chez les enfants sans hérédité d'allergie. En conclusion, l'allaitement semble être important dans la prévention de l'asthme.

En conclusion, bien que de nombreuses études aient été réalisées sur le sujet, beaucoup sont contradictoires et ne permettent pas de donner des recommandations officielles, d'autant plus que tous les spécialistes du secteur (pédiatres, diététiciens, allergologues) ne sont pas toujours d'accord sur les bénéfices de l'allaitement et le délai d'introduction des aliments allergisants. En revanche, tous s'accordent à dire qu'il n'y a pas d'intérêt à un régime d'exclusion pendant la grossesse et l'allaitement, et que les pré et probiotiques apparaissent comme des perspectives intéressantes, nécessitant de plus amples études⁸⁶.

En l'état actuel des connaissances, tous les spécialistes s'accordent sur les recommandations officielles de l'Académie Américaine de Pédiatrie publiées en 2008⁸⁷.

Comportement pendant la grossesse	Manque de preuves qu'un régime restrictif pendant la grossesse joue un rôle significatif dans la prévention des pathologies atopiques chez les enfants
Comportement pendant l'allaitement	Manque de preuves qu'un régime restrictif pendant l'allaitement joue un rôle significatif dans la prévention des pathologies atopiques chez les enfants
Intérêt de l'allaitement	Les enfants à haut risque d'allergie exclusivement allaités pendant au moins 3 mois ont une meilleure protection contre l'asthme. Les enfants à haut risque d'atopie exclusivement allaités pendant au moins 4 mois ont une diminution de l'incidence de l'allergie au lait de vache. Les enfants à haut risque d'atopie exclusivement allaités pendant au moins 4 mois ont une diminution de l'incidence de l'eczéma atopique.
Laits infantiles	Les laits avec une formule totalement hydrolysée sont plus efficaces que les formules partiellement hydrolysées dans la prévention de l'allergie. L'utilisation de lait infantile à base de lait de soja ne présente pas de preuve convaincante dans la prévention de l'allergie.
Introduction d'aliments chez le jeune enfant	Les aliments solides ne devraient pas être introduits avant 4-6 mois, mais il n'existe pas de preuve que reporter leur introduction au-delà de cette période offre une protection significative sur le développement des pathologies atopiques. Ceci inclut le report d'introduction des aliments considérés comme fortement allergisants comme le poisson, les œufs, l'arachide... pour les enfants de plus de 6 mois, il n'existe pas de preuves qu'un régime particulier intervienne dans le développement de pathologies atopiques.

Figure 15 : Recommandations 2008 de l'AAP
D'après Greer et al., Année 2008

En conclusion :

Il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas modifier de manière drastique leurs habitudes et de restreindre leurs prises médicamenteuses, notamment :

- Pas de régime restrictif conseillé, même pour les aliments réputés allergisants (poissons, œufs, arachide...)
- Supplémentation en acide folique uniquement le 1^{er} trimestre
- Eviter au maximum l'utilisation d'antibiotiques
- Eviter le tabac
- Tenir compte du sur-risque d'allergie en cas d'accouchement par césarienne

Pour les femmes souhaitant allaiter, le régime alimentaire ne doit pas être modifié :

- Allaitement conseillé pendant 4 à 6 mois de manière exclusive pour diminuer les risques d'allergie, notamment en cas d'allergie familiale
- Pas de régime restrictif pendant l'allaitement, même pour les aliments réputés allergisants (poissons, œufs, arachide...)

Si les femmes ne souhaitent pas allaiter, elles devront être attentives au type de lait infantile qu'elles choisissent :

- Hypoallergénique (HA) en prévention s'il existe un risque élevé d'allergie
- A base d'hydrolysats de protéines si l'enfant est déjà sensibilisé au lait de vache
- Eviter les laits à base de soja

4) La théorie hygiéniste et ses implications

A. Définition

Les bases de la théorie hygiéniste ont été posées en 1989 par David Strachan lors d'une étude portant sur 17 414 enfants anglais nés en 1958 et suivis jusqu'à l'âge de 23 ans⁸⁸. Les résultats de cette étude démontrent une relation très forte entre le développement de rhinite allergique et la place de l'enfant au sein de la fratrie : le dernier né aurait moins de risque de développer des symptômes atopiques que l'aîné. Strachan explique ce phénomène par le potentiel « infectiogène » des frères et sœurs plus âgés. Les cadets, soumis à des contacts non hygiéniques fréquents avec leurs frères et sœurs plus âgés sont donc plus susceptibles que les aînés de développer des infections. Le postulat de Strachan est que ces infections contractées tôt dans l'enfance seraient protectrices vis-à-vis du risque de développement d'allergies. Depuis les dernières décennies, la taille moyenne des familles a diminué et les standards d'hygiène au sein de la maison ont augmenté, réduisant ainsi l'opportunité d'infections chez les jeunes dans la famille. Ce manque d'infections serait responsable, selon Strachan, de l'expansion des pathologies allergiques.

A la naissance, le système immunitaire est en effet orienté vers une réponse de type TH2. Face à une infection microbienne, la réponse se déplace vers une réponse de type TH1. Ce déplacement parfois nommé déviation immunitaire s'étend également aux allergènes inhalés. En l'absence d'infections répétées avec des pathogènes communs, due à un environnement trop propre, le système immunitaire maintient une réponse de type TH2, stimulant la production d'IgE et d'éosinophiles via les cytokines IL-4 et IL-5⁹.

Des scores d'hygiène élevés semblent également associés à des sifflements (type asthme) et de l'eczéma chez les enfants entre 30 et 42 mois⁸⁹. Ces résultats ne sont pas affectés par une augmentation de l'utilisation de produits ménagers, suggérant que les phénomènes allergiques sont dûs au score d'hygiène plutôt qu'à l'utilisation fréquente de produits chimiques. Les enfants chez qui le lavage des mains et du visage ainsi que le nombre de bains et douches sont très fréquents développent plus de symptômes

asthmatiques et d'eczéma que les enfants ayant un niveau d'hygiène moins élevé. Ceci peut s'expliquer par de moindres contacts avec des agents infectieux, ce qui rejoint la théorie hygiéniste.

Les bases de la théorie hygiéniste sont donc posées : un environnement trop propre ou l'utilisation intempestive d'antibiotiques seraient susceptibles d'augmenter le risque de développement d'allergies, et ce par un manque d'infections dans l'enfance.

Ceci explique l'augmentation franche et soudaine des phénomènes allergiques dans les pays en voie de développement. Cependant, le développement économique d'un Etat est complexe : l'augmentation des scores d'hygiène ne peut pas expliquer à elle-seule la croissance des allergies. Il est important de mentionner que de nombreux polluants environnementaux (comme les particules issues du diesel) sont des cofacteurs majeurs dans le déclenchement de crises d'asthme. Leur taux étant en hausse dans les pays en voie de développement, ils peuvent également faire partie des facteurs responsables de l'augmentation des allergies.

B. Remises en cause

Bien que la théorie hygiéniste ait depuis fait l'objet de nombreuses études, les conclusions ne vont pas toujours dans le même sens. En effet, il est prouvé que les enfants ayant eu des bronchiolites dues au virus respiratoire syncytial (VRS) sont plus sujets au développement de l'asthme².

Le plus grand argument contre la théorie hygiéniste est la forte corrélation négative entre l'infestation par les helminthes et le développement des allergies. Les helminthiases (ankylostomes, schistosomes...) sont en effet de puissants moteurs de réponses TH2 : une infection parasitaire est combattue par les mêmes systèmes immunitaires que ceux concourant au développement des allergies, il paraît donc paradoxal qu'une infection parasitaire protège du développement ultérieur d'allergies. Les études réalisées sur les helminthes amènent à des résultats contradictoires selon la chronicité de l'infection. En effet une infection chronique stimule la différenciation des lymphocytes T-reg, ce qui diminue les risques potentiels d'allergies, alors qu'une infection aiguë stimule la

différenciation des lymphocytes vers un phénotype TH2, augmentant les phénomènes atopiques⁹⁰. Cela étant, les infections parasitaires ont un potentiel anti-inflammatoire, de par les cytokines qu'elles produisent (IL-10 et TGF- β régulant à la baisse les réponses TH1 et TH2) et sont actuellement étudiées en tant que thérapeutiques. Une infestation par *Trichuris suis* semble être un traitement efficace et sûr dans les désordres immunologiques, par un potentiel anti-inflammatoire. De même, une infestation dermatologique par *Necator americanus* sur des modèles animaux d'allergie et d'asthme semble bénéfique et est actuellement à l'étude chez l'homme.

La théorie hygiéniste est intéressante, mais le terme « hygiène » est un peu trop restrictif : il ne faut pas faire d'amalgame entre hygiène et infections. Certes les niveaux d'hygiène augmentent en même temps que les allergies, mais d'autres facteurs ont eu une forte croissance durant les dernières décennies⁹¹, comme :

- La pollution (particules diesel)
- L'air intérieur : le temps passé à l'intérieur augmente considérablement, alors que cet air est de plus en plus riche en micro-organismes (acariens, champignons, spores...)
- L'obésité : un indice de masse corporelle (IMC) élevé expose à un risque d'asthme élevé
- Le régime alimentaire : la vitamine E permet de diminuer les réponses à IgE, et se trouve en grande quantité dans les légumes, or la consommation de légumes ne cesse de diminuer
- L'utilisation d'antibiotiques altérant les bactéries commensales
- L'âge des mères
- Le tabac

A l'inverse, certains pathogènes ont presque disparu depuis quelques décennies, comme les mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis* responsable de la tuberculose). Ces

organismes déclenchent la plupart du temps des réponses de type TH1 et agissent comme des adjuvants dans la régulation du système immunitaire⁹¹.

L'hypothèse hygiéniste concerne l'environnement microbien global, incluant de ce fait :

- La taille de la famille
- Le niveau d'hygiène
- Les infections bactériennes et virales dans l'enfance
- L'utilisation d'antibiotiques
- La flore bactérienne intestinale

Une méta-analyse⁹² souligne que le terme « théorie hygiéniste » a sans doute aujourd'hui perdu de son utilité. Plusieurs de ces promoteurs ont suggéré de renommer cette théorie en

- « Hypothèse de privation microbienne »⁹², pour laquelle la colonisation bactérienne du tube digestif par de « bonnes bactéries » permettrait de diminuer le risque d'allergie,
- « Hypothèse de la contre-régulation »², mettant en avant le fait que tous les types d'infection pourraient protéger du développement de pathologies allergiques en induisant la production de cytokines régulant à la baisse les réponses TH1 et TH2, comme l'IL-10 et le TGF- β ,
- « Hypothèse des vieux amis »⁹³, mettant l'accent sur la disparition de certains pathogènes tels que les mycobactéries.

En conclusion, éviter d'utiliser le terme « hygiène » pourrait aider à recentrer les recherches pour déterminer l'impact réel des micro-organismes sur les pathologies allergiques, sans pour autant instaurer une diminution des bonnes pratiques d'hygiène. La théorie hygiéniste doit être étudiée dans son ensemble, avec toutes les subtilités qu'elle implique.

C. Implications de la théorie hygiéniste

I. Infections et utilisation d'antibiotiques pendant la jeune enfance

La théorie hygiéniste est fréquemment citée comme une explication à l'augmentation des pathologies allergiques. Les interprétations initiales suggèrent qu'une diminution de l'exposition aux bactéries et aux virus peut retarder le développement du système immunitaire et promouvoir les réponses allergiques. Une compréhension plus précise est que la flore commensale, particulièrement la flore gastro-intestinale, est importante pour le développement d'un système immunitaire sain avec une bonne résistance à la sensibilisation allergique. L'exposition aux antibiotiques très tôt dans la vie peut donc augmenter le risque de pathologies atopiques en altérant l'exposition microbienne : il semble qu'une prise d'antibiotiques avant six mois soit associée à de l'asthme et/ou des allergies à six ans, particulièrement chez les enfants à faible risque atopique⁹⁴.

