



HAL
open science

Les allergies et intolérances alimentaires. Existe-t-il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique ?

Pierre Chiny, Lucie Lignon

► To cite this version:

Pierre Chiny, Lucie Lignon. Les allergies et intolérances alimentaires. Existe-t-il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique ?. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01734327

HAL Id: hal-01734327

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734327v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

**LES ALLERGIES ET INTOLERANCES
ALIMENTAIRES. EXISTE-T-IL UN INTERÊT
DES PROBIOTIQUES DANS LA PRISE EN
CHARGE THERAPEUTIQUE ?**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le mercredi 30 octobre 2013 à 14H00

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Lucie LIGNON

née le 27 octobre 1985 à Nancy (54)

et

Pierre CHINY

né le 7 novembre 1985 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : M. Pierre LABRUDE, Professeur de physiologie, orthopédie, maintien à domicile, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme. NOELLE, Docteur en Pharmacie.

Mme. LEROY, Docteur en Pharmacie.

Mme. BOUCHE-ANTUNES, Docteur en Médecine, Médecin Généraliste.

**UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie**Présentation****ENSEIGNANTS**

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-------------------------------------|----|-----------------------------------|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | Thérapie cellulaire |
| Chantal FINANCE | 82 | Virologie, Immunologie |
| Jean-Yves JOUZEAU | 80 | Bioanalyse du médicament |
| Jean-Louis MERLIN | 82 | Biologie cellulaire |
| Jean-Michel SIMON pharmaceutique | 81 | Economie de la santé, Législation |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | |
|-------------------------------|----|--|
| Jean-Claude BLOCK | 87 | Santé publique |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | Pharmacologie |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | Mathématiques, Physique |
| Christophe GANTZER | 87 | Microbiologie |
| Max HENRY | 87 | Botanique, Mycologie |
| Pierre LABRUDE | 86 | Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile |
| Isabelle LARTAUD | 86 | Pharmacologie |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | Pharmacognosie |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | Biochimie |
| Pierre LEROY | 85 | Chimie physique |
| Philippe MAINCENT | 85 | Pharmacie galénique |
| Alain MARSURA | 32 | Chimie organique |
| Patrick MENU | 86 | Physiologie |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | Chimie thérapeutique |
| Bertrand RIHN | 87 | Biochimie, Biologie moléculaire |

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----------------|----|--------------------|
| Béatrice DEMORE | 81 | Pharmacie clinique |
| Nathalie THILLY | 81 | Santé publique |

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-------------------|----|-------------------------|
| Sandrine BANAS | 87 | Parasitologie |
| Mariette BEAUD | 87 | Biologie cellulaire |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | Communication et santé |
| Isabelle BERTRAND | 87 | Microbiologie |
| Michel BOISBRUN | 86 | Chimie thérapeutique |
| François BONNEAUX | 86 | Chimie thérapeutique |
| Ariane BOUDIER | 85 | Chimie Physique |
| Cédric BOURA | 86 | Physiologie |
| Igor CLAROT | 85 | Chimie analytique |
| Joël COULON | 87 | Biochimie |
| Sébastien DADE | 85 | Bio-informatique |
| Dominique DECOLIN | 85 | Chimie analytique |
| Roudayna DIAB | 85 | Pharmacie clinique |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | Biophysique, Acoustique |
| Florence DUMARCAY | 86 | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS | 86 | Pharmacologie |

Faculté de Pharmacie**Présentation**

| <i>ENSEIGNANTS (suite)</i> | Section CNU* | Discipline d'enseignement |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| Raphaël DUVAL | 87 | Microbiologie |
| Béatrice FAIVRE | 87 | Hématologie |
| Adil FAIZ | 85 | Biophysique, Acoustique |
| Luc FERRARI | 86 | Toxicologie |
| Caroline GAUCHER-DI STASIO | 85/86 | Chimie physique, Pharmacologie |
| Stéphane GIBAUD | 86 | Pharmacie clinique |
| Thierry HUMBERT | 86 | Chimie organique |
| Frédéric JORAND | 87 | Santé publique |
| Olivier JOUBERT | 86 | Toxicologie |
| Francine KEDZIEREWICZ | 85 | Pharmacie galénique |
| Alexandrine LAMBERT | 85 | Informatique, Biostatistiques |
| Faten MERHI-SOUSSI | 87 | Hématologie |
| Christophe MERLIN | 87 | Microbiologie |
| Blandine MOREAU | 86 | Pharmacognosie |
| Maxime MOURER | 86 | Chimie organique |
| Francine PAULUS | 85 | Informatique |
| Christine PERDIAKIS | 86 | Chimie organique |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | Pharmacologie |
| Virginie PICHON | 85 | Biophysique |
| Anne SAPIN-MINET | 85 | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Gabriel TROCKLE | 86 | Pharmacologie |
| Mihayl VARBANOV | 87 | Immuno-Virologie |
| Marie-Noëlle VAULTIER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Emilie VELOT | 86 | Physiologie-Physiopathologie humaines |
| Mohamed ZAIYOU | 87 | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Colette ZINUTTI | 85 | Pharmacie galénique |
| <i>PROFESSEUR ASSOCIE</i> | | |
| Anne MAHEUT-BOSSER | 86 | Sémiologie |
| <i>PROFESSEUR AGREGÉ</i> | | |
| Christophe COCHAUD | 11 | Anglais |

]En attente de nomination

**Discipline du Conseil National des Universités*

:

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A notre Président du jury et Directeur de Thèse,

Monsieur Pierre LABRUDE,

Professeur de Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile.

Laboratoire de Physiologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction ainsi que la présidence de notre jury de thèse.

Veillez trouver dans ce travail la preuve de notre sincère reconnaissance.

A nos juges,

Madame Anne Laure NOELLE,

Docteur en pharmacie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger et guider ce travail.

Nous vous remercions pour votre grande disponibilité, vos conseils éclairés et votre expérience mis au service de ce travail.

Madame Juliette LEROY,

Docteur en Pharmacie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger et guider ce travail.

Nous vous remercions pour votre grande disponibilité, vos conseils et votre expérience mis au service de ce travail.

Madame Michèle BOUCHE- ANTUNES,

Docteur en Médecine, Médecin Généraliste.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous vous remercions pour vos conseils avisés, et d'avoir accepté d'assister à cette soutenance pour nous faire part de votre point de vue, en qualité de médecin.

Les remerciements de Lucie

A mes chers parents,

Pour m'avoir toujours soutenu et suivi dans tous mes choix,
Pour votre amour et votre présence qui ne m'ont jamais fait défaut.
Avec tout mon amour.

A ma petite sœur, Elise,

Le chemin fut difficile, semé d'embûches et il sera encore long.
Mais tu nous as montré toute ta force pour surmonter tout ça.
Je suis très fière de toi ma sœur.

A Pierre, mon amour, mon mari,

Pour ta patience, ton écoute et ton soutien dans les moments de doute,
Pour tout le bonheur et l'attention que tu m'apportes chaque jour,
Pour tous ces merveilleux moments partagés et ceux qui sont à venir,
Avec tout mon amour.

A ma famille,

Pour vos encouragements et votre soutien sans faille.

A ma belle-famille,

Pour m'avoir si bien accueillie et pour m'avoir encouragée,

A Gaëlle,

Pour ton amitié sans faille depuis notre enfance,
Malgré la distance qui nous sépare.

A Juliette,

Pour ta présence et ton soutien dans les moments les plus importants de ma vie,
Pour ton amitié sans condition.

A ma belle-sœur, Juliette,

La deuxième Juliette de ma vie,
Pour notre année de collocation,
Pour ton aide et ton soutien à notre mariage,
Je ne te remercierais jamais assez.

A Guillaume et Amélie,

Mon beau-frère et ma future belle-sœur,
Pour votre affection et votre gentillesse.

A mes amis,

Anne-laure, Ninie, Ludo, Fanny, Max, pour tous ces merveilleux moments passés ensemble et ceux qui restent à venir,
Amélie, Hélène, Clémence, Emilie, nous avons trainé en même temps sur les bancs de la fac mais nous nous sommes découvert une fois les études finies.

A Mr et Mme PRUNIERES,

Pour m'avoir donné ma chance,
Pour avoir eu la patience de me former.

A l'équipe de la pharmacie de Bonsecours,

Pour m'avoir accueillie en tant qu'étudiante,
Pour votre bonne humeur, votre écoute et tous ces petits moments de bonheur.

A vous tous, famille, amis, collègues, merci d'être là aujourd'hui par la présence ou par la pensée, merci de m'avoir encouragée durant toutes ces années.

Les remerciements de Pierre

A mes parents :

Pour m'avoir transmis les valeurs de la vie, pour votre présence, votre amour et votre Soutien.

Pour m'avoir permis de réaliser ce parcours sans ne jamais manquer de rien,
Avec tout mon amour.

A mon frère et à ma sœur :

Pour avoir toujours été présent.

Pour m'avoir soutenu et aidé jusqu'à aujourd'hui. Puisse cette journée vous apporter autant de fierté qu'à nos parents.

A ma femme :

Merci de partager avec moi ce long chemin qu'est la vie.

Merci de m'avoir poussé jusqu'au bout de ce travail dont toute la réussite t'es dédiée.