Cette relation entre antibiotique et développement d'allergie ne paraît pas dépendante de la dose d'antibiotique prise. En effet une méta-analyse publiée en 2006 s'est intéressée à la question d'une relation dose-dépendante⁹⁵. Elle amène à la conclusion qu'une exposition, à au moins une prise d'antibiotique pendant la première année de vie, apparaît comme un facteur de risque pour le développement de l'asthme. A l'inverse, une autre étude démontre que des enfants ayant reçu plus de quatre fois des antibiotiques ont 1.5 fois plus de risques de développer de l'asthme que les enfants n'en ayant pas reçu⁹⁶.

Pour les enfants allaités, il est important de prendre en compte la prise possible d'antibiotiques par la mère. Une étude portant sur 2764 familles aux Pays-Bas a étudié la prise d'antibiotiques par des enfants jusqu'à l'âge de deux ans, que ce soit ceux pris par la mère allaitante ou directement par l'enfant⁹⁷. Il apparaît que le risque de sifflements récurrents et prolongés (type asthme) est plus élevé chez les enfants directement exposés aux antibiotiques. Ceux pris pendant l'allaitement sont associés à des sifflements mais non prolongés. Dans cette étude, aucune relation n'est mise en avant entre antibiotiques et eczéma.

L'usage précoce des antibiotiques est donc une hypothèse permettant d'expliquer l'augmentation du développement des allergies.

Cela étant, les antibiotiques sont utilisés suite à une infection : les infections précoces peuvent jouer un rôle important dans le développement des allergies, mais il est complexe de déterminer les relations entre ces trois variables.

Lors d'une étude conduite en 2010 sur 3306 enfants pendant la première année de vie, les chercheurs ont tenté de « démêler » le rôle des infections et de l'usage des antibiotiques dans le développement des allergies⁹⁸.

Pendant la première année :

- 43% des enfants ont été exposés à des antibiotiques
- 32% des enfants ont eu au moins une infection ORL (pneumonie, bronchite, otite)

Il apparaît délicat de considérer les effets individuels des antibiotiques et des infections.

La Figure 16 montre qu'après ajustement des paramètres selon les infections respiratoires basses, seule l'association avec l'asthme reste significative.

	Prise en compte de tous les paramètres	Après ajustement concernant les infections respiratoires
Manifestations allergiques présentant une association significative avec l'utilisation d'antibiotiques	Asthme Allergie alimentaire Eczéma	Asthme

Figure 16 : Manifestations allergiques observées chez les enfants pendant la première année
D'après Mai, X.-M., Kull, I., Wickman, M. & Bergström, Année 2010

L'étude indique que l'association entre usage précoce d'antibiotiques et développement de pathologies allergiques peut en partie être expliquée par les infections respiratoires pendant la première année. Même s'ils ne sont pas forcément la cause du

développement des allergies, les antibiotiques doivent être prescrits aux enfants de manière limitée pour éviter les problèmes de résistance.

De plus, la colonisation des voies aériennes supérieures par certains micro-organismes semble augmenter le risque d'asthme ou de symptômes allergiques type asthme. Les nouveau-nés dont l'hypopharynx est colonisé par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ou une combinaison de ces organismes ont un risque élevé de sifflement récurrents ou d'asthme tôt dans leur vie⁹⁹.

Les études précédentes ne prennent pas nécessairement en compte le type d'antibiotique utilisé, or ceci peut avoir une grande importance, particulièrement selon le mode de vie des enfants.

La flore intestinale des enfants vivants en milieu plus ou moins rural est composée de bactéries anaérobies en proportion plus importante que chez ceux vivant en milieu urbain, comme les *Lactobacilles* et les *Bifidobactéries* et d'une proportion plus faible de *Clostridium difficile*. Les antibiotiques ont d'autant plus d'effet sur les enfants vivant en milieu rural car certains sont particulièrement actifs sur les *Lactobacilles* et les *Bifidobactéries*. Tous les antibiotiques ont un effet sur les bactéries anaérobies, mais les céphalosporines à large spectre amènent à une suppression très importante des *Lactobacilles* et *Bifidobactéries*, ce qui promeut la croissance de *Clostridium difficile* (les colites pseudo-membraneuses à *Clostridium difficile* représentent un effet indésirable bien connu après utilisation de céphalosporines de 3^{ème} génération)⁹⁶.

Les enfants ne sont de plus pas tous égaux devant l'association antibiotique-développement d'allergie. En effet la maturation post-natale de l'immunité TH1 est plus rapide chez les enfants à faible risque atopique que chez ceux à haut risque (risque génétique, évalué selon l'histoire familiale des allergies). Les enfants à faible risque sont potentiellement plus sensibles aux effets des antibiotiques sur la flore microbienne que ceux à haut-risque, pour qui des changements ont déjà eu lieu¹⁰⁰.

Concernant les infections bactériennes, le lien n'est pas clair entre l'usage d'antibiotique et le développement d'allergie dans l'enfance car il est biaisé par le propre impact des infections seules.

La relation entre sensibilisation atopique et infections virales semble donc plus simple à étudier, dans le sens où aucune prise d'antibiotique n'est nécessaire : les résultats devraient être plus faciles à interpréter.

Beaucoup d'enfants sont infectés par le virus respiratoire syncytial (VRS) avant deux ans. La plupart développent des symptômes bronchiques des voies aériennes basses, dont 1 à 2% sont admis à l'hôpital pour bronchiolite.

Il apparaît une relation très forte entre bronchiolite sévère à VRS pendant la première année et asthme, allergie et sensibilité allergique à l'adolescence¹⁰¹.

Le mécanisme est cependant mal connu, deux hypothèses sont mises en avant :

- Le VRS favorise les réactions de type TH2, via une surexpression d'IL-4
- Il existe un « manque » génétique associé à un retard de maturation des TH1, ce qui pourrait souligner une susceptibilité aux allergies et au développement d'une infection sévère au VRS, sans qu'il existe de lien de cause à effet entre les deux pathologies

Une étude s'est intéressée à la relation entre infection à VRS et développement d'allergie chez 285 enfants à haut risque atopique, depuis leur naissance et jusqu'à trois ans¹⁰². Les enfants à haut risque atopiques sont ceux dont les deux parents sont eux-mêmes allergiques. Il semble exister deux principaux mécanismes pour le développement de sifflements récurrents dans la petite enfance :

- Les enfants souffrant d'infections à VRS de manière répétitive peuvent développer des sifflements récurrents à cause d'un dommage des poumons et/ou d'un remodelage des voies aériennes,

- Les enfants nés avec une réponse antivirale « pauvre » et/ou une hyperréactivité bronchique sont plus enclins aux maladies sévères à répétition, et ces mêmes « défauts » peuvent augmenter le risque de sifflements récurrents ou d'asthme.

Ainsi les infections virales pendant l'enfance n'offrent pas une conclusion plus aisée que les infections bactériennes : certes un lien semble exister entre infection par le VRS et développement d'allergie, mais ce lien n'est pas causal. Une certaine susceptibilité aux allergies et aux infections des voies aériennes basses est présente génétiquement chez certains enfants.

Le rôle des infections dans la jeune enfance est donc controversé, et une infection, au sens large du terme, ne protège pas nécessairement du développement ultérieur d'allergie. Les allergies peuvent être prévenues par des infections appropriées qui vont stimuler le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT : gut associated lymphoid tissue). Le GALT est composé de plusieurs types de tissus lymphoïdes regroupant de nombreuses cellules immunitaires tels que les lymphocytes B et T. Il participe ainsi à la défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Il représente un site majeur où la tolérance contre les allergènes et particulièrement les antigènes, est induite par la stimulation de réseaux anti-inflammatoire, incluant les T-reg¹⁰³.

II. Vaccinations

De nombreuses études ont été réalisées pour connaître l'influence de la vaccination sur le développement ultérieur d'allergies. Bien qu'elles amènent à des résultats souvent contradictoires, la plupart s'accordent à dire que le bénéfice apporté par la vaccination, tant d'un point de vue santé publique que pour la santé d'un individu seul, est largement supérieur au risque de voir développer une allergie à cause de cette même vaccination.

Une étude a suivi 11 531 enfants recevant quatre doses de DTP. Il apparaît que retarder la 1^{ère} dose à plus de deux mois plutôt qu'à deux mois (comme recommandé) est associé à une diminution du risque d'asthme de 50%. Cette diminution va jusqu'à 60% si les trois doses sont retardées¹⁰⁴.

Une méta-analyse concernant les vaccinations du BCG et de la coqueluche a été réalisée en 2007 sur un total de 227 570 sujets¹⁰⁵. La vaccination contre la coqueluche est supposée provoquer des allergies alors que le BCG est supposé être protecteur. En effet une autre méta-analyse de 2010 portant sur le lien entre asthme et BCG a mis en avant que l'exposition au BCG tôt dans l'enfance peut influencer la maturation du système immunitaire et prévenir le développement de l'asthme, car le BCG est un puissant inducteur de réponses immunitaires de type TH1¹⁰⁶.

L'étude publiée en 2007 n'a mis en lumière aucune association entre vaccinations et développement d'asthme ou d'allergies.

De même, une étude danoise réalisée auprès de 871 234 enfants ne montre pas de relation entre vaccination ROR (rougeole, oreillons, rubéole) et asthme, voire même une légère tendance à diminuer le risque d'asthme chez les enfants vaccinés avec le ROR ou atteints de rougeole (relation inverse entre asthme et IgE spécifiques de la rougeole)¹⁰⁷.

La vaccination ne semble donc pas influencer le développement d'allergies, que cela soit dans le sens d'une diminution ou d'une augmentation. Elle doit être conseillée à tous les enfants, qu'ils soient ou non à haut risque allergique.

III. Flore intestinale

Des études épidémiologiques récentes suggèrent que la composition de la flore intestinale doit faire l'objet d'un intérêt particulier, car elle fournit une source majeure et précoce de stimulation immunitaire, ce qui apparaît comme un pré-requis pour le développement d'une tolérance envers les allergènes.

La fonction probablement la plus importante de la flore intestinale est appelée résistance à la colonisation. En entrant en compétition non seulement avec les nutriments et les sites d'adhésion mais aussi en produisant des substances antibactériennes, la flore indigène rend la colonisation compliquée pour d'autres bactéries potentiellement pathogènes¹⁰⁸.

D'autres fonctions importantes sont la fermentation des résidus non digestibles de l'alimentation, la production de vitamine K et l'absorption de certains nutriments. De plus, le GALT est l'organe de l'immunité le plus grand, exposé à des quantités très importantes d'antigènes bactériens et alimentaires, ce qui lui confère un rôle majeur dans le développement de la tolérance immunitaire.

Au cours d'une méta-analyse, 14 des 17 études passées en revue mettent en avant une relation entre la composition de la flore intestinale et la sensibilisation allergique¹⁰⁸.

Parmi les bactéries, trois groupes se distinguent :

- Les *lactobacilles*, ayant des effets différents selon les souches. La plupart semble favoriser les réponses de type TH1, certaines favorisent les réponses de type TH2 et d'autres permettent de réguler à la baisse les deux types de réponses en potentialisant les T-reg.
- Les *bifidobactéries* semblent posséder des propriétés équivalentes aux lactobacilles.
- Le groupe constitué d'*enterobactéries*, *staphylocoques* et *clostridium* est quant à lui potentiellement associé à des allergies.

Outre la composition de la flore intestinale, cette analyse démontre que les six premiers mois de vie correspondent à une fenêtre au cours de laquelle le système immunitaire s'éduque en partie grâce au microbiote. Pendant cette période, la maturation n'est pas encore complète et il se construit une tolérance envers l'alimentation et les antigènes microbiens. La flore initiale est déterminante par rapport à la composition plus tard dans la vie.

Il existe d'ailleurs des différences entre les flores des nouveau-nés¹⁰⁰, comme le montre la Figure 17. Ces divergences précèdent le développement de l'atopie : la flore est susceptible de créer des phénomènes allergiques, ce ne sont pas les phénomènes allergiques qui modifient la flore. Lors de l'étude résumée dans la Figure 17, les flores des nouveau-nés ont été observées, puis les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de trois ans. Il

apparaît *a posteriori* que les enfants atopiques et non atopiques avaient une flore intestinale différente à l'âge de trois semaines.

	Bactéries présentes en plus grande proportion	Bactéries présentes en proportion intermédiaire	Bactéries présentes en plus faible proportion
Non atopiques	Bifidobactéries	Lactobacilles Enterobactéries	Clostridia
Atopiques	Clostridia	Lactobacilles Enterobactéries	Bifidobactéries

Figure 17: Bactéries présentes au niveau de la flore intestinale d'enfants âgés de 3 semaines
D'après Kalliomäki, M. et al, Année 2001

Au sein d'un même genre, les souches peuvent être différentes : les enfants présentant une dermatite atopique sont souvent colonisés par *Bifidobacterium adolescentis* (présent en général chez les adultes) alors que les enfants non atopiques sont colonisés par *B. infantis*, *B. longum* et *B. bifidum*¹⁰⁹. La composition du microbiote est importante, tant par le type de souches présent que par sa diversité.

Le transfert d'un microbiote complexe des parents vers les enfants peut aider à construire une résistance contre la colonisation par des bactéries pathogènes. La flore buccale est également importante pour le développement du système immunitaire. L'exposition de l'enfant à la salive parentale peut accélérer le développement d'une microflore orale et/ou pharyngée complexe qui, similairement à la flore intestinale, peut affecter de manière bénéfique la sensibilisation aux antigènes par les tissus lymphoïdes proches. La flore buccale est aussi en partie avalée et vient compléter la flore intestinale et donc le contact avec le GALT, favorisant ainsi la tolérance du système immunitaire.

Une étude publiée en 2013 s'est intéressée à une pratique commune : sucer la tétine de son enfant avant de la lui donner. Curieusement, le fait de sucer la sucette de son enfant avant de la lui mettre dans la bouche est associé à une protection contre l'asthme et

l'eczéma¹¹⁰. Il est possible que l'effet observé soit dû au transfert de bactéries orales depuis les parents vers les enfants, via la sucette.

De plus, l'étude montre une forte corrélation entre l'accouchement par voie basse et la diminution du risque d'eczéma. La prévalence de la dermatite atopique est en effet 2.5 fois plus faible à 18 mois si l'enfant est né par voie basse et que ses parents ont pris pour habitude de mettre la sucette à la bouche avant de la lui donner par rapport à un enfant né par césarienne et dont les parents ne mettent pas la sucette à leur propre bouche (les risques de développement d'allergie étant respectivement de 20 et 54% dans cette étude).

En dehors de l'absence de colonisation par les bactéries commensales, l'accouchement par césarienne se produit dans un environnement plus ou moins stérile, et les mères restent plus longtemps dans l'environnement hospitalier qu'après un accouchement par voie basse. Ce laps de temps supplémentaire est susceptible de conditionner les futures habitudes d'hygiène lors du retour à la maison.

Cependant, le transfert de salive peut favoriser le transfert de bactéries cariogènes, mais au vu des études publiées jusqu'à aujourd'hui, il ne semble pas y avoir d'impact sur le développement des caries chez l'enfant.

La flore intestinale est donc un facteur très important dans la mise en place précoce et future du système immunitaire. De nombreuses études cherchent à savoir si ce microbiote acquis de manière précoce peut être modifié par la suite, grâce à des prébiotiques et probiotiques.

IV. Pré et probiotiques

Les bactéries non pathogènes provoquant des effets bénéfiques sur la santé lorsqu'elles sont ingérées sont appelées probiotiques. Ces « bonnes » bactéries sont le plus souvent des *lactobacilles* ou des *bifidobactéries*. Les prébiotiques sont représentés par des suppléments alimentaires non digestibles qui stimulent la croissance et/ou l'activité des probiotiques.

Il existe de plus en plus de preuves que les probiotiques pris par voie orale sont capables de réguler le système immunitaire dans le tractus digestif mais aussi à l'extérieur, incluant la muqueuse respiratoire par exemple. Des essais cliniques ont indiqué que la supplémentation orale des mères avec des souches comme *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Lactobacillus fermentum* pendant les périodes pré et post-natales précoces peut être efficace dans le traitement et la prévention des manifestations allergiques précoces chez l'enfant¹¹¹.

L'administration péri-natale de *Lactobacillus rhamnosus GG* réduit par exemple l'incidence de l'eczéma atopique chez les enfants à haut risque atopique pendant les deux premières années de vie. Un suivi des enfants à quatre ans par des tests de positivité cutanés (Prick-test) montre que l'effet préventif des lactobacilles sur l'eczéma atopique perdure au-delà de la petite enfance¹¹².

De plus, il existe des modèles animaux pour lesquels une administration orale de certains lactobacilles peut moduler les réponses allergiques dans l'arbre respiratoire. Une étude démontrant l'amélioration de l'inflammation allergique des voies aériennes de souris à la suite d'un traitement néonatal par *lactobacillus casei* souligne l'intérêt des lactobacilles dans l'asthme.

Même si le mécanisme exact de l'action anti-allergique reste obscur, plusieurs composants potentiels de cette réponse ont été mis au jour. Une capacité à induire les T-reg, classe de lymphocytes atténuant aussi bien les réponses de type TH1 que TH2, pourrait être l'un des éléments critiques de l'action anti-inflammatoire de nombreux probiotiques.

La Figure 18 expose un mécanisme possible. Les bactéries présentes dans l'intestin sont prélevées par les cellules dendritiques tissulaires (CDT) et rencontrent directement le GALT. Une combinaison de signaux provenant de la bactérie elle-même (molécules de surface) provoque un changement du phénotype de la CDT pouvant conduire à deux transductions de signal différentes :

- Réponse à un pathogène : l'IL-12 promeut les cellules TH1 et l'activation de la production d'IFN γ par les cellules NK
- Réponse à un allergène : les cytokines régulatrices comme l'IL-10 et le TGF- β favorise l'expansion des lymphocytes T-reg et diminuent les TH2. Les cellules activées dans le GALT et les ganglions lymphatiques mésentériques migrent vers la muqueuse respiratoire où elles favorisent des réponses protectrices et anti-inflammatoires.

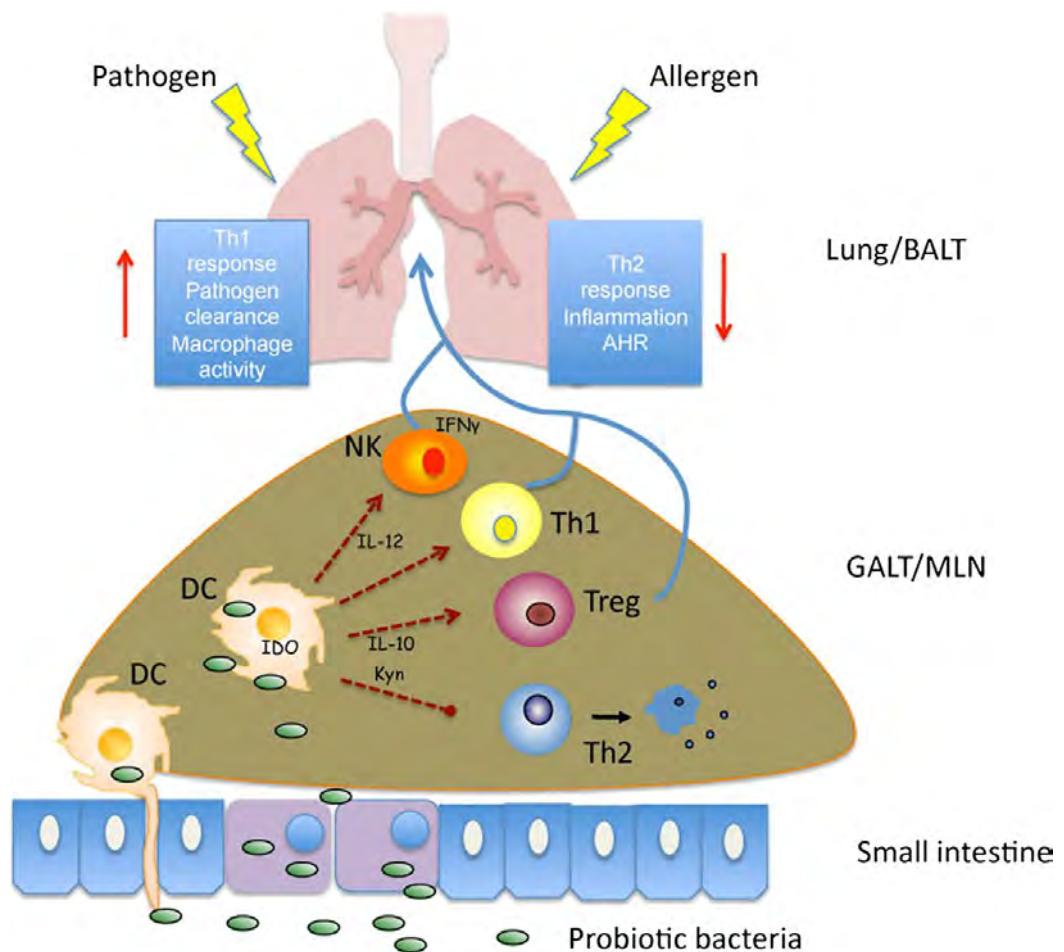


Figure 18 : Activité des probiotiques sur l'axe intestin-poumon
 D'après Paul Forsythe, « Probiotics and Lung disease », Chest, Juillet 2010

Une autre étude a également observé que l'atténuation de la réponse allergique chez des souris, à la suite d'un traitement oral par *Lactobacillus reuteri*, est associée à une augmentation importante du taux de lymphocytes T-reg dans la rate et les ganglions médiastinaux¹¹¹.

La souche *Lactobacillus rhamnosus GG* a aussi été montrée comme réduisant les réponses allergiques respiratoires chez les souris, avec une augmentation conséquente des cellules T-reg mais uniquement lorsque la bactérie est administrée pendant la période néonatale.

Le mécanisme de régulation de l'immunité *via* les probiotiques est donc fortement corrélé à la stimulation des lymphocytes T-reg, véritables contrôleurs des réponses immunitaires.

Concernant la phase d'introduction optimale des probiotiques, la période post-natale précoce est cruciale pour le développement de la flore microbienne mais il est clair que certains types de Lactobacilles peuvent avoir des effets immunorégulateurs et antiallergiques puissants lorsqu'ils sont administrés à des souris adultes.

Lyons et al. ont démontré qu'une souche particulière de *bifidobactéries* induit les T-reg uniquement lorsqu'elle est donnée à des souris en période périnatale, alors qu'une autre souche peut induire les T-reg à la fois chez les souris adultes et très jeunes¹¹³.

Dans leur expérience, les souches *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium breve* ont été administrées à des souris BALB après sensibilisation à l'ovalbumine (OVA) comme le montre la Figure 19. Certains paramètres reflétant l'inflammation ont été mesurés suite à une administration d'OVA intra-nasale ou orale.