A toute ma famille :

Je vous remercie pour votre générosité et vos conseils avisés depuis toujours. Votre bienveillance porte aujourd'hui ses fruits.

A mes amis :

Aussi nombreux que vous soyez je pense à vous en ce jour. Votre présence tout au long de ma vie, vos jugements autant que votre amitié m'ont permis de finir ce travail.

A la Pharmacie du Centre à Blainville-sur-L'eau :

Qui en m'offrant une chance de débiter dans le monde du travail a su me motiver à achever cette thèse.

A la pharmacie LAMBINET à Saulxures-les-Nancy, la Pharmacie KRIGER à Richemont et à la Pharmacie LAURAIN à Lunéville :

Qui m'ont accueilli en stage durant mon cursus en pharmacie et qui ont su me transmettre le gout du travail dans le respect des règles et des patients.

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DE L'INTESTIN | 3 |
| CHAPITRE I L'appareil digestif | 4 |
| 1.1. La bouche. | 5 |
| 1.2. L'estomac. | 7 |
| 1.3. Le pancréas. | 7 |
| 1.4. Le foie. | 8 |
| 1.5. L'intestin grêle. | 10 |
| 1.6. Le gros intestin. | 24 |
| CHAPITRE II La digestion & l'absorption | 27 |
| 2.1. Les glucides. | 28 |
| 2.2. Les protéines. | 33 |
| 2.3. Les lipides. | 35 |
| 2.4. L'eau et les électrolytes. | 37 |
| DEUXIEME PARTIE : LES ALLERGIES ET LES INTOLERANCES ALIMENTAIRES | 39 |
| CHAPITRE I Les généralités sur les allergies alimentaires | 40 |
| 1.1. La définition. | 41 |
| 1.2. Les mécanismes immunologiques de l'allergie alimentaire vraie. | 47 |
| 1.3. Les facteurs favorisant l'allergie alimentaire. | 53 |
| CHAPITRE II Les allergènes alimentaires | 55 |
| 2.1. Les trophallergènes : définition. | 56 |
| 2.2. Les déterminants allergéniques. | 56 |
| 2.3. Les caractéristiques des trophallergènes. | 56 |
| 2.4. La nomenclature des allergènes. | 58 |
| 2.5. La classification des allergènes. | 58 |
| 2.6. Les voies d'exposition. | 58 |
| 2.7. Les allergènes alimentaires : les aliments responsables. | 59 |
| 2.8. Les principaux allergènes d'origines animales. | 59 |
| 2.9. Les principaux allergènes d'origines végétales. | 63 |
| 2.10. Les additifs alimentaires. | 66 |
| 2.11. Les organismes génétiquement modifiés. | 67 |
| 2.12. Le problème de l'alimentation moderne. | 67 |
| CHAPITRE III Les manifestations cliniques des allergies alimentaires | 69 |
| 3.1. Les manifestations systémiques : anaphylaxie et chocs anaphylactiques. | 70 |
| 3.2. Les manifestations digestives. | 71 |
| 3.3. Les manifestations cutanéomuqueuses. | 74 |
| 3.4. Les manifestations respiratoires. | 78 |
| 3.5. Les manifestations oculaires ou conjonctivite allergique. | 79 |
| 3.6. Les autres manifestations. | 79 |
| CHAPITRE IV L'épidémiologie des allergies alimentaires | 81 |
| CHAPITRE V Le diagnostic de l'allergie alimentaire. | 84 |
| 5.1. L'interrogatoire. | 85 |

| | | |
|------|---|-----|
| 5.2 | Les tests allergologiques. | 87 |
| 5.3 | Les tests biologiques de dépistage. | 89 |
| 5.4 | Les tests de provocation labiale et orale. | 90 |
| 5.5 | Les autres tests. | 92 |
| 5.6 | Le régime d'éviction d'épreuve. | 92 |
| | CHAPITRE VI La prévention et les traitements des allergies alimentaires | 93 |
| 6.1 | La prévention de l'AA. | 94 |
| 6.2 | Les traitements des réactions allergiques. | 97 |
| 6.3 | Le traitement de fond ou L'immunothérapie. | 102 |
| 6.4 | Les nouvelles thérapeutiques. | 103 |
| | CHAPITRE VII Les intolérances alimentaires | 105 |
| 7.1 | La définition. | 106 |
| 7.2 | Les chiffres. | 107 |
| 7.3 | L'intolérance au gluten. | 108 |
| 7.4 | L'intolérance au lactose. | 110 |
| 7.5 | L'intolérance au glucose et au galactose. | 112 |
| 7.6 | L'intolérance au fructose. | 113 |
| | TROISIEME PARTIE : LES PROBIOTIQUES DANS LA LITTERATURE | 115 |
| 1. | Les définitions et le résumé des connaissances actuelles. | 116 |
| 1.1. | Les définitions. | 116 |
| 1.2. | Le résumé des connaissances actuelles. | 118 |
| 2. | Les recommandations des experts FAO/OMS concernant les probiotiques. | 123 |
| 2.1. | La sélection des souches | 123 |
| 2.2. | L'évaluation du risque sanitaire. | 124 |
| 2.3. | L'étiquetage. | 124 |
| 2.4. | Les allégations santé. | 125 |
| 3. | Les mécanismes d'action des probiotiques et des prébiotiques. | 125 |
| 3.1. | Les effets des probiotiques sur la flore intestinale. | 127 |
| 3.2. | Les activités antibactériennes. | 129 |
| 3.3. | Les activités antitoxiques. | 129 |
| 3.4. | Les effets des probiotiques sur la digestion. | 129 |
| 3.5. | Les effets des pré- et probiotiques sur la motricité et le transit intestinal. | 131 |
| 3.6. | Les effets des probiotiques sur le SI | 131 |
| 3.7. | Les effets indésirables et les contre-indications. | 136 |
| 4. | L'intérêt des probiotiques dans les traitements des IA et AA. | 137 |
| 4.4. | Des probiotiques pour prévenir les allergies alimentaires. | 137 |
| 4.5. | Des probiotiques dans la prise en charges de certains signes cliniques de l'allergie alimentaire. | 138 |
| 4.6. | Des probiotiques dans la prise en charge des intolérances alimentaires. | 139 |
| | QUATRIEME PARTIE : LES PROBIOTIQUES EN PRATIQUE A L'OFFICINE : CONSEILS D'UTILISATION DES PROBIOTIQUES FACE A UNE INTOLERANCE OU UNE ALLERGIE ALIMENTAIRES. | 142 |
| 1. | Les spécialités à base de probiotiques et prébiotiques. | 143 |
| 1.1 | Les laboratoires PILEJE®. | 143 |

| | | |
|------|--|-----|
| 1.2 | Les laboratoires NUTERGIA® | 152 |
| 1.3 | Les laboratoires URGO®. | 155 |
| 1.4 | Les laboratoires BION filiale du groupe MERCK® | 159 |
| 1.5 | Les laboratoires ARKOPHARMA®. | 161 |
| 1.6 | Les Laboratoires BIOETHIC® avec BIOGAIA® | 165 |
| 1.7 | Les laboratoires BAUSCH + LOMB® avec BLOXAIR® | 166 |
| 2. | Un rappel sur les modalités de prise et la conservation. | 166 |
| 3. | Les cas de comptoir. | 167 |
| 3.1. | Allergie aux protéines de lait de vache. | 167 |
| 3.2. | Intolérance au gluten. | 169 |
| 3.3. | Intolérance au lactose. | 173 |
| 3.4. | Allergie aux noix et fruits à coques. | 177 |
| | CONCLUSION | 179 |
| | ANNEXES | 180 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 182 |
| | TABLE DES FIGURES | 190 |
| | TABLE DES TABLEAUX | 193 |

INTRODUCTION

La prévalence des manifestations allergiques, notamment chez les enfants en bas-âge, a considérablement augmenté dans les pays industrialisés dont la France. Plusieurs études semblent lier ce phénomène à un déséquilibre de la flore intestinale endogène au cours du premier âge. Ainsi l'idée d'administrer des pré- et probiotiques pour rétablir cet équilibre paraît intéressante.

D'autres études tendent à prouver l'intérêt thérapeutique des pré- et probiotiques, tant dans les allergies et intolérances alimentaires que dans certaines pathologies liées de près ou de loin au système immunitaire tels que les maladies atopiques, l'eczéma, la maladie cœliaque ... Or notre système immunitaire est stimulé et modulé en partie par les microbiotes intestinaux.

Les pré- et probiotiques seraient alors une solution complémentaire et ou alternative aux traitements existant. A travers cette hypothèse, c'est un formidable espoir de nouveaux traitements qui se dessine depuis quelques années.

Cela étant dit, que savons-nous aujourd'hui de ces souches ? Qu'est-ce que des pré- et probiotiques ? A quelles pathologies s'adressent-ils ? Ont-ils une activité significative lors de leur utilisation ?

De plus l'industrie du médicament y voit une opportunité pour présenter nombre de produits contenant des souches. Ces spécialités possèderaient certaines propriétés thérapeutiques. Cependant comme tout nouveau produit, un nouveau marché économique s'ouvre. Il est donc légitime de se demander si les intérêts financiers des laboratoires pharmaceutiques ne masquent pas un risque pour la santé. Les pré- et probiotiques sont-ils dangereux ? Où en est la législation et quelle est l'encadrement imposé par les instances de santé ?