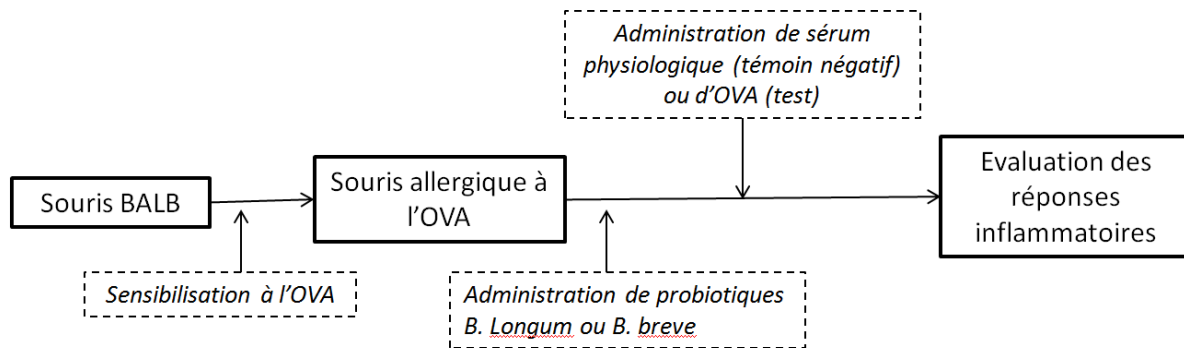


Figure 19 : Protocole réalisé pour évaluer l'effet anti-inflammatoire des probiotiques
D'après Lyons et al., Année 2010

L'administration de *B. Longum* provoque :

- Une augmentation des T-reg chez l'enfant et l'adulte
- Une réduction de l'expression des TLR sur la plaque de Peyer
- Un blocage de l'inflammation des voies aériennes et de l'induction des IgE

L'administration de *B. Breve* provoque une expansion des T-reg uniquement chez l'enfant.

Ceci montre qu'une souche plutôt qu'une autre peut avoir des effets très importants. Il est cependant nécessaire d'examiner en profondeur les mécanismes provoquant ce phénomène, notamment l'interaction spécifique ligand-récepteur médiant l'activité des probiotiques¹¹³.

Comme cela a été précisé précédemment, l'intervention des probiotiques est intéressante pendant les premiers temps de la colonisation intestinale, moment crucial pour la maturation et la balance du système immunitaire. Certaines marques de laits infantiles ont d'ailleurs choisi de développer des laits enrichis en probiotiques : Novalac César®, Guigoz expert®, Nestlé Nidal®. Ces laits infantiles sont positionnés comme hypoallergéniques, mais le Novalac César® ajoute une indication : il est conseillé aux femmes ayant accouché par césarienne, car il est enrichi en *Bifidobacterium lactis* et *Lactobacillus rhamnosus*, probiotiques reconnus pour diminuer le risque de sensibilisation allergique.

En conclusion, la flore intestinale bactérienne est un point-clé dans le développement des réponses immunitaires futures, notamment dans les phénomènes allergiques. Cette flore doit être construite préférentiellement avec certaines souches et doit être la plus complexe possible. L'héritage de la flore des parents peut se faire lors de l'accouchement ou plus tard lors d'échanges entre la salive des parents et des enfants (*via* les tétines et sucettes par exemple).

L'usage des probiotiques semble intéressant pour moduler cette flore, mais les souches potentiellement intéressantes sont différentes selon la maturité immunologique de l'hôte. Le mécanisme par lequel les probiotiques peuvent moduler la flore, même chez des adultes, semble fortement corrélé à l'induction de lymphocytes T-reg, régulant à la baisse les réponses de type TH1 et TH2.

V. Contexte familial

Base de la théorie hygiéniste, Strachan considère qu'avoir des frères et sœurs plus âgés permet de limiter le risque de développement d'allergies⁸⁸. Depuis 1989, de nombreuses études ont été réalisées sur le sujet.

En 2006, Kinra et al. ont étudié des familles dont les enfants sont nés entre 1900 et 1950 et ont mis en avant une association inverse entre la taille de la fratrie et les pathologies allergiques¹¹⁴. Cet effet semble maximal si l'ordre dans la fratrie est élevé. En d'autres termes, plus la famille est grande, moins les derniers-nés ont de risques de développer des allergies. Cet effet est observé depuis des décennies, son mécanisme semble donc indépendant du temps et pourrait être :

- Issu de la théorie hygiéniste : plus de contact avec des pathogènes → plus d'infections → réponses TH1 favorisées → diminution du risque d'allergies
- Une perturbation de la programmation du système immunitaire *in utero* : des changements intra-utérins sont susceptibles de modifier la balance TH1/TH2 future. Une relation inverse est retrouvée entre le nombre de grossesse et le taux d'IgE dans le sang du cordon¹¹⁵

D'autres essais cliniques retrouvent une importance de l'ordre mais pas de la taille de la fratrie pour toutes les pathologies allergiques sauf l'eczéma, pour lequel les deux sont corrélés au risque atopique¹¹⁶. Les mécanismes soulignés sont les mêmes que ceux exposés par Kinra et al : théorie hygiéniste et/ou théorie de la programmation *in utero*.

L'asthme semble également inversement lié au nombre d'enfants dans la fratrie, particulièrement si la fratrie comporte au moins quatre enfants, mais ne paraît pas lié à l'ordre dans la fratrie. Ceci remet en cause la théorie hygiéniste mais également la théorie de la programmation pendant la grossesse. Les auteurs suggèrent que ces résultats sont probablement biaisés par des paramètres n'ayant pas été pris en compte, comme l'IMC, le statut socio-économique, le tabagisme et l'histoire familiale d'atopie.

Si le mécanisme impliqué dans ce phénomène est celui de la théorie hygiéniste, alors les enfants uniques placés tôt dans une garderie devraient bénéficier de la même protection que les enfants vivant dans une grande fratrie.

Cependant, aller à la crèche très tôt est associé à une augmentation des symptômes respiratoires jusqu'à quatre ans, à une légère diminution de ces mêmes symptômes entre quatre et huit ans mais ne protège pas contre les symptômes de l'asthme, d'hyperréactivité bronchique ou de sensibilisation allergique à l'âge de huit ans¹¹⁷. La crèche est associée à une augmentation des symptômes respiratoires jusqu'à quatre ans, et seulement chez les enfants uniques, à une diminution des symptômes entre quatre et huit ans. Les enfants ayant des frères et sœurs plus âgés et étant placés très tôt en crèche sont ceux ayant le plus de risque de développer des symptômes respiratoires¹¹⁸.

Certes, la crèche expose à un nombre d'infections plus important chez les enfants, mais ces infections ne semblent pas bénéfiques sur le développement ultérieur d'allergies. La théorie hygiéniste semble donc remise en cause face à la théorie de programmation *in utero*.

Les derniers-nés auraient moins de risque de développer des allergies grâce à un système immunitaire moins enclin aux réponses de type TH2, indépendamment des infections contractées pendant leur enfance.

En dehors de tout contexte infectieux, il semblerait que des évènements stressants soient susceptibles de causer ou d'exacerber des allergies. Le stress peut par exemple déclencher des crises chez des personnes atteintes de dermatite atopique. Chez les enfants, des évènements potentiellement stressants pourraient donc déclencher des allergies.

Le divorce ou la séparation des parents est par exemple associé à une augmentation du taux de VIP (vaso-intestinal peptide) dans le sang des enfants ainsi qu'à une sécrétion de cytokines orientées vers une réponse de type TH2¹¹⁹.

De même, la perte d'emploi d'un membre de la famille est associée à une diminution des taux d'IFN- γ , mais ce sans relation avec des marqueurs de stress¹¹⁹.

Les mécanismes par lesquels des évènements marquants sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques sont donc bien réels, même s'ils sont peu connus.

VI. Exposition à la ferme ou aux animaux

Les enfants vivant dans des fermes, ou selon un mode de vie anthroposophique sont moins sujets aux allergies que les autres enfants. La philosophie anthroposophique est un courant de pensée répandu par Rudolf Steiner au début du XX^{ème} siècle. Il s'agit selon lui d'une « science de l'esprit » qui, au-delà des considérations philosophiques qui la caractérisent, prône un mode de vie où l'agriculture n'utilise pas de pesticides (agriculture biodynamique) et où la médecine s'appuie sur la phytothérapie et l'homéopathie en premier lieu, sans pour autant dénigrer la médecine traditionnelle. Concernant les allergies, le mode de vie anthroposophique implique des légumes sans pesticides, probablement plus souvent colonisés par des micro-organismes, un recours moindre aux antibiotiques, antipyrétiques et aux vaccinations, impliquant de ce fait une plus grande opportunité d'infections diverses.

A priori, tout changement dans les habitudes de vie pourrait provoquer une augmentation du développement des allergies : c'est notamment le cas dans les pays s'industrialisant, pour lesquels est observée une franche augmentation des allergies lors du passage à une société plus industrialisée.

Les études réalisées sur les ex Allemagne de l'Est et de l'Ouest sont très intéressantes pour visualiser ce phénomène. Juste après la chute du mur, la prévalence des allergies était nettement moindre en Allemagne de l'Est qu'en Allemagne de l'Ouest. Cependant quelques années plus tard, cette même prévalence a fortement augmenté : l'Allemagne de l'Est aurait perdu des facteurs « protecteurs » après industrialisation, tels que la survenue de rhumes ou le recours fréquent aux crèches¹⁰³.

De même en Suède, un mode de vie anthroposophique concernant quelques groupes de personnes confèrerait moins d'allergies qu'un mode de vie plus traditionnel.

Il est cependant difficile d'établir quel est le facteur protecteur, d'autant plus que les antibiotiques sont connus pour augmenter le risque d'allergie. Plusieurs études ont été réalisées, desquelles ressortent des facteurs à priori protecteurs résumés dans la Figure 20.

Modèle	Population à faible risque allergique	Population à haut risque allergique	Facteurs protecteurs proposés
Régional	Ex Allemagne de l'Est	Ex Allemagne de l'Ouest	Recours aux crèches
Vie à la ferme	Elevage d'animaux	Pas de vie à la ferme	Lait non pasteurisé, endotoxines présentes dans la poussière
Mode de vie anthroposophique	Oui	Non	Infections, flore microbienne intacte, lait non pasteurisé, limitation de l'utilisation des antipyrétiques et antibiotiques

Figure 20: Identification de facteurs protecteurs potentiels
D'après Hammelman et al., clinical and experimental allergy, Décembre 2007

Le mode de vie anthroposophique offre une augmentation de l'exposition aux micro-organismes en général, et plus particulièrement aux infections à transmission oro-fécale et aux TIAC. Ces infections sont en effet facilitées par le lait non pasteurisé et la consommation de légumes sans pesticides. Ce type d'infections pourrait prévenir ou supprimer le développement de réponses allergiques en stimulant le tissu lymphoïde associé aux muqueuses, les plaques de Peyer et les nœuds mésentériques lymphoïdes¹⁰³.

Une observation rétrospective a été réalisée aux Etats-Unis : l'augmentation de la prévalence de rhinite et l'asthme allergique a épargné la population exposée à ces infections, également positive à la sérologie HAV. Or, le récepteur du HAV est également nommé TIM1, récepteur de la classe des PRR jouant un rôle important dans l'immunité innée. L'hépatite A semble protectrice de l'atopie, ainsi ce ne sont pas les infections mais plutôt l'hépatite A en elle-même qui aurait permis d'épargner cette population des phénomènes allergiques, en modulant leurs réponses de type TH2.

Les études sur les modèles animaux confirment que la stimulation immunitaire via l'intestin est très importante, mais on ne sait pas exactement par quel mécanisme¹⁰³.

En 1996, Braun-Fahrländer et al. ont montré pour la première fois que des enfants vivant dans des fermes en Suisse ont moins d'allergies que les autres enfants vivant en ville. Les facteurs protecteurs pourraient provenir de la ferme en soit, ou simplement du lait non pasteurisé qui y est consommé. En effet le lait non pasteurisé est connu pour être riche en bactéries Gram négatif, possédant un LPS, et il est possible qu'une exposition à des bactéries variées pendant la jeune enfance soit bénéfique pour le développement du système immunitaire. Le lait non pasteurisé contient également des *bifidobactéries* et *lactobacilles*, probiotiques reconnus pour être bénéfiques dans l'eczéma atopique.

Cela étant cette étude, comme d'autres, ne confirme pas de relation de cause à effet, des investigations sont encore nécessaires pour identifier les agents protecteurs spécifiques ainsi que les mécanismes impliqués¹²⁰.

De plus, la consommation de lait non pasteurisé n'est pas sans danger, des épidémies de *Cryptosporidium*, *Campylobacter*, *Salmonelles* et *Escherishia Coli* ont toutes été décrites suite à l'ingestion de lait non pasteurisé, pouvant induire des infections généralisées comme des septicémies ou des méningites. Il est donc prématuré de recommander le lait non pasteurisé comme agent potentiellement protecteur des pathologies allergiques¹²¹.

En revanche, il est clair que l'exposition tôt dans l'enfance et pendant longtemps aux écuries induit un fort effet protecteur contre le développement de l'asthme et des rhinites allergiques. La relation est dose-dépendante : plus le corps est exposé à la ferme pendant l'enfance ou durant l'âge adulte, plus le risque de développement d'allergie diminue⁶³. Le mécanisme n'est pas bien connu, mais pourrait impliquer un environnement bactérien riche en endotoxines ou en d'autres composants de la paroi bactérienne, qui peuvent moduler le système immunitaire inné.

Les enfants qui fréquentent la ferme et les écuries sont exposés à des concentrations plus importantes d'endotoxines dans l'air inhalé (depuis les matelas par exemple). La déglutition de ces substances pourrait également être un type d'exposition aux produits bactériens. De même, les enfants qui ne vivent pas à la ferme mais qui ont des contacts réguliers et fréquents avec les animaux de la ferme ont moins d'allergie que ceux n'ayant aucun contact avec la ferme¹²².

Des modèles animaux ont été réalisés afin de déterminer les mécanismes immunitaires résultant d'une exposition à la ferme. Des porcelets ont grandi soit en isolateur soit à la ferme. Il apparaît que l'environnement à la ferme affecte profondément le développement de composants régulateurs du système immunitaire au niveau local et systémique : des IgG dirigées contre des composants de la paroi bactérienne sont présentes au niveau sanguin chez les porcelets élevés à la ferme¹²³. Ces derniers sont donc moins susceptibles de développer des réponses à IgE plus tardives contre ces mêmes composants : le système immunitaire construit sa tolérance. Cela étant, de nombreux facteurs, autres que bactériens, diffèrent entre ferme et isolateur comme la nourriture, les interactions sociales et les contaminations par voie aérienne. Bien que la ferme ait un impact sur le

développement d'allergie, il est difficile de déterminer avec certitude les composés qui exercent cette action.

A l'instar de l'exposition aux animaux de la ferme, l'exposition aux animaux domestiques pourrait avoir un effet protecteur sur les maladies des voies respiratoires pendant la première année de vie, particulièrement sur les otites et les rhinites¹²⁴. Plus le chien vit dehors, dans la « saleté », plus l'effet protecteur semble important sur les infections respiratoires. Le contact avec les animaux pourrait donc aider la maturation du système immunitaire, grâce à la diversité bactérienne qu'ils drainent avec eux, amenant à des réponses immunologiques plus complexes et à une diminution de la durée des infections chez les enfants.

L'exposition aux chiens pendant l'enfance, et spécialement autour de la naissance, semble bénéfique sur le développement de l'eczéma atopique. Cet effet n'est pas expliqué par l'exposition aux endotoxines ou à d'autres composés des parois bactériennes (acide muramique) ou fongiques (ergostérols). En revanche, il existe une relation dose dépendante entre le taux du principal allergène retrouvé chez les chiens (Can f1) et le profil de cytokines produites par l'enfant (IL-5, IL-10 et IL-13)¹²⁵.

L'exposition aux chiens est donc bénéfique sur le développement de l'atopie non pas par l'environnement bactérien qu'elle draine mais par les allergènes propres aux chiens.

Nafsad et al ont réalisé une étude portant sur 2531 enfants, démontrant également que l'exposition aux animaux de compagnie très tôt dans l'enfance réduit le risque d'asthme et de rhinite allergique¹²⁶. De plus, l'exposition à au moins deux animaux (chien et/ou chat) pendant la première année de vie peut diminuer fortement le risque de sensibilisation allergique à six ou sept ans à de multiples aéroallergènes pendant l'enfance, tels que les acariens, les squames animales, l'herbe et les spores d'*Alternaria*¹²⁶.

5) Facteurs indépendants de la théorie hygiéniste

A. Exposition à la fumée de cigarette

Bien connu de nos jours, le tabac est un facteur très important dans le développement de pathologies respiratoires diverses (BPCO, exacerbation de l'asthme...). Chez les adultes présentant une rhinite allergique, il multiplie par 5.05 le risque de développer de l'asthme par rapport à un non fumeur¹²⁷.

Bien que le tabac puisse aggraver une pathologie respiratoire préexistante, il ne semble pas augmenter le risque de sensibilisation allergique chez les enfants lorsque les parents fument en leur présence. En effet le tabagisme passif des enfants paraît augmenter la prévalence de l'asthme non allergique¹²⁸.

Concernant les phénomènes atopiques, seul le tabagisme pendant la grossesse expose les enfants à une augmentation du risque de développer des allergies plus tard.

Il faut néanmoins rappeler que le tabagisme passif des enfants, particulièrement en bas âge, augmente le risque de pathologies respiratoires diverses, dont l'asthme, et même s'il ne s'agit pas d'un phénomène allergique, le tabagisme passif doit être évité.

B. Exposition aux toxiques

La plupart des polluants de l'air ont une action non pas sur les allergies mais sur les pathologies de l'arbre respiratoire.

L'asthme et les rhinites allergiques peuvent donc être aggravés par la pollution atmosphérique, mais ce sans mécanisme allergique. En effet les polluants ont un rôle sur la physiopathologie de l'asthme lui-même, notamment la bronchoconstriction et la réduction du diamètre des voies aériennes.

Les polluants ne sont pas à proprement parler des facteurs favorisant des allergies, en revanche ce sont des facteurs aggravant de pathologies respiratoires en général, ce qui inclut l'asthme et éventuellement les rhinites allergiques¹²⁹.

Certaines études examinent le lien entre l'asthme et la pollution induite par les moteurs diesel (particules fines). Il apparaît que pendant les pics de pollution les admissions hospitalières pour crise d'asthme sont beaucoup plus nombreuses. De plus, un développement d'asthme allergique est observé chez les populations professionnellement exposées aux émissions diesel, et ce alors que les individus sont non-fumeurs et n'ont pas d'antécédents de pathologies respiratoires allergiques¹³⁰. Le mécanisme exact est mal connu, les particules peuvent se déposer au niveau de l'arbre bronchique profond et altérer les fonctions respiratoires, ce qui explique l'effet d'exacerbation de l'asthme mais il ne s'agit pas d'un mécanisme allergique. Il est possible que les particules diesel adsorbent à leur surface des allergènes comme les pollens, leur servant ainsi de véhicule pour pénétrer plus facilement et plus profondément dans les voies respiratoires.

La fréquence de l'asthme dans les pays « propres » du Nord de l'Europe et dans les pays pollués d'Europe de l'Est indique que la pollution de l'air serait plutôt un facteur aggravant qu'un facteur causal direct¹³¹.

Outre les toxiques inhalés, tels que les particules diesel et la fumée de cigarette, certains toxiques contenus dans les produits d'hygiène et dans certains plastiques peuvent être ingérés. C'est le cas du groupe des perturbateurs endocriniens, formé de molécules diverses de synthèse ou naturelles, susceptibles d'améliorer ou d'inhiber la signalisation hormonale. Certains de ces perturbateurs ont des effets sur le système immunitaire, notamment :

- Le bisphénol A : augmente les taux d'IL-4 et d'IgE sur des modèles animaux
- Le triclosan : diminue les cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN- γ

Une étude a examiné l'effet de quatre perturbateurs endocriniens sur 10 348 individus. Ces perturbateurs sont :

- Le triclosan et certains parabènes, tous possédant une activité antimicrobienne
- Le bisphénol A et l'oxybenzone, ne possédant pas d'activité antimicrobienne

Le but de l'étude est de déterminer si l'effet immunologique et/ou l'effet antimicrobien augmentent le risque allergique par une sensibilisation aux allergènes inhalés ou ingérés¹³².

Une relation dose-dépendante se dégage entre l'exposition aux agents antimicrobiens (triclosan, parabènes) et la sensibilisation aux allergènes aériens et alimentaires mais pas avec les agents non antimicrobiens (bisphénol A, oxybenzone). Le triclosan et les parabènes sont des composés antibactériens présents dans de très nombreux produits d'hygiène, comme le dentifrice et la mousse à raser par exemple. Il apparaît que l'effet de sensibilisation allergique des perturbateurs endocriniens n'est pas dû à leur effet sur le système immunitaire mais plutôt à un effet antibactérien propre à quelques perturbateurs endocriniens.

Cependant, une autre étude n'a pas mis en avant de relation entre le bisphénol A, le triclosan et les phénomènes allergiques¹³³.

D'autres études seraient nécessaires pour explorer le fonctionnement précis des perturbateurs endocriniens sur la fonction immunitaire et donc sur le développement potentiel d'allergies.

Présents dans l'eau des piscines, les dérivés chlorés semblent avoir une grande importance dans le développement d'allergies.

En effet, les enfants ayant passé plus de 30h avant l'âge de trois ans (soit environ une séance d'une heure par mois) dans des piscines chlorées ont :

- 3.3 fois plus de risques d'être sensibilisés aux acariens
- 4.7 fois plus de risques d'avoir un taux d'oxyde nitrique exhalé élevé

Si les enfants ont passé plus de 60h avant l'âge de trois ans (soit une séance d'une heure par semaine) dans ces mêmes piscines, ils ont respectivement 3.6 et 5.9 fois plus de risques de développer une sensibilisation aux acariens et d'avoir un taux d'oxyde nitrique exhalé élevé¹³⁴.

Le contact régulier et précoce avec une piscine chlorée dans l'enfance est donc associé à un haut risque de développer une sensibilisation aux acariens (présence d'IgE

spécifiques) et d'avoir un taux élevé d'oxyde nitrique exhalé, ce qui fait partie des facteurs prédictifs les plus forts d'asthme et de rhinite allergique.

Ces observations sont indépendantes d'autres facteurs tels que l'allergie familiale et l'eczéma préexistant. Cela étant, l'eczéma est présent en plus forte proportion chez les très jeunes nageurs que chez les autres enfants. Les dérivés chlorés pourraient donc être susceptibles de favoriser « l'allergy march »¹³⁴.

Il est rassurant de constater que pendant la grossesse, le fait de fréquenter régulièrement une piscine chlorée n'est pas relié à un risque de développement d'allergies chez les enfants¹³⁵.

C. Exposition précoce aux allergènes

L'éviction des allergènes illustre qu'une même mesure peut avoir des effets opposés selon le stade de maturité immunitaire de l'enfant. Ainsi une exposition aux animaux est efficace pour prévenir l'apparition d'allergie chez un nourrisson, alors que cette même exposition à un adolescent déjà allergique aux squames animales est particulièrement nuisible.

En effet, le rôle de l'exposition précoce à certains allergènes a été étudié sur la population générale. Il n'existe pas d'association entre l'exposition à des pneumallergènes tels que Der p1 (principal allergène provenant des acariens), Fel d1 (principal allergène provenant du chat) et le développement d'asthme¹³⁶.

Pour Fel d1, la courbe représentant le risque de développement de l'asthme en fonction de la quantité d'allergène n'est pas linéaire : l'effet de l'exposition aux allergènes semble être soumis à une loi du « tout ou rien ». Il n'existe pas de seuil d'exposition correspondant à une sensibilisation ou à un développement d'asthme, il est donc improbable qu'une intervention pour diminuer les taux d'allergènes domestiques ait un impact majeur sur la survenue de manifestations allergiques chez les enfants.

Une autre expérimentation démontre qu'une exposition précoce aux pneumallergènes (acariens, squames de chat et de chien) augmente la sensibilisation allergique mais ne provoque pas de manifestations allergiques précises¹³⁷.