Enfin, à l'heure actuelle, quels conseils vis-à-vis de ces nouveaux produits peuvent proposer les pharmaciens.

Cette thèse a pour objectif d'essayer d'apporter des réponses à l'ensemble de ces interrogations. Pour cela, ce travail s'appuie sur des études datant de plusieurs décennies mais également de l'actualité proche. Nous souhaitons ainsi éclairer au mieux l'ensemble des acteurs de la santé mais aussi l'ensemble des patients.

Cette thèse s'organise en quatre grandes parties. Dans la première, est résumée la physiologie digestive ainsi que la digestion. Dans la seconde sont abordés les principaux aspects des allergies et, de façon plus succincte, les intolérances alimentaires. Nous justifions ce choix par une plus grande connaissance scientifique des allergies ; les intolérances ayant longtemps étaient confondues avec celles-ci. La troisième partie définit la notion de pré- et probiotiques puis s'intéresse à leur vertu reconnu et ou supposé vis-à-vis, notamment des allergies et intolérances alimentaires. Enfin dans la quatrième et dernière partie nous présentons un

échantillon de spécialités contenant des probiotiques disponibles en pharmacies.
Puis nous répondrons à quatre cas de comptoirs qui illustrent certaines demandes médicales en pharmacie.

**PREMIERE
PARTIE
PHYSIOLOGIE DE
L'INTESTIN**

CHAPITRE I

L'appareil digestif

1.1. La bouche.

1.1.1. La morphologie.

1.1.1.1. La cavité buccale (Figure 1).

Elle représente le premier segment du tube digestif. Elle est divisée en deux parties :

- Le vestibule, compris entre les dents et la face interne des joues et des lèvres ;
- La cavité buccale, délimitée en avant et sur les côtés par les dents, et en arrière par l'isthme du gosier.

Les limites de la cavité buccale sont :

- En haut : le palais osseux et membraneux ;
- En bas : la langue et plancher buccal ;
- Latéralement : les joues ;
- En avant : la lèvre supérieure et inférieure ;
- En arrière : l'isthme du gosier et les amygdales.

1.1.1.2. Les dents.

Les arcades dentaires maxillaires et mandibulaires sont composées de 20 dents déciduales pendant l'enfance, puis de 32 à l'âge adulte :

- La denture lactéale: 4 incisives (centrales et latérales), 2 canines et 4 molaires ;
- La denture définitive: 4 incisives, 2 canines, 4 prémolaires et 6 molaires (dont les troisièmes molaires dites "dents de sagesse").

1.1.1.3. La langue.

C'est un organe musculaire qui est responsable du goût par l'intermédiaire des papilles gustatives, mais aussi de la phonation et de la bonne mastication du bol alimentaire.

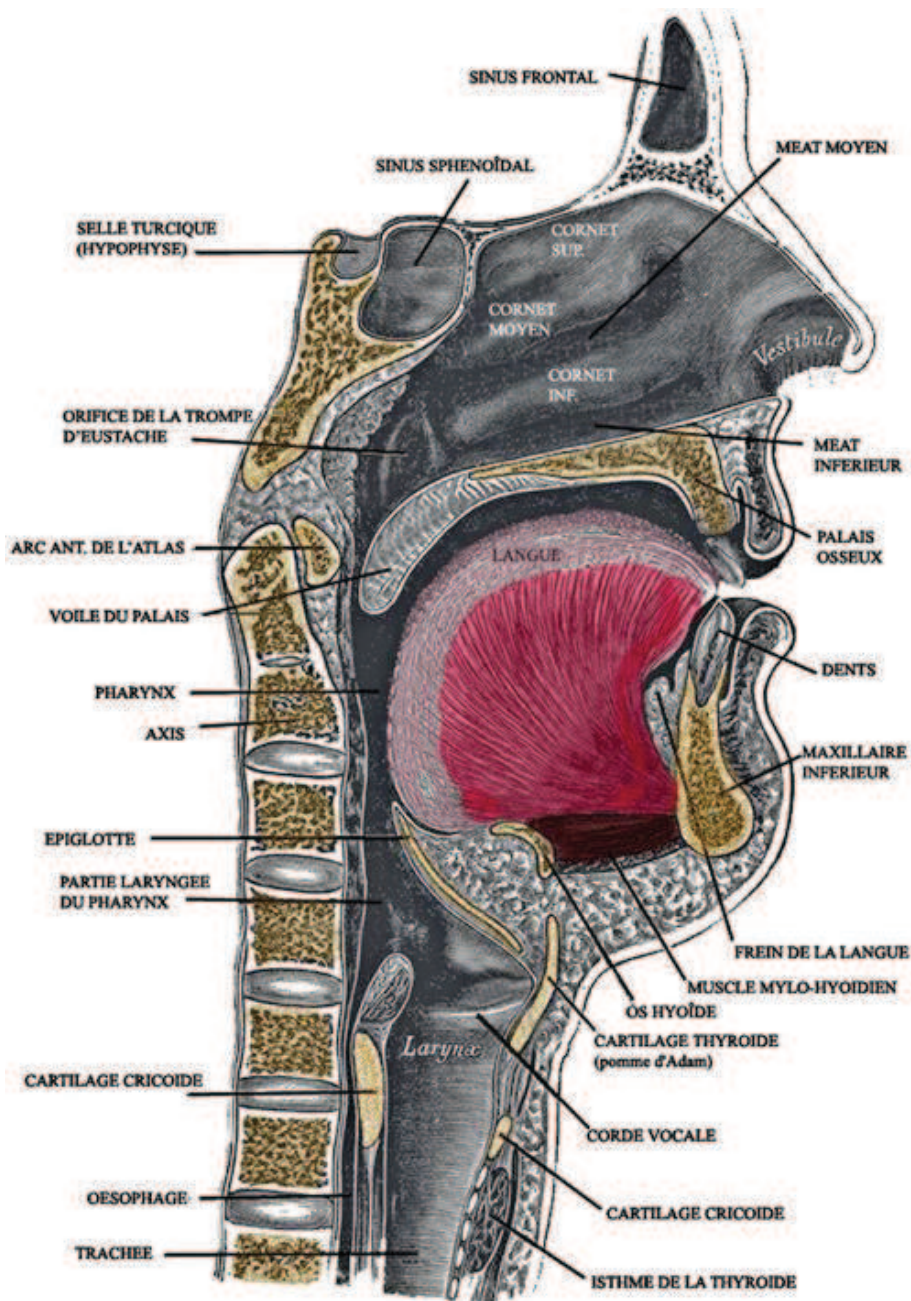


Figure 2: Cavité buccale. (Robert, 2006)

1.1.1.4. Les glandes salivaires.

Les glandes salivaires sont associées à la cavité buccale, il existe : les glandes salivaires parotides, sous-maxillaires et sublinguales. Les glandes salivaires sont des glandes exocrines. La salive est le liquide résultant de la sécrétion de l'ensemble de ces glandes, la salive contient de l'eau, des sels minéraux, du mucus et des enzymes, en particulier de l'amylase (Martin Catala, 2007).

1.2. L'estomac.

Situé entre l'œsophage et le duodénum. L'estomac reçoit les aliments mâchés dans la bouche et déglutis dans l'œsophage. L'estomac est en forme de J majuscule,

à l'âge adulte il fait 15 cm de haut, contient 50 ml à vide, et peut contenir jusqu'à 4 litres.

1.2.1. La morphologie.

L'estomac est composé de trois parties, de haut en bas :

- Le fundus ;
- Le corps ;
- L'antre.

Entre l'antre et le corps existe une zone de striction permanente, sorte de sphincter fonctionnel limitant les passages du haut vers le bas.

Au niveau de la jonction œso-gastrique, se trouve l'angle de Hiss qui empêche les reflux gastriques acides vers le haut.

La partie inférieure (pylore) comprend le muscle sphincter pylorique, qui permet la sortie cadencée du chyme gastrique dans le duodénum (Martin Catala, 2007).

1.2.2. La digestion.

Les sécrétions gastriques sont le fait des glandes gastriques spécialisées qui comportent diverses cellules sécrétrices en fonction de leur localisation dans l'estomac. Ainsi, les glandes du cardia produisent essentiellement du mucus tandis que celles du corps produisent du mucus, du pepsinogène (enzyme inactive qui est transformée en pepsine active), de l'acide chlorhydrique et des hormones gastriques. Le pylore produit principalement de la gastrine.

La muqueuse du fundus et de l'estomac comporte des glandes gastriques. Ces glandes sécrètent, des pepsines. Ces sécrétions, permettent la décomposition des aliments protéinés. Cette décomposition joue un rôle majeur pour la transformation des particules alimentaires en réduisant leur taille (Martin Catala, 2007).

1.3. Le pancréas.

Le pancréas est une volumineuse glande amphicrine. Le pancréas exocrine est une glande à l'intérieur de laquelle sont dispersées les formations glandulaires endocrines : les îlots de Langerhans. Le pancréas exocrine comporte les acini pancréatiques et les canaux excréteurs (Martin Catala, 2007).

1.3.1. Les acini pancréatiques.

Ils sont faits de cellules glandulaires. Le contenu enzymatique des vésicules de sécrétion est fait de protéases (trypsinogène, chymotrypsinogène,

carbosylpolypeptidase), de lipase et d'amylase ; il est déversé dans la lumière de l'acinus par un mécanisme d'exocytose (Ganong, 2005).