Dans le cadre de la prévention du développement de pathologies allergiques, il existe donc plusieurs niveaux :

- *Prévention primaire* : pour la population générale, le but est d'éviter que les individus ne développent un terrain atopique, c'est-à-dire éviter que les tests ne se positivent (correspondant à une sensibilisation)
- *Prévention secondaire* : pour les individus déjà sensibilisés, le but est d'éviter qu'ils ne développent des signes cliniques d'allergie (rhinite, eczéma, asthme allergique)
- *Prévention tertiaire* : pour les sujets présentant déjà des signes cliniques d'allergie, le but est d'éviter la survenue de nouvelles manifestations allergiques

Pendant longtemps, la prévention primaire chez des individus à haut risque atopique consistait à éviter au maximum les allergènes. Or, il apparaît que diminuer l'exposition aux acariens ne diminue pas clairement le risque d'allergie.

En Australie, il a été observé que si l'exposition aux acariens est fortement augmentée, la prévalence de l'asthme augmente. Or en montagne, à haute altitude, il y a moins d'acariens mais il n'apparaît pas de diminution de la prévalence de l'asthme. Ces résultats contradictoires sont dus au fait que la population suivie en Australie lors de cette étude est une population déjà allergique : l'exposition aux allergènes exacerbe donc les manifestations de l'asthme¹⁰³.

De nombreuses études paraissent contradictoires, et pour la plupart n'exploitent pas uniquement l'éviction des acariens, mais l'éviction des acariens, des animaux et de la fumée de cigarette, pour des populations devant bénéficier de régimes d'évictions différents selon leur statut allergique.

L'éviction précoce des allergènes ne doit être conseillée qu'en prévention secondaire et tertiaire, c'est-à-dire si l'enfant présente une sensibilisation aux allergènes ou s'il

présente déjà des manifestations cliniques d'allergie. Dans le cas où l'enfant ne présente aucune sensibilisation allergique ni manifestation clinique, il se trouve dans le cadre d'une prévention primaire, ou aucun régime d'éviction ne doit être conseillé.

D. Diététique et laits infantiles

En ce qui concerne l'introduction des aliments chez le jeune enfant, les aliments solides doivent être introduits à partir de 4-6mois, et ce sans régime d'exclusion particulier. Dans le cas où l'enfant est déjà sensibilisé à un aliment, il convient aux femmes qui allaitent et au jeune enfant d'éviter cet aliment (dans le cadre d'une prévention secondaire).

L'allaitement a déjà été décrit comme bénéfique vis-à-vis des allergies, bien qu'il existe de nombreuses études contradictoires sur le sujet. Une observation réalisée en 2010 démontre que l'introduction précoce du lait de vache est un facteur de risque important dans le déclenchement de l'asthme à quatre ans, et elle démontre également que l'allaitement maternel exclusif pendant plus de six mois est potentiellement associé à une protection contre le développement de l'atopie¹³⁸. Cette étude montre donc l'importance de la nutrition pendant la première année de vie, pouvant diminuer ou favoriser le développement d'allergies.

Les laits HA (hypoallergéniques) sont un bon exemple de prévention secondaire. En effet, ils sont conseillés aux nouveau-nés issus de familles à haut risque atopique pour la prévention de la dermatite atopique, à condition d'être utilisés de manière exclusive jusqu'à quatre ou six mois¹³⁹. Il existe sur le marché de très nombreuses références de laits HA. Il s'agit pour la plupart de formules à base de protéines de lait de vache partiellement hydrolysées, réduisant leur potentiel allergénique.

Une étude a été menée en Allemagne sur 945 enfants âgés de un à douze mois, présentant un fort risque atopique¹⁴⁰. Il apparaît que donner une formule à base d'hydrolysats poussés de protéines plutôt qu'une formule non hydrolysée en supplément ou en substitution de l'allaitement maternel pendant les 4 premiers mois de vie réduit le risque de manifestations allergiques pendant la première année. Cependant, les différents hydrolysats présents sur le marché n'offrent pas les mêmes degrés de prévention. Cette étude montre également que

ni le degré d'hydrolyse ni la source des protéines ne sont prédictifs de l'effet préventif potentiel des laits hydrolysés.

De plus, les études sur le sujet se heurtent à un problème concernant la publicité : l'allaitement est recommandé par les autorités sanitaires françaises pendant au moins six mois, donc il est très compliqué de conduire une étude comparative de l'allaitement et des laits infantiles 1^{er} âge en France. Ceci est également vrai dans de nombreux pays, qui ont adopté le Code International de commercialisation des substituts du lait maternel en 1981. Ce code vise à protéger les mères et leurs bébés de pratiques commerciales inappropriées. Dans la mesure où les laits infantiles sont produits par des laboratoires privés, il faudrait réaliser des études en totale transparence et comparant plusieurs marques entre elles pour déterminer l'effet exact de chaque lait, ce qui en pratique est très difficile à mettre en œuvre.

Dans l'état actuel des connaissances, les recommandations sont résumées dans la Figure 21.

Situation de l'enfant	Type de lait conseillé
Famille à tendance atopique, mais allergie au lait de vache non déclarée	Allaitement conseillé en premier lieu, puis formules à base de protéines partiellement hydrolysées (lait HA)
Allergie au lait de vache déclarée	Formule totalement hydrolysée Lait de riz

Figure 21 : Types de laits conseillés en fonction du statut allergique de l'enfant

Il est néanmoins important de préciser que le lait de riz est une formule un peu particulière : il s'agit d'un lait maternisé « classique », enrichi en vitamine D, vitamine K et minéraux, possédant un rapport de glucides/lipides/protéines précis et en adéquation avec les recommandations nutritionnelles. Les protéines de lait de vache sont simplement remplacées par des protéines de riz. Il ne faut en aucun cas assimiler ce lait infantile à un « lait de riz » présent dans certains magasins bio par exemple. Ces derniers ne sont rien

d'autre que des « jus » de riz, absolument pas adaptés aux besoins nutritionnels d'un nourrisson.

La Figure 22 résume les laits infantiles 1^{er} âge existant sur le marché (liste non exhaustive classée par ordre alphabétique) et pouvant être utilisés dans diverses situations d'allergies.

Formules hypoallergéniques <i>Prédisposition atopique, allergie non déclarée</i>	Formules à base de protéines de riz <i>Prédisposition atopique, allergie déclarée</i>	Formules à base d'hydrolysats poussés de protéines <i>Allergie déclarée au lait de vache</i>
Blédilait HA Gallia HA 1 Guigoz expert HA 1 Milumel HA Modilac expert HA Nidal HA 1 Novalac HA 1 Nutramigen AA Nutramigen 1 LGG Nutriben HA Physiolac HA Picot HA	Novalac riz Modilac riz 1 Picot riz 1	Allernova Allernova AR Nutriben sans lactose

Figure 22 : Laits conseillés lors de situations allergiques

Dans le cas d'une allergie alimentaire, l'éviction stricte est malheureusement pour l'instant le seul traitement envisagé. Des protocoles concernant la désensibilisation sont en bonne voie d'étude. Le traitement consisterait à prendre par voie orale des doses infimes puis croissantes d'allergènes, dans l'espoir de rendre le système immunitaire tolérant envers cet allergène alimentaire¹³⁹. La désensibilisation par immunothérapie sublinguale offre également des résultats très prometteurs, en permettant d'augmenter le seuil de tolérance¹⁴¹.

Conclusion

L'augmentation de la prévalence des allergies peut être due à de nombreux facteurs, dont fait partie la théorie hygiéniste avancée par Strachan. En effet, un excès d'hygiène empêche l'organisme d'entrer en contact avec des bactéries commensales, ce qui diminue le seuil de tolérance du système immunitaire et favorise ainsi le développement d'allergies. Cependant, des infections répétées pendant la jeune enfance sont particulièrement délétères pour l'arbre respiratoire, pouvant entraîner des exacerbations d'asthme ou de rhinite préexistants. Le rôle des helminthes dans le développement des allergies reflète bien ce paradoxe : une helminthiase est combattue par des IgE dans le cadre d'une réponse de type TH2, mais certains parasites sont utilisés comme thérapie dans des pathologies auto-immunes ou allergiques.

Ainsi, il apparaît que tous les phénomènes permettant de réguler le système immunitaire à la baisse *via* les T-reg sont susceptibles de diminuer le risque allergique, notamment à travers la stimulation du GALT.

Par ailleurs, le recours précoce et fréquent aux antibiotiques est susceptible d'augmenter le développement d'allergies, alors que l'usage des probiotiques pendant les six premiers mois de vie diminue ce même risque. La flore intestinale est donc un facteur majeur dans le risque de développement d'atopie. Cette flore est conditionnée dès la naissance selon le type d'accouchement : l'accouchement par voie basse offrant un ensemencement du tube digestif du nouveau-né par des bactéries commensales et l'accouchement par césarienne générant une colonisation tardive par des bactéries environnementales.

En ce qui concerne les polluants atmosphériques comme les particules diesel par exemple, il est difficile d'établir un lien de causalité entre exposition aux polluants et développement d'allergies. Même s'il est certain que ces substances exacerbent les allergies respiratoires préexistantes, elles ne semblent pas concourir à leur apparition, tout comme la fumée de cigarette.

Le développement d'allergie est dépendant de l'histoire familiale d'atopie, en effet un enfant dont les deux parents présentent le même type d'allergie a 70% de risque de

développer une allergie, alors que ce risque est de 12% si aucun des parents ne présente d'allergie. Ceci permet de déterminer les enfants à haut risque et à faible risque atopique.

A l'heure actuelle, la seule manière de diminuer la prévalence des allergies est de mettre en œuvre des mesures de prévention primaire, secondaire et tertiaire, dépendantes du statut allergique.

Par exemple pendant la grossesse, la future mère doit éviter au maximum le tabagisme, même passif, car il multiplie par le deux le risque de survenue d'allergie chez l'enfant. En période péri-natale, l'allaitement est conseillé en première intention. Si la mère ne souhaite pas allaiter, le type de lait infantile utilisé doit être adapté au statut allergique de l'enfant (lait à base de protéines de lait de vache, lait hypoallergénique (HA), formule à base d'hydrolysat poussé de protéines de lait de vache, formule à base de protéines de riz).

Les enfants sensibilisés à des allergènes divers (squames animales, cacahuète...) ne doivent pas subir de mesures d'éviction totale de ces substances : la dose doit être adaptée à la dose déclenchante (lorsqu'elle est connue). Une éviction totale peut être dangereuse, car elle expose à une réaction anaphylactique lors d'un contact ultérieur avec l'allergène. Il est préférable que l'organisme soit régulièrement mis en contact avec une faible dose d'allergène, afin qu'il puisse développer une tolérance envers cette substance.

Les mesures de prévention doivent donc être adaptées à l'âge et au statut allergique de l'enfant. Il n'est en aucun cas bénéfique pour un enfant non atopique d'éviter le contact avec les animaux, bien au contraire, alors qu'un enfant allergique aux squames animales doit éviter au maximum la rencontre avec ces substances pour éviter la survenue de manifestations cliniques.

Les facteurs favorisant l'émergence des allergies sont donc génétiques et environnementaux. En termes de prévention du développement des pathologies allergiques, il existe des recommandations générales devant cependant être adaptées au statut allergique de chaque individu. Les régimes d'éviction d'une substance, quelle qu'en soit sa nature, doivent être entrepris avec précaution.

« En toutes choses, l'excès est un vice » *Sénèque*

Références Bibliographiques

1. Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M. & Shlomchik, M. J. *Immunobiologie*. (De Boeck Supérieur, 2003).
2. Male, D. K., Roitt, Y. & Brostoff, J. *Immunologie*. (Elsevier Masson, 2007).
3. Benoist, H. & Bertrand, M.-A. Cours Immunologie 3^e Année Pharmacie, UPS Toulouse III. (2009).
4. Anaphylaxis. at <<http://www.discoveriesinmedicine.com/A-An/Anaphylaxis.html#b>>
5. Gell, P. G. H. *Clinical aspects of immunology*. (Blackwell Scientific, 1968).
6. Benoist, H. & Bertrand, M.-A. Cours Immunologie 4^e Année Pharmacie, UPS Toulouse III. (2010).
7. Benoit, Y. L'anaphylaxie, Consultation d'allergo-anesthésie, Hopital Edouard Herriot.
8. DUBUISSON, C., LA VIEILLE, S. & MARTIN, A. Allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations. (2002). at <<http://www.anses.fr/Documents/NUT-Ra-AllergiesAlimentaires.pdf>>
9. Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R. & Roitt, I. M. *Roitt's Essential Immunology, Includes Desktop Edition*. (Wiley-Blackwell, 2011).
10. Pawankar, R., Canonica, G. W., T. Holgate, S. & F. Lockey, R. *WAO White Book on Allergy 2011-2012 : Executive Summary*. (2011).
11. Abou Taam, R., de Blic, J. & Scheinmann, P. Rhinite allergique chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* **48**, 394–398 (2008).
12. Dammak, A. & Guillet, G. Dermatite atopique de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* **24**, 84–102 (2011).
13. Hopitaux de Lyon & INSERM. Allergologie. (2012). at <<http://allergo.lyon.inserm.fr/index.htm>>
14. INRS. Fiche toxicologique p-phénylènediamine. (2006). at <<http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20263>>
15. L'allergie alimentaire : des réactions de toute part ! Dr Patrick Rufin. *Asthme et Allergies* at <<http://asthme-allergies.org/2010/09/24/l%e2%80%99allergie-alimentaire-des-reactions-de-toute-part/>>
16. Dessaint, J.-P. Génétique de l'asthme et des allergies. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* **45**, 200–207 (2005).
17. Meyers, D. A. Genetics of asthma and allergy: What have we learned? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **126**, 439–446 (2010).
18. Prescott, S. L. *et al.* Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* **353**, 196–200 (1999).
19. Ober, C. & Yao, T.-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunological Reviews* **242**, 10–30 (2011).
20. Laprise, C. & Madore, A.-M. Immunological and genetic aspects of asthma and allergy. *Journal of Asthma and Allergy* **107** (2010). doi:10.2147/JAA.S8970
21. Ying, X., Zhang, R., Yu, S., Wu, J. & Wang, H. Association of interleukin-13 SNP rs1800925 with allergic rhinitis risk: a meta-analysis based on 1,411 cases and 3169 controls. *Gene* **506**, 179–183 (2012).

22. Liu, X. *et al.* Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **113**, 489–495 (2004).
23. Alati, R., Al Mamun, A., O’Callaghan, M., Najman, J. M. & Williams, G. M. In utero and postnatal maternal smoking and asthma in adolescence. *Epidemiology* **17**, 138–144 (2006).
24. Li, Y.-F., Langholz, B., Salam, M. T. & Gilliland, F. D. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* **127**, 1232–1241 (2005).
25. Magnusson, L. L., Wennborg, H., Bonde, J. P. & Olsen, J. Wheezing, asthma, hay fever, and atopic eczema in relation to maternal occupations in pregnancy. *Occup Environ Med* **63**, 640–646 (2006).
26. Melen, E. *et al.* Interactions between Glutathione S-Transferase P1, Tumor Necrosis Factor, and Traffic-Related Air Pollution for Development of Childhood Allergic Disease. *Environ Health Perspect* **116**, 1077–1084 (2008).
27. Vercelli, D. Gene–environment interactions in asthma and allergy: the end of the beginning? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* **10**, 145–148 (2010).
28. Transmission génétique de l’allergie selon l’allergène et l’organe cible. A propos de 227 familles tunisiennes. *EM-Consulte* at <<http://www.em-consulte.com/article/144961/article/transmission-genetique-de-l-allergie-selon-l-aller>>
29. Ollikainen, M. *et al.* DNA methylation analysis of multiple tissues from newborn twins reveals both genetic and intrauterine components to variation in the human neonatal epigenome. *Hum. Mol. Genet.* **19**, 4176–4188 (2010).
30. Brand, S. *et al.* DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **129**, 1602–1610.e6 (2012).
31. Lee, D. U., Agarwal, S. & Rao, A. Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene. *Immunity* **16**, 649–660 (2002).
32. Polansky, J. K. *et al.* Methylation matters: binding of Ets-1 to the demethylated Foxp3 gene contributes to the stabilization of Foxp3 expression in regulatory T cells. *J Mol Med* **88**, 1029–1040 (2010).
33. Breton, C. V. *et al.* DNA methylation in the arginase-nitric oxide synthase pathway is associated with exhaled nitric oxide in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 191–197 (2011).
34. De Zoeten, E. F. *et al.* Histone Deacetylase 6 and Heat Shock Protein 90 Control the Functions of Foxp3+ T-Regulatory Cells[▽]. *Mol Cell Biol* **31**, 2066–2078 (2011).
35. Sonkoly, E. *et al.* MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J. Allergy Clin. Immunol.* **126**, 581–589.e1–20 (2010).
36. Mattes, J., Collison, A., Plank, M., Phipps, S. & Foster, P. S. Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 18704–18709 (2009).
37. Dabbagh, K., Dahl, M. E., Stepick-Biek, P. & Lewis, D. B. Toll-like receptor 4 is required for optimal development of Th2 immune responses: role of dendritic cells. *J. Immunol.* **168**, 4524–4530 (2002).

38. Morafo, V. *et al.* Genetic susceptibility to food allergy is linked to differential TH2-TH1 responses in C3H/HeJ and BALB/c mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* **111**, 1122–1128 (2003).
39. McIntire, J. J. *et al.* Immunology: Hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature* **425**, 576–576 (2003).
40. Walter, M. J., Kajiwara, N., Karanja, P., Castro, M. & Holtzman, M. J. Interleukin 12 P40 Production by Barrier Epithelial Cells during Airway Inflammation. *J Exp Med* **193**, 339–352 (2001).
41. Tug, E., Ozbey, U., Tug, T. & Yuce, H. Relationship between the IL-12B promoter polymorphism and allergic rhinitis, familial asthma, serum total IgE, and eosinophil level in asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* **19**, 21–26 (2009).
42. Laitinen, T. *et al.* Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science* **304**, 300–304 (2004).
43. Park, H., Ahn, K., Park, M. H. & Lee, S. I. The HLA-DRB1 Polymorphism is Associated With Atopic Dermatitis, but not Egg Allergy in Korean Children. *Allergy Asthma Immunol Res* **4**, 143–149 (2012).
44. Noguchi, E. *et al.* Genome-Wide Association Study Identifies HLA-DP as a Susceptibility Gene for Pediatric Asthma in Asian Populations. *PLoS Genet* **7**, (2011).
45. Torgerson, D. G. *et al.* Resequencing Candidate Genes Implicates Rare Variants in Asthma Susceptibility. *The American Journal of Human Genetics* **90**, 273–281 (2012).
46. Cakebread, J. A. *et al.* The role of ADAM33 in the pathogenesis of asthma. *Springer Semin. Immunopathol.* **25**, 361–375 (2004).
47. Miller, M. *et al.* ORMDL3 is an inducible lung epithelial gene regulating metalloproteases, chemokines, OAS, and ATF6. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**, 16648–16653 (2012).
48. Devereux, G. & Seaton, A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 1109–1117; quiz 1118 (2005).
49. Hoff, S. *et al.* Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes. *Eur J Clin Nutr* **59**, 1071–1080 (2005).
50. Willers, S. M. *et al.* Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* **62**, 773–779 (2007).
51. Leermakers, E. T. M. *et al.* Maternal fish consumption during pregnancy and risks of wheezing and eczema in childhood: the Generation R Study. *Eur J Clin Nutr* **67**, 353–359 (2013).
52. Dunstan, J. A. *et al.* Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clinical & Experimental Allergy* **33**, 442–448 (2003).
53. Dunstan, J. A. *et al.* Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: A randomized, controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **112**, 1178–1184 (2003).
54. Almquist, C. *et al.* Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* **119**, 1438–1444 (2007).

55. Nwaru, B. I. *et al.* Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology* **21**, 29–37 (2010).
56. Boyer, J. & Liu, R. H. Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutrition Journal* **3**, 5 (2004).
57. Sicherer, S. H. *et al.* Maternal Consumption of Peanut during Pregnancy is Associated with Peanut Sensitization in Atopic Infants. *J Allergy Clin Immunol* **126**, 1191–1197 (2010).
58. Lopez-Exposito, I., Song, Y., Jarvinen, K. M., Srivastava, K. & Li, X.-M. Maternal peanut exposure during pregnancy and lactation reduces peanut allergy risk in offspring. *J Allergy Clin Immunol* **124**, 1039–1046 (2009).
59. McKeever, T. M., Lewis, S. A., Smith, C. & Hubbard, R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **166**, 827–832 (2002).
60. Xu, B., Pekkanen, J., Järvelin, M. R., Olsen, P. & Hartikainen, A. L. Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring. *Int. J. Epidemiol.* **28**, 723–727 (1999).
61. Murk, W., Risnes, K. R. & Bracken, M. B. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* **127**, 1125–1138 (2011).
62. Metsälä, J. *et al.* Mother's and Offspring's Use of Antibiotics and Infant Allergy to Cow's Milk. *Epidemiology* **24**, 303–309 (2013).
63. Douwes, J. *et al.* Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur. Respir. J.* **32**, 603–611 (2008).
64. Griffin, M. D., Xing, N. & Kumar, R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu. Rev. Nutr.* **23**, 117–145 (2003).
65. Devereux, G. *et al.* Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**, 853–859 (2007).
66. Devereux, G. *et al.* Low Maternal Vitamin E Intake during Pregnancy Is Associated with Asthma in 5-Year-Old Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **174**, 499–507 (2006).
67. Hollingsworth, J. W. *et al.* In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J. Clin. Invest.* **118**, 3462–3469 (2008).
68. Whitrow, M. J., Moore, V. M., Rumbold, A. R. & Davies, M. J. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am. J. Epidemiol.* **170**, 1486–1493 (2009).
69. Shaheen, S. O. *et al.* Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin. Exp. Allergy* **35**, 18–25 (2005).
70. Evers, S., Weatherall, M., Jefferies, S. & Beasley, R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy* **41**, 482–489 (2011).
71. Perzanowski, M. S. *et al.* Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. *Thorax* **65**, 118–123 (2010).
72. Henderson, A. J. & Shaheen, S. O. Acetaminophen and asthma. *Paediatric Respiratory Reviews* **14**, 9–16 (2013).

73. Singh, S. P. *et al.* Prenatal secondhand cigarette smoke promotes Th2 polarization and impairs goblet cell differentiation and airway mucus formation. *J. Immunol.* **187**, 4542–4552 (2011).
74. Shaheen, S. O. *et al.* Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: A Mendelian randomization approach. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2013). doi:10.1016/j.jaci.2013.04.051
75. Perera, F. P. *et al.* Effect of Prenatal Exposure to Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on Neurodevelopment in the First 3 Years of Life among Inner-City Children. *Environ Health Perspect* **114**, 1287–1292 (2006).
76. Perera, F. *et al.* Relation of DNA Methylation of 5'-CpG Island of ACSL3 to Transplacental Exposure to Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Childhood Asthma. *PLoS ONE* **4**, e4488 (2009).
77. Lehmann, I. *et al.* The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ. Toxicol.* **17**, 203–210 (2002).
78. Roduit, C. *et al.* Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax* **64**, 107–113 (2009).
79. Tollånes, M. C., Moster, D., Daltveit, A. K. & Irgens, L. M. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J. Pediatr.* **153**, 112–116 (2008).
80. Joffe, T. H. & Simpson, N. A. Cesarean section and risk of asthma. The role of intrapartum antibiotics: a missing piece? *J. Pediatr.* **154**, 154 (2009).
81. Gdalevich, M., Mimouni, D., David, M. & Mimouni, M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* **45**, 520–527 (2001).
82. Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T. & Mikelsaar, M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* **108**, 516–520 (2001).
83. Kull, I. *et al.* Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* **116**, 657–661 (2005).
84. Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Allaitement maternel-Les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. at <<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/allaitement.pdf>>
85. Kull, I., Almqvist, C., Lilja, G., Pershagen, G. & Wickman, M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* **114**, 755–760 (2004).
86. Kramer, M. S. & Kakuma, R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* CD000133 (2006). doi:10.1002/14651858.CD000133.pub2
87. Greer, F. R., Sicherer, S. H., Burks, A. W., American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition & American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* **121**, 183–191 (2008).
88. Strachan, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* **299**, 1259–1260 (1989).