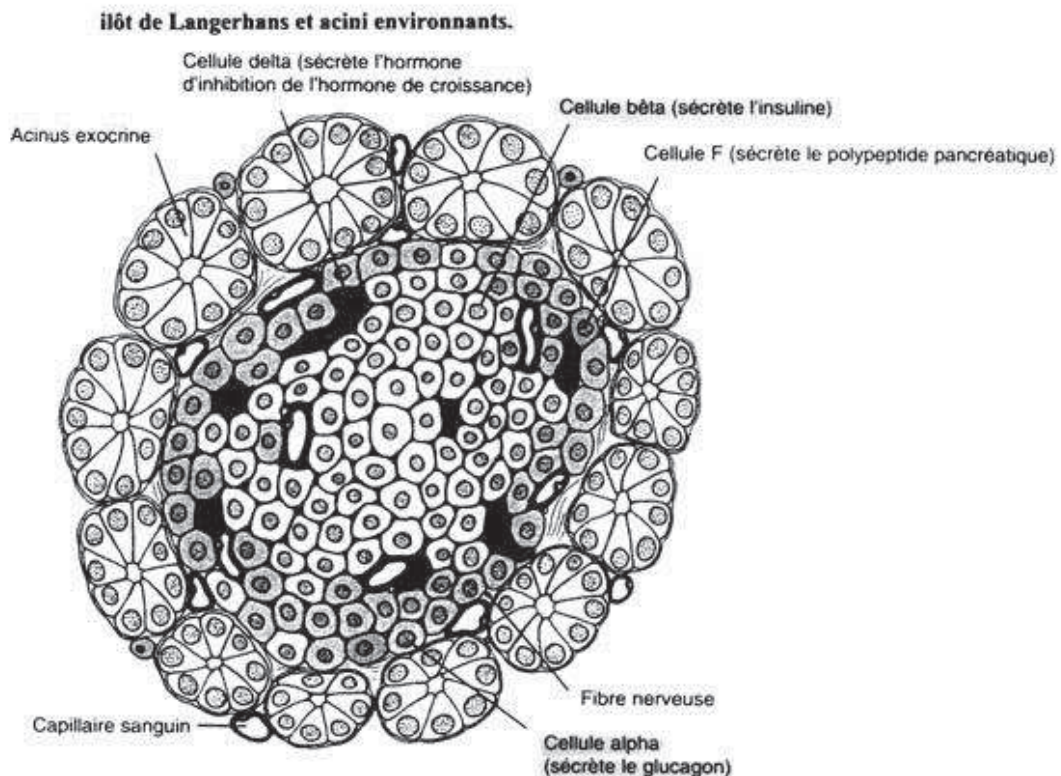


Figure 3: Les îlots de Langerhans (Labayle, 2000)

1.3.2. Les canaux excréteurs.

Ils forment un système de conduits ramifiés. Les cellules épithéliales formant la paroi de ces canaux sécrètent et déversent dans leur lumière une sécrétion aqueuse, riche en bicarbonates et dépourvue d'enzymes, qui contribue, avec la sécrétion enzymatique des acini, à former le suc pancréatique qui sera déversé dans le duodénum (Ganong, 2005).

1.4. Le foie.

Le foie est un organe plein situé dans la cavité abdominale. C'est le plus gros des organes humains. Il est divisé en plusieurs lobes.

1.4.1. La morphologie.

Le foie est constitué de cellules hépatiques (hépatocytes) organisées en travées autour des sinusoides (capillaires hautement perméables où le sang circule). L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique. Ses échanges avec le reste du corps se font pour la plupart à travers sa double irrigation sanguine (veine porte et artère hépatique), qui se termine par une multitude de capillaires jusqu'à l'intérieur du foie (Labayle, 2000).

80 % des cellules du foie sont des hépatocytes mais il existe d'autres types cellulaires :

- Les cellules des canaux biliaires ;
- Les cellules endothéliales ;
- Les cellules de Küppfer (macrophage) ;
- Les cellules stellaires. Elles ont une fonction métabolique de la vitamine A et des lipides, et fabriquent la matrice extracellulaire autour de cellules endothéliales ;
- Les lymphocytes hépatocytaires ;
- Les cellules ovales (cellules pluripotentes) qui ont une fonction de régénération des hépatocytes et des cellules endothéliales.

Les cellules hépatiques sont groupées à l'intérieur du foie en formations spéciales, les lobules hépatiques.

Les hépatocytes sécrètent la bile dans les canalicules biliaires qui confluent et forment les canaux hépatiques droit et gauche dont la réunion forme le canal hépatique commun qui quitte le foie au niveau du hile hépatique (Labayle, 2000).

Le système collecteur de la bile comprend plusieurs niveaux :

- Les canaux de Hering relient les canalicules aux canaux biliaires ;
- Les canaux biliaires intralobulaires sont entourés d'un plexus veineux permettant la réabsorption de solutés, les cellules des canaux biliaires assurent également la sécrétion de substances telles que la céruloplasmine ou des bicarbonates ;
- Les canaux hépatiques puis le canal cholédoque véhiculent la bile en y ajoutant du mucus venant des glandes muqueuses siégeant dans le chorion des voies biliaires extra-hépatiques. La contraction ou le relâchement du sphincter d'Oddi permet la régulation du passage de la bile dans l'intestin ;
- La vésicule biliaire, branchée sur ces voies excrétrices, assure entre les repas le stockage et la concentration de la bile par réabsorption de 90 % de l'eau (Ganong, 2005).

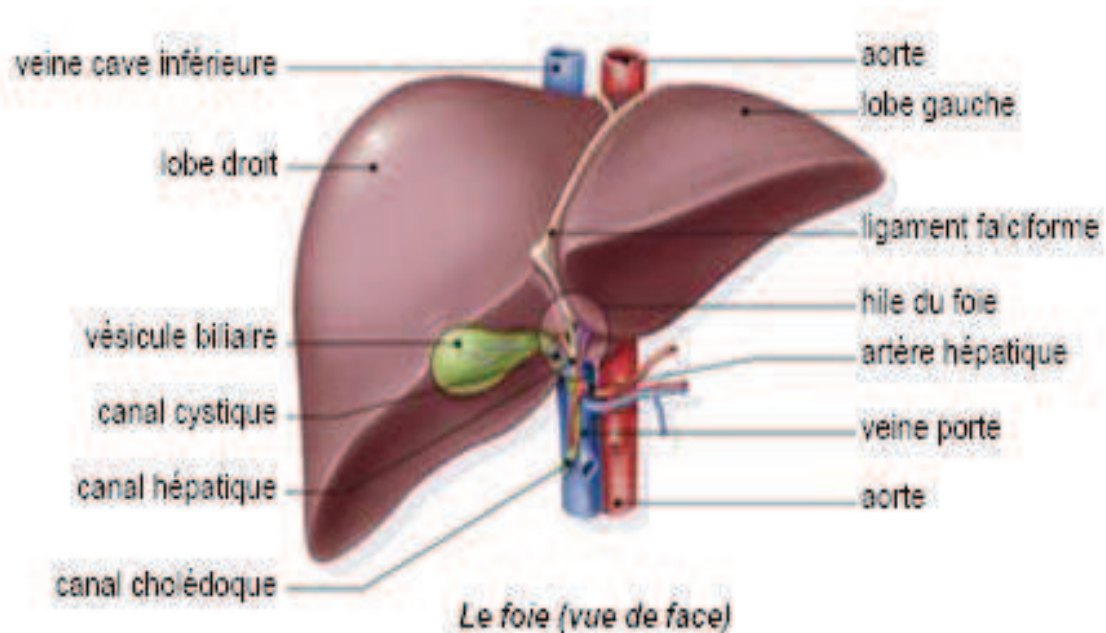


Figure 4: Le foie. (AMFE, 2013)

1.4.2. Les fonctions du foie.

Nous ne détaillerons que la fonction nutritionnelle :

- Il joue un rôle dans le métabolisme des glucides :
 - o La décomposition de l'insuline et d'autres hormones ;
 - o La néoglucogenèse (fabrication d'une nouvelle molécule de glucose à partir d'une molécule non-glucidique) ;
 - o La glycogénolyse (formation de glucose à partir de glycogène) ;
 - o La glycogénogenèse (formation de glycogène à partir de glucose).
- Il joue également un rôle dans le métabolisme des lipides :
 - o La synthèse de cholestérol ;
 - o La dégradation du cholestérol en acides biliaires. Le foie est le seul organe permettant l'élimination du cholestérol ;
 - o La production de triglycérides ;
 - o La synthèse de lipoprotéines.

Notons que le foie emmagasine les vitamines liposolubles (A, D, K et E) et qu'il emmagasine le glycogène (Labayle, 2000).

1.5. L'intestin grêle.

Nous allons détailler l'intestin grêle d'avantage car c'est l'organe majeur de l'absorption des aliments, et l'organe d'où proviennent certaines allergies et intolérances alimentaires.

1.5.1. L'architecture.

L'intestin grêle va de l'estomac au côlon, du pylore au sphincter iléocœcal. Sa taille est de 5 à 6 mètre. Il se décompose en trois parties :

- Le duodénum, qui forme un cadre dans lequel vient se placer la tête du pancréas ;
- Le jéjunum, formé d'anses horizontales ;
- L'iléon, formé d'anses verticales.

Notons que les voies biliaires et pancréatiques s'abouchent dans le duodénum (Seignalet J., 2004).

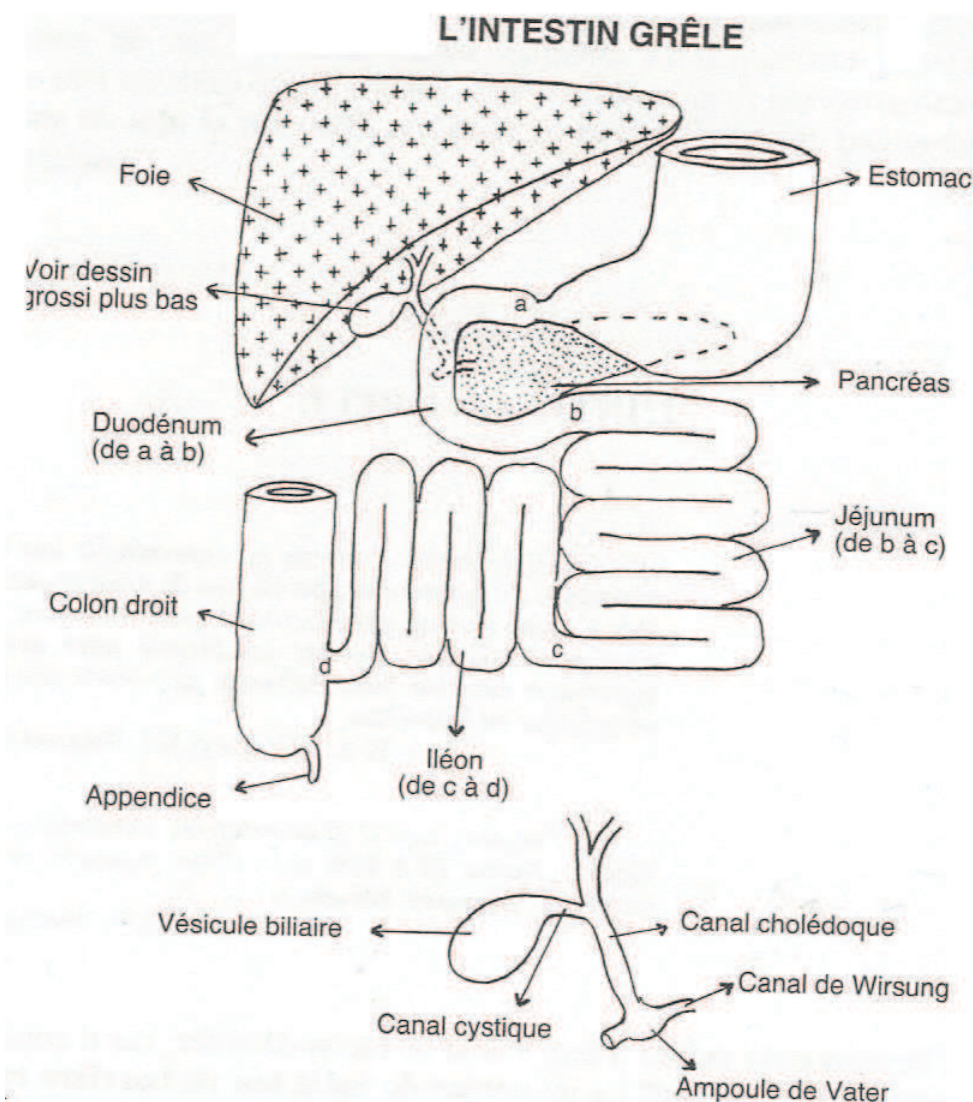


Figure 5: L'intestin grêle. (Société Canadienne du cancer, 2013)

1.5.2. La structure.

La paroi intestinale est formée de plusieurs couches qui sont, en partant de la lumière digestive :

- La muqueuse ;
- La sous-muqueuse ;
- La musculuse.
- La séreuse.

Nous ne décrivons que la muqueuse, car c'est elle qui joue un rôle capital dans la digestion.

1.5.2.1. La muqueuse.

La muqueuse est un épithélium avec une seule épaisseur de cellules reposant sur un chorion conjonctif appelé lamina propria. La muqueuse présente de très nombreuses excroissances de 0.1 à 0.8 millimètre de haut nommées villosités, séparées par des parties plus creuses, nommées cryptes. Cette disposition accroît considérablement la surface fonctionnelle de l'intestin, qui dépasse 100 mètres carrés (Minaire, Forichon, & Meunier, 1990). Si l'on tient compte de la bordure en brosse des entérocytes, cette surface atteint même 600 mètres carrés. (Seignalet J., 2004)

1.5.2.2. Les villosités.

Chaque villosité contient :

- Une artériole ;
- Un réseau capillaire ;
- Une veinule ;
- Des petits vaisseaux lymphatiques drainés par un chylifère central.

On rencontre aussi dans la muqueuse des follicules lymphoïdes et des plaques de Peyer.

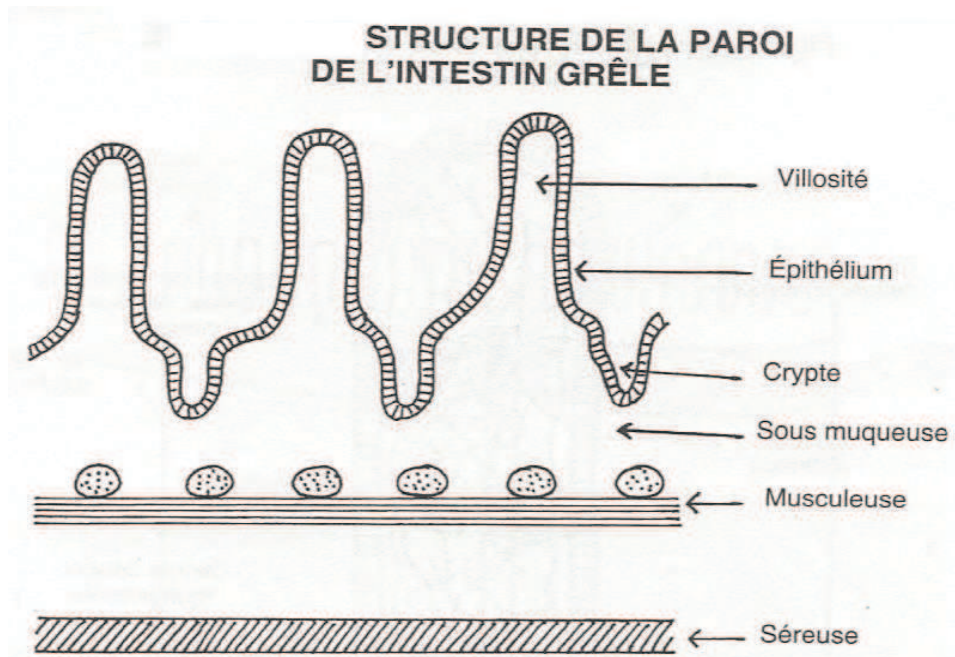


Figure 6: La structure de la paroi de l'intestin grêle (Ducluzeau R., 1993)