89. Sherriff, A. & Golding, J. Hygiene Levels in a Contemporary Population Cohort Are Associated with Wheezing and Atopic Eczema in Preschool Infants. *Arch Dis Child* **87**, 26–29 (2002).
90. Lau, S. & Matricardi, P. M. Worms, asthma, and the hygiene hypothesis. *Lancet* **367**, 1556–1558 (2006).
91. Bloomfield, S. F., Stanwell-Smith, R., Crevel, R. W. R. & Pickup, J. Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene. *Clinical & Experimental Allergy* **36**, 402–425 (2006).
92. Björkstén, B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Semin. Immunopathol.* **25**, 257–270 (2004).
93. Rook, G. A. W. *et al.* Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin. Immunopathol.* **25**, 237–255 (2004).
94. Risnes, K. R., Belanger, K., Murk, W. & Bracken, M. B. Antibiotic Exposure by 6 Months and Asthma and Allergy at 6 Years: Findings in a Cohort of 1,401 US Children. *Am. J. Epidemiol.* **173**, 310–318 (2011).
95. Marra, F. *et al.* Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest* **129**, 610–618 (2006).
96. Kozyrskyj, A. L., Ernst, P. & Becker, A. B. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest* **131**, 1753–1759 (2007).
97. Kummeling, I. *et al.* Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* **119**, e225–231 (2007).
98. Mai, X.-M., Kull, I., Wickman, M. & Bergström, A. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. *Clinical & Experimental Allergy* **40**, 1230–1237 (2010).
99. Bisgaard, H. *et al.* Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1487–1495 (2007).
100. Kalliomäki, M. *et al.* Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol.* **107**, 129–134 (2001).
101. Sigurs, N. *et al.* Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171**, 137–141 (2005).
102. Lemanske Jr., R. F. *et al.* Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **116**, 571–577 (2005).
103. Hamelmann, E. *et al.* Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clinical & Experimental Allergy* **38**, 233–245 (2008).
104. McDonald, K. L., Huq, S. I., Lix, L. M., Becker, A. B. & Kozyrskyj, A. L. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **121**, 626–631 (2008).
105. Balicer, R. D., Grotto, I., Mimouni, M. & Mimouni, D. Is Childhood Vaccination Associated With Asthma? A Meta-analysis of Observational Studies. *Pediatrics* **120**, e1269–e1277 (2007).

106. El-Zein, M., Parent, M.-E., Benedetti, A. & Rousseau, M.-C. Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Int. J. Epidemiol.* **39**, 469–486 (2010).
107. Hviid, A. & Melbye, M. Measles-mumps-rubella vaccination and asthma-like disease in early childhood. *Am. J. Epidemiol.* **168**, 1277–1283 (2008).
108. Penders, J., Stobberingh, E. E., Brandt, P. A. van den & Thijs, C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* **62**, 1223–1236 (2007).
109. Ismail, I. H., Licciardi, P. V. & Tang, M. L. Probiotic effects in allergic disease. *Journal of Paediatrics and Child Health* **49**, 709–715 (2013).
110. Hesselmar, B. *et al.* Pacifier Cleaning Practices and Risk of Allergy Development. *Pediatrics* (2013). doi:10.1542/peds.2012-3345
111. Forsythe, P. Probiotics and lung diseases. *Chest* **139**, 901–908 (2011).
112. Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H. & Isolauri, E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* **361**, 1869–1871 (2003).
113. Lyons, A. *et al.* Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models. *Clinical & Experimental Allergy* **40**, 811–819 (2010).
114. Kinra, S. *et al.* Association between sibship size and allergic diseases in the Glasgow Alumni Study. *Thorax* **61**, 48–53 (2006).
115. Goldberg, S. *et al.* Asthma prevalence, family size, and birth order. *Chest* **131**, 1747–1752 (2007).
116. Bernsen, R. M. D., de Jongste, J. C. & van der Wouden, J. C. Birth order and sibship size as independent risk factors for asthma, allergy, and eczema. *Pediatric Allergy and Immunology* **14**, 464–469 (2003).
117. Caudri, D. *et al.* Early Daycare Is Associated with an Increase in Airway Symptoms in Early Childhood but Is No Protection against Asthma or Atopy at 8 Years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **180**, 491–498 (2009).
118. Celedón, J. C. *et al.* Day Care Attendance in Early Life, Maternal History of Asthma, and Asthma at the Age of 6 Years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **167**, 1239–1243 (2003).
119. Herberth, G. *et al.* Relation between stressful life events, neuropeptides and cytokines: results from the LISA birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology* **19**, 722–729 (2008).
120. Perkin, M. R. & Strachan, D. P. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.* **117**, 1374–1381 (2006).
121. Gouvernement de l'Ontario, M. de la S. et des S. de L. durée. Ministère de la Santé et des Soins de Longue durée de l'Ontario. *Risques associés à la consommation de lait non pasteurisé : questions et réponses* at <<http://www.health.gov.on.ca/fr/>>
122. Riedler, J. *et al.* Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *The Lancet* **358**, 1129–1133 (2001).

123. Lewis, M. C. *et al.* Direct experimental evidence that early-life farm environment influences regulation of immune responses. *Pediatr Allergy Immunol* **23**, 265–269 (2012).
124. Bergroth, E. *et al.* Respiratory Tract Illnesses During the First Year of Life: Effect of Dog and Cat Contacts. *Pediatrics* (2012). doi:10.1542/peds.2011-2825
125. Bufford, J. D. *et al.* Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. *Clinical & Experimental Allergy* **38**, 1635–1643 (2008).
126. Ownby DR, Johnson C & Peterson EL. EXposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* **288**, 963–972 (2002).
127. Polosa, R. *et al.* Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **121**, 1428–1434 (2008).
128. Gergen, P. J., Fowler, J. A., Maurer, K. R., Davis, W. W. & Overpeck, M. D. The Burden of Environmental Tobacco Smoke Exposure on the Respiratory Health of Children 2 Months Through 5 Years of Age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* **101**, e8–e8 (1998).
129. Trasande, L. & Thurston, G. D. The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 689–699 (2005).
130. Salvi, Frew & Holgate. Is diesel exhaust a cause for increasing allergies? *Clinical & Experimental Allergy* **29**, 4–8 (1999).
131. Schwela, D. Air Pollution and Health in Urban Areas. *Reviews on Environmental Health* **15**, (2000).
132. Savage, J. H., Matsui, E. C., Wood, R. A. & Keet, C. A. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *The Journal of allergy and clinical immunology* (2012). doi:10.1016/j.jaci.2012.05.006
133. Rees Clayton, E. M., Todd, M., Dowd, J. B. & Aiello, A. E. The Impact of Bisphenol A and Triclosan on Immune Parameters in the U.S. Population, NHANES 2003-2006. *Environ Health Perspect* **119**, 390–396 (2011).
134. Voisin, C., Sardella, A. & Bernard, A. Risks of new-onset allergic sensitization and airway inflammation after early age swimming in chlorinated pools. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* doi:10.1016/j.ijheh.2013.03.004
135. McFadden, J. p., Basketter, D. a., Dearman, R. j., Puangpet, P. & Kimber, I. Hapten-chemical-atopy hypothesis III: the potential role of airborne chemicals. *British Journal of Dermatology* n/a–n/a (2013). doi:10.1111/bjd.12602
136. Torrent, M. *et al.* Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **176**, 446–453 (2007).
137. Brussee, J. E. *et al.* Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 946–952 (2005).
138. Strassburger, S. Z. *et al.* Nutritional errors in the first months of life and their association with asthma and atopy in preschool children. *J Pediatr (Rio J)* **86**, 391–399 (2010).
139. Chouraqui, J.-P. Laits infantiles: quels progrès en 10 ans? *10° Journées Internationales de réalité Pédiatrique* (2009). at <<http://www.jirp.info/wp-content/uploads/cptrendu10/jeudi/03.pdf>>

140. Von Berg, A. *et al.* The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **111**, 533–540 (2003).
141. Just, J. Induction de la tolérance alimentaire : de la prévention au traitement. in (2013). at <http://www.jirp.info/wp-content/uploads/2013/06/20_22.pdf>

FACTEURS FAVORISANT L'EMERGENCE DES ALLERGIES : DES GENES A LA THEORIE HYGIENISTE

RESUME

L'OMS classe les allergies au 4^{ème} rang mondial des pathologies en termes de fréquence. Elles constituent un problème de santé publique majeur puisque, dans les pays industrialisés, un enfant sur trois souffre de manifestations cliniques d'allergie. Même s'il ne s'agit pas d'une pathologie héréditaire à proprement parler, l'explication est néanmoins en partie génétique. Ainsi, un enfant a 70% de risques de développer une allergie lorsque ses deux parents présentent le même type d'allergie contre 12% pour un enfant n'ayant pas d'histoire familiale d'atopie. Les facteurs environnementaux sont également une cause capitale dans le développement d'allergies. La théorie hygiéniste formulée par Strachan en 1989 pose ainsi le postulat qu'un excès d'hygiène peut provoquer une augmentation de la prévalence de l'atopie. Cette théorie a depuis été remise en cause, notamment lors d'infections par des helminthes, connus pour être des inducteurs de réponses de type TH2, mais qui n'augmentent pas le risque de développement d'allergie. Globalement, tous les phénomènes permettant de stimuler les T-reg sont susceptibles de diminuer le risque allergique, notamment *via* la stimulation du système immunitaire à travers le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Ainsi la vie à la ferme, ou l'usage d'antibiotiques dans l'enfance peuvent conditionner le développement ultérieur d'allergies. La flore intestinale paraît, elle-aussi, avoir une place importante dans la prévalence de l'atopie. L'usage de probiotiques semble d'ailleurs être un facteur protecteur. Les mesures de prévention prises pour limiter la prévalence de cette pathologie doivent être adaptées au statut allergique de l'enfant.

FACTORS CONTRIBUTING TO THE RISE OF ALLERGIES: GENES TO HYGIENIST THEORY

SUMMARY

WHO class allergies 4th in the world in terms of disease frequency. They are a major public health since in industrialized countries, one in three children suffers from clinical manifestations of allergy. Although it is not a hereditary disease itself, the explanation is still partly genetic. Thus, a child has 70% risk of developing an allergy if both parents have the same type of allergy against 12% for a child with no family history of atopy. Environmental factors are also involved in the development of allergies. The hygienist theory formulated by Strachan in 1989 posits that excessive hygiene can cause a rise in the prevalence of atopy. This theory has since been called into question, especially during helminth infections, known to be inducers of TH2-type responses, but which do not increase the risk of developing allergies. Overall, all the phenomena that stimulate T -reg are likely to decrease the risk of allergies, particularly through the stimulation of the immune system across the mucosa-associated lymphoid tissue. So, the life on the farm or the use of antibiotics in childhood can shape the future development of allergies. The intestinal flora seems also having an important role in the prevalence of atopy. The use of probiotics evenly seems to be a protective factor. Preventive measures taken to reduce the prevalence of this disease must be adapted to allergic status of the child.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Allergies, théorie hygiéniste, hygiène, prévention de l'atopie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse 3
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : BOUTET Elisa