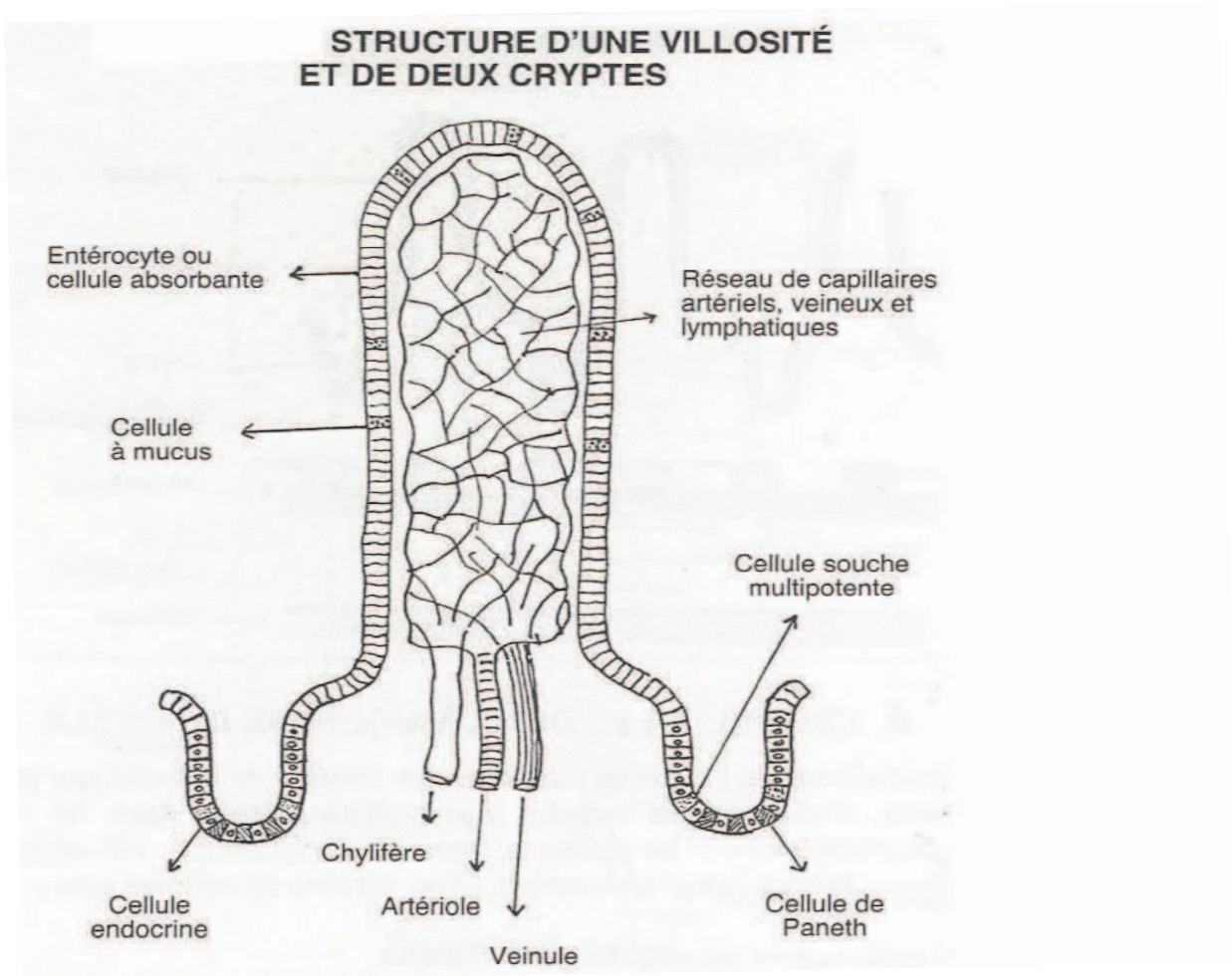


Figure 7: La structure d'une villosité (Ducluzeau R., 1993)

1.5.3. Les cellules de la muqueuse.

L'épithélium est constitué par plusieurs variétés de cellules qui proviennent toutes d'une cellule souche pluripotente située dans les cryptes (Haffen K., 1990). Le renouvellement des cellules des villosités se fait donc depuis la base jusqu'au sommet. Cinq variétés de cellules sont à étudier.

1.5.3.1. Les entérocytes ou cellules absorbantes.

Les plus nombreux, ils sont haut, étroits, forment une palissade (épithélium cylindrique) interrompue par endroits par une cellule à mucus et au niveau des plaques de Peyer par les cellules M. au pôle apical.

Les entérocytes portent une bordure en brosse.

La durée de vie moyenne des entérocytes est courte, de sept jours dans le duodénum et le jéjunum, de trois jours dans l'iléon. Les agressions par des éléments intra-intestinaux réduisent leur vie mais le renouvellement est rapide à partir des cellules souches.

Les entérocytes sont soudés les uns aux autres par trois types de jonction : (Minaire, Forichon, & Meunier, 1990). La plus importante est la jonction serrée relie les parois latérales des entérocytes, dans leur partie apicale, près de la lumière intestinale (Ballard, Hunter, & Taylor). Ce type de jonction n'est pas statique. Elle peut être plus ou moins serrée par la détente ou la contraction de deux systèmes :

- Des filaments d'actine à l'intérieur qui unissent la jonction serrée au cytosquelette ;
- Un anneau d'actine qui fait le tour de la partie supérieure de l'entérocyte. Certaines hormones et certains seconds messagers régulent le fonctionnement de ce dispositif.

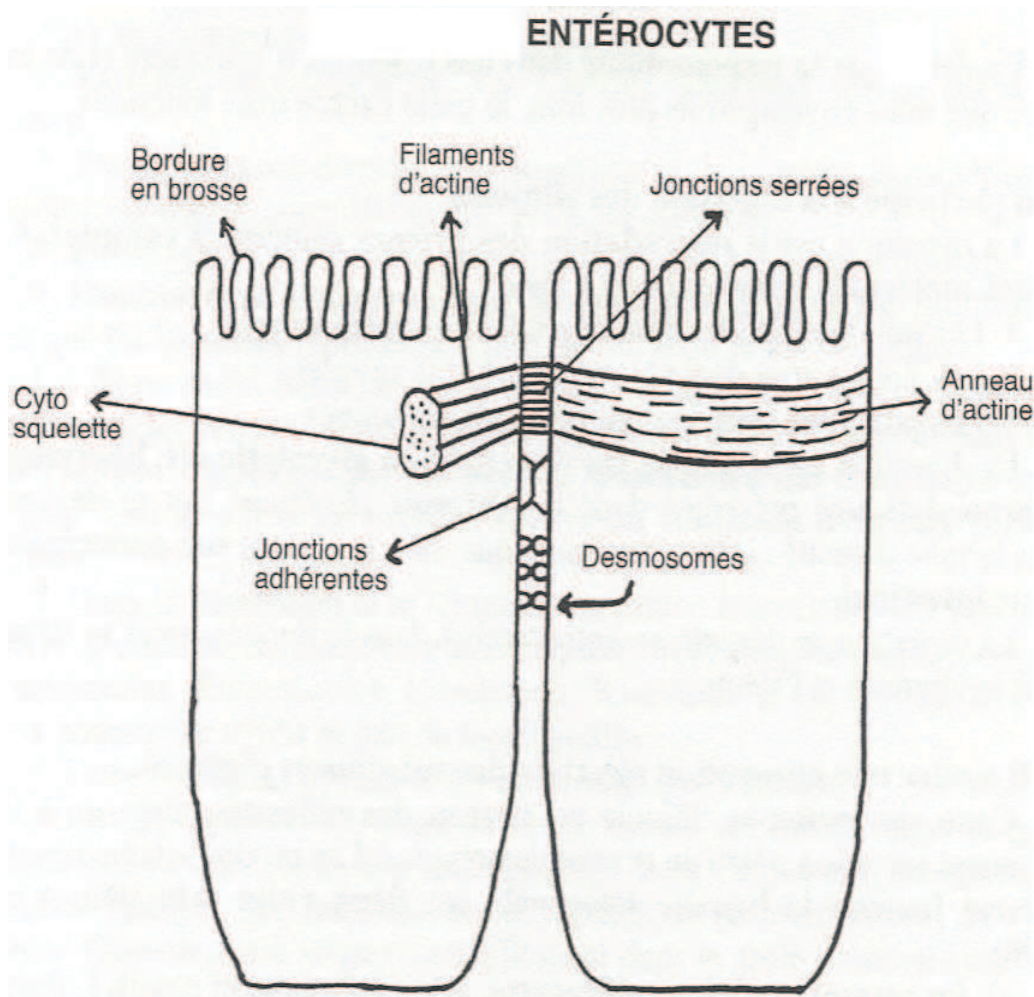


Figure 8: Les jonctions serrées (Ducluzeau R., 1993)

1.5.3.2. Les desmosomes.

Ils sont placés au-dessous des jonctions adhérentes, sont assimilables à des boutons pression. (Seignalet J., 2004)

1.5.3.3. Les cellules à mucus.

Ces cellules sécrètent les peptides trifoliés et le mucus.

1.5.3.4. Les peptides trifoliés.

Ils ont une structure particulière, avec trois ponts disulfures tendus entre six cystéines, ce qui leur confère un aspect en feuille de trèfle. Leur structure compacte leur permet de résister aux enzymes protéolytiques. Ils jouent un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale et dans la cicatrisation de ses blessures (Sands B.E., 1996).

1.5.3.5. Le mucus.

Chaque jour sont produit trois litres de mucus, dont le pH est alcalin et qui est chargé de protéger la muqueuse intestinale contre divers agresseurs comme le pH extrême des sucs digestifs, les enzymes digestives...

Le mucus est un mélange de mucines qui sont des glycoprotéines où les glucides (glycannes) sont beaucoup plus abondants que les peptides : 85% contre 25%. (Seignalet J., 2004)

Ce sont cependant les peptides qui constituent la fraction la plus intéressante, car ils sont extrêmement variables. Il existe des centaines de mucines différentes (Gum J.R., 190).

1.5.3.6. Les cellules de Paneth.

Elles sont au fond des cryptes. Elles y secrètent des lysozymes et des défensines.

Les cellules endocrines, sont localisées principalement au fond des cryptes où elles y secrètent des peptides comme (Ganz T., 2000) :

- Le Gastric Inhibitor Peptide ;
- La sécrétine ;
- La cholecystokinine ;
- Le peptide YY ;
- L'enteroglucagon.

1.5.3.7. Les cellules M.

Elles représentent 5 à 10 % du total des cellules.

1.5.4. Les rôles de l'intestin grêle.

L'intestin grêle joue un rôle important dans l'immunité et dans la tolérance mais nous allons déjà détailler trois autres de ses fonctions.

1.5.4.1. La digestion des aliments.

La digestion est la dégradation des grosses molécules complexes en petites molécules simples :

- Les polysaccharides sont dégradés en sucres simples ;
- Les lipides sont dégradés en corps gras simples ;
- Les protéines sont dégradées en acides aminés ;

La digestion est effectuée par des enzymes :

- Glycolytiques ;
- Lipolytiques ;
- Protéolytiques.

Toutes sont présentes dans les diverses sécrétions qui se déversent dans le tube digestif :

- La salive ;
- Le suc gastrique ;
- La bile ;
- Le suc pancréatique ;
- Le suc intestinal.

1.5.4.2. L'absorption des aliments.

Cette absorption se déroule au niveau des villosités alors qu'à l'inverse une sécrétion a lieu au niveau des cryptes. Les produits de la digestion peuvent franchir la barrière intestinale par deux voies (Minaire, Forichon, & Meunier, 1990) :

- Une voie entre les entérocytes selon un transport passif ;
- Une voie par les entérocytes, avec traversée de la membrane apicale puis de la membrane basolatérale. C'est un transport actif avec pinocytose ou endocytose par des récepteurs. L'énergie étant fournie par l'ATP.

L'absorption des diverses substances est régulée. Les produits de la digestion des glucides et des protéides ainsi que les triglycérides à chaîne moyenne sont drainés par le sang et passent par le foie. Les produits de la digestion des lipides sont drainés par la lymphe. (Seignalet J., 2004)

1.5.4.3. La progression du chyle

Les substances en cours de digestion dans la lumière intestinal constituent le chyle. Elles cheminent à l'intérieur du grêle et passent dans le côlon. Ce transit est provoqué par les contractions des muscles lisses de la paroi du grêle. C'est le péristaltisme.

1.5.5. La flore bactérienne du grêle.

Le tractus digestif de l'homme contient environ 10^{14} bactérie soit près de dix fois le nombre total de cellules de l'organisme (Cerf, 1991).

Dès la naissance les bactéries apportées par l'air et par les aliments envahissent le tube digestif.

La flore varie en quantité selon les étages :

- D'abondance moyenne dans la bouche ;
- Raréfiée dans l'estomac car l'acidité gastrique détruit 99 % des germes ;
- Plus nombreuse dans le grêle supérieur où le nombre de bactéries par millilitre est estimé entre 10^3 et 10^6 selon les auteurs ;
- Plus forte encore dans le grêle inférieur, 10^6 à 10^7 par millilitre ;
- Extrêmement abondante dans le côlon, 10^9 à 10^{11} par millilitre si bien que les bactéries représentent la moitié du poids des selles.

La flore varie dans sa composition selon les niveaux. Les germes aérobies seuls présents dans la partie supérieure du tube digestif sont progressivement supplantés par les germes anaérobies qui constituent 99 pour 100 du total dans le côlon. Le grêle se trouve au confluent des deux variétés de flore :

- Dans le duodénum et le jéjunum on trouve essentiellement des aérobies, en particulier Colibacilles, Entérocoques, Streptocoques, Staphylocoques, Pseudomonas, Entérobactéries, Citrobacter, Klebsiella (Cerf, 1991). Il n'y a pas d'anaérobie strict et peu de Lactobacilles ;
- Dans l'iléon au contraire, les anaérobies prédominent.

Au total, environ 400 espèces bactériennes cohabitent dans le grêle (Floc M.H., 198). On distingue une flore de passage, incapable de se développer, et une flore résidante, capable de se multiplier et de s'implanter. Cette dernière siège essentiellement dans le grêle terminal et surtout dans le côlon. (Seignalet J., 2004)

La flore intestinale est influencée par plusieurs facteurs :

- L'acidité gastrique : en cas de d'achlorhydrie ou d'hypochlorhydrie le nombre de bactérie se multiplie par 10000 dans le grêle supérieur, avec augmentation des lactobacilles et apparition d'anaérobies ;
- Le péristaltisme, surtout actif dans le grêle supérieur, qui a tendance à pousser les germes vers l'extrémité inférieure du tube digestif ;
- Les interactions entre bactéries : certaines espèces inhibent ou facilitent le développement d'autres espèces (Ducluzeau R., 1993) ;
- L'alimentation : il est admis que le régime carné favorise le développement d'une flore de putréfaction alors que le régime végétarien favorise une flore de macération ;
- Les anticorps sécrétés par les plasmocytes de la paroi intestinale. Les plus importants sont les IgA sécrétoire qui inhibent la prolifération de la flore intestinale ;
- Le mucus qui entrave l'action de certaines bactéries et qui à l'inverse, en protège d'autre contre les effets de l'acide chlorhydrique, des anticorps ou des enzymes digestives ;

- L'adhérence de certaine bactérie à des récepteurs spécifiques des cellules épithéliales

La flore intestinale est le produit d'un équilibre qui s'il est rompu provoque des pathologies. Classiquement on distingue deux états :

- Un état physiologique où la flore est saprophyte, vivant dans la lumière digestive sans nuire à l'homme et même en lui rendant service, car une symbiose s'établit entre les germes et leur hôte humain ;
- Un état pathologique où la flore devient pathogène. Une bactérie prolifère à l'excès et va provoquer une maladie,
 - En libérant une toxine (*colibacilles*, *staphylocoques*).
 - En lésant, voire en traversant l'épithélium de la muqueuse (*Shigella*, *Salmonella*) (Cerf, 1991).

1.5.6. Les défenses du grêle.

La muqueuse du grêle est un immense filtre dont la surface fonctionnelle atteint 100 mètres carrés, voire de 600 mètre carrés en tenant compte des bordures en brosse, et dont l'épaisseur est très faible, 1/40 de millimètre, car les entérocytes sont disposés en une seule couche. Ce mince épithélium est cependant la seule barrière qui sépare notre milieu intérieur de certains agents nocifs de l'environnement. (Seignalet J., 2004)

La muqueuse du grêle est protégée par deux modes de défenses :

- Les non immunes ;
- Les immunes.

1.5.6.1. Les défenses non immunes.

Elles interviennent en première ligne et comprennent (Sarker S., 1992) :

- Le suc gastrique acide ;
- Le suc pancréatique et la bile qui fractionnent les macromolécules ;
- La motricité de l'intestin consécutive au péristaltisme ;
- Le renouvellement rapide des cellules épithéliales de la muqueuse.
- La flore intestinale, car les germes saprophytes s'opposent à la multiplication des germes pathologiques ;
- Les sécrétions intestinales émises au niveau des cryptes ;
- Le mucus, avec les peptides trifoliés et de très nombreuses variétés de mucines (Porchet N., 1991) ;
- Le lysozyme, une enzyme capable de dissoudre les parois de beaucoup de bactéries ;
- Les défensines, peptides antimicrobiens qui sont produit très rapidement. (Seignalet J., 2004)

1.5.6.2. Les défenses immunes.

Il existe deux structures :

- Les cellules disséminées dans la muqueuse :
 - Les lymphocytes B et les plasmocytes sécrètent beaucoup plus d'IgA que d'IgM et d'IgG ;
 - Les lymphocytes T et les macrophages sont également nombreux.
- Les follicules lymphoïdes et les plaques de Peyer .Ce sont des formations plus complexes. Les plaques de Peyer sont recouvertes par un épithélium de surface spécialisé. Celui-ci dépourvu de villosités contient des cellules particulières, les cellules M intercalées entre les entérocytes (Owen R.L., 1994). Les cellules M sont pauvres en lysosomes, elle sont dépourvues de bordure en brosse, elles émettent de longs pseudopodes et ne sécrètent pas d'IgA. Le cytoplasme des cellules M forme des replis où viennent se loger les l'ymphocyte T, B plasmocyte et macrophages. Les cellules M sont le lieu de présentation des antigènes de l'environnement aux lymphocytes. (Seignalet J., 2004)

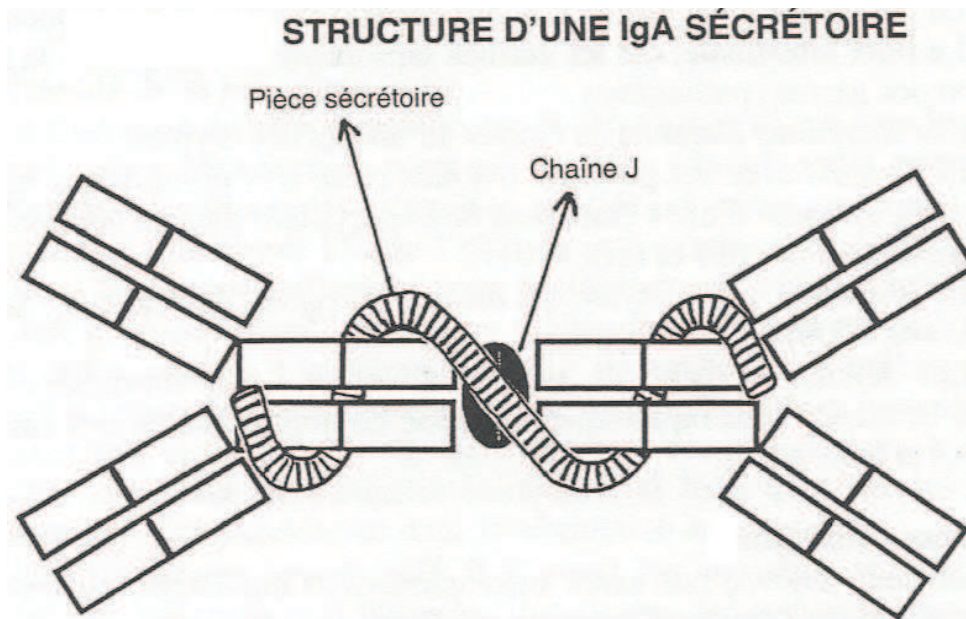


Figure 9: La structure d'une IgA. (Ducluzeau, 1993)

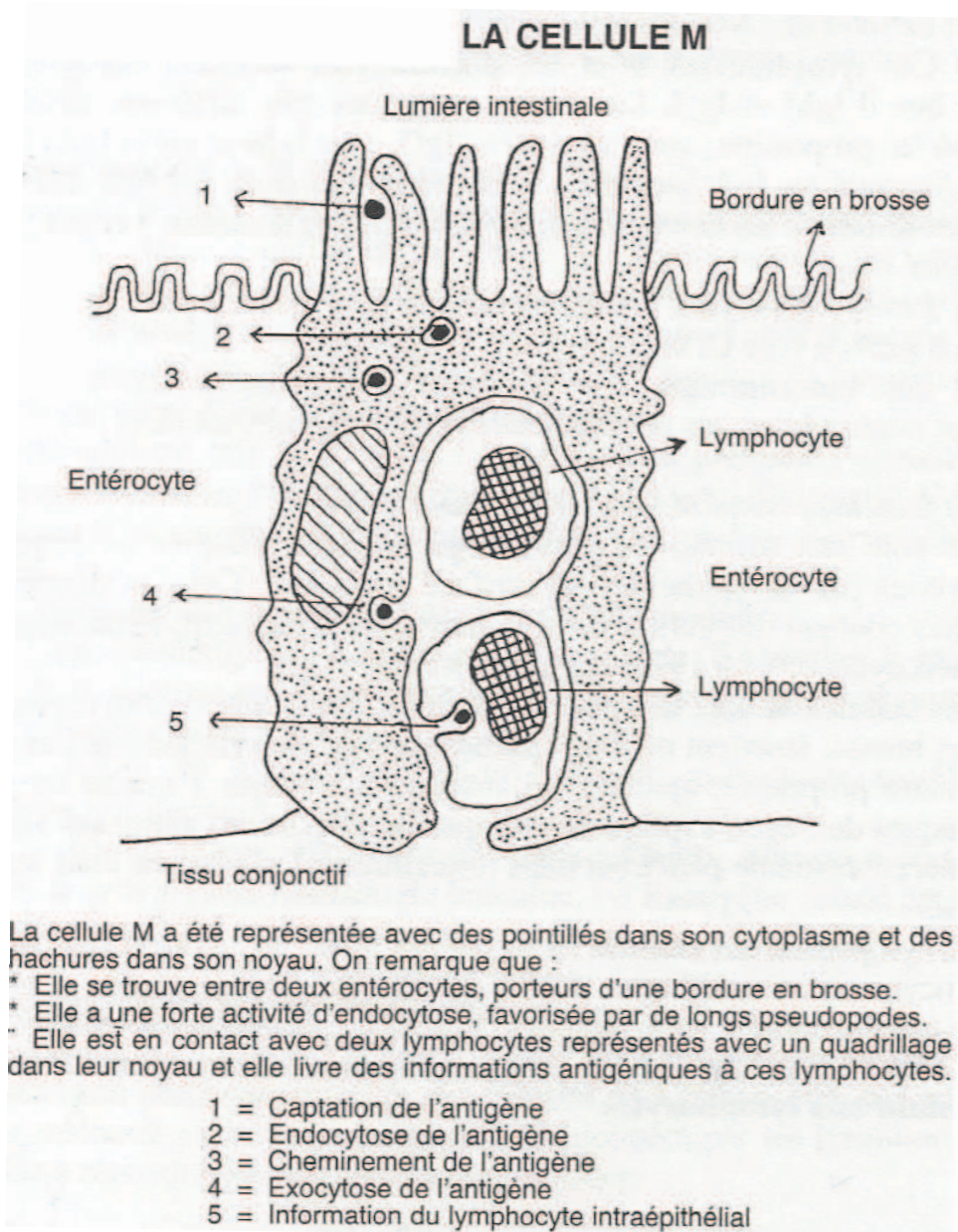


Figure 10: La structure d'une cellule M. (Ducluzeau R., 1993)

1.5.6.2.1. Les immunoglobulines A sécrétoires.

Les IgA sécrétoires résultent de l'association du produit de deux types cellulaires différents : d'une part, les plasmocytes muqueux synthétisant des IgA dimériques associées par une pièce et, d'autre part, les cellules épithéliales produisant une structure complémentaire, la pièce sécrétoire. Celle-ci s'intègre à la structure dimérique existante et assure son transport vers la lumière de l'intestin par un phénomène de transcytose dirigée à travers la cellule épithéliale. C'est cette structure qui permet aux IgA sécrétoires de résister aux agressions chimiques et enzymatiques dans les sécrétions muqueuses.

1.5.6.2.2. Les Iga1 protéases.

Il existe deux sous classe IgA sécrétoires : IgA1 et IgA2

Pour réussir à survivre au sein de leur hôte, les microorganismes, doivent échapper au système immunitaire. Les Iga1 protéases représentent une défense idéale pour certaines bactéries. Les protéases peuvent cliver une région des IgA1 les rendant inefficaces.

Pour pallier à cela il existe les IgA2. Elles sont insensibles à ces protéases.

1.5.6.2.2.1. Les fonctions des IgA sécrétoires.

- L'exclusion antigénique ;
- La neutralisation virale.

1.5.6.2.3. Le G.A.L.T.

Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) forment une partie des organes lymphoïdes secondaires qui se situent de manière diffuse dans différents organes du corps, toujours sous l'épithélium de la muqueuse. Ces tissus lymphoïdes associé aux muqueuses sont histologiquement et fonctionnellement proches des follicules trouvés dans les ganglions, ils contiennent des lymphocytes B et T et T auxiliaires.

Le GALT gut-associated lymphoid tissue est un MALT situé dans le chorion de l'intestin grêle, composé entre autres par les plaques de Peyer

1.5.7. L'hyperperméabilité du grêle.

L'étanchéité du grêle est imparfaite (Fairclough P.D., 1980).

A l'état physiologique un passage exagéré de protéines alimentaires est nécessaire pour expliquer :

- Les accidents d'atopie après une consommation de lait ou d'œuf ;
- L'intolérance au lait de vache chez l'adulte ;
- L'intolérance au gluten chez l'adulte.

1.5.7.1. Les méthodes de mesure de la perméabilité du grêle.

On utilise des substances inertes, qui franchissent sans transformation et sans aide la muqueuse, puis sont éliminées par les urines où l'on mesure leur débit, après charge orale (Bjarnason, Macpherson, & Hollander, 1995).

Les principaux produits sont :

- Lactulose/mannitol ;
- Chrome/mannitol ;
- L Rhamnose ;
- Polyéthylène glycol ;
- Technétium 99/EDTA.

1.5.7.2. Les causes de l'hyperperméabilité.

La voie transcellulaire est solide et rarement perturbée. Toutefois une agression des entérocytes peut provoquer la mort de certaines cellules, le raccourcissement et l'atrophie des villosités. L'épithélium se reconstitue mais les entérocytes jeunes sont pauvres en enzymes et moins efficaces.

La voie intercellulaire est beaucoup plus fragile. Le point faible est les jonctions reliant les entérocytes qui peuvent se distendre

Certaines bactéries comme *staphylocoques*, *streptocoque*, *shigella*, *klebsiella*, *salmonella*, *campylobacter*, *colibacilles*, *clostridium*, peuvent se multiplier excessivement et libérer des toxines et donc léser les cellules épithéliales.

Certains aliments également et surtout certains médicaments comme :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les salicylés et les corticoïdes provoquent une inflammation et parfois un ou des ulcères.
- Les interférons qui se fixent sur les récepteurs membranaires au pôle basal des entérocytes et distendent les jonctions.
- Les antibiotiques qui altèrent de façon importante l'équilibre bactérien intestinal

De façon plus générale : radicaux libres ; pesticides ; tabac ; radiothérapie ; chimiothérapie ; polluant... (Seignalet J., 2004)

1.5.8. La tolérance orale.

L'intestin grêle est une immense zone de contact et d'absorption des aliments. Le système de défense énoncé précédemment peut cependant être faible. De plus la perméabilité de la muqueuse laisse la possibilité à certaines substances allergènes de passer la barrière intestinale.

C'est un système complexe dans lequel certains mécanismes immunitaires doivent être activés et d'autres inhibés. La tolérance orale est un équilibre entre défense et absence de réponse immunitaire face à des antigènes alimentaires et de l'exclusion de certains antigènes alimentaires par les IgA sécrétoires.

L'immaturation du GALT (gut associated lymphoid tissue) chez le nourrisson peut expliquer certaines allergies alimentaires :

- L'activité enzymatique devient optimale après quelques mois ;
- Le système IgA sécrétoire n'est complètement mature qu'à l'âge de 4 ans.

Ceci contribue à expliquer que les allergies alimentaires sont plus fréquentes chez le nourrisson que chez le grand enfant et l'adulte. (Moneret-Vautrin, Kanny, & Morisset, 2006)

1.6. Le gros intestin.

Le gros intestin est le dernier segment du tube digestif. Il fait suite à l'intestin grêle et s'étend de la valvule iléo-cæcale à l'anus.

Il est divisé en trois segments :

- Le cæcum ;
- Le côlon ;
- Le rectum.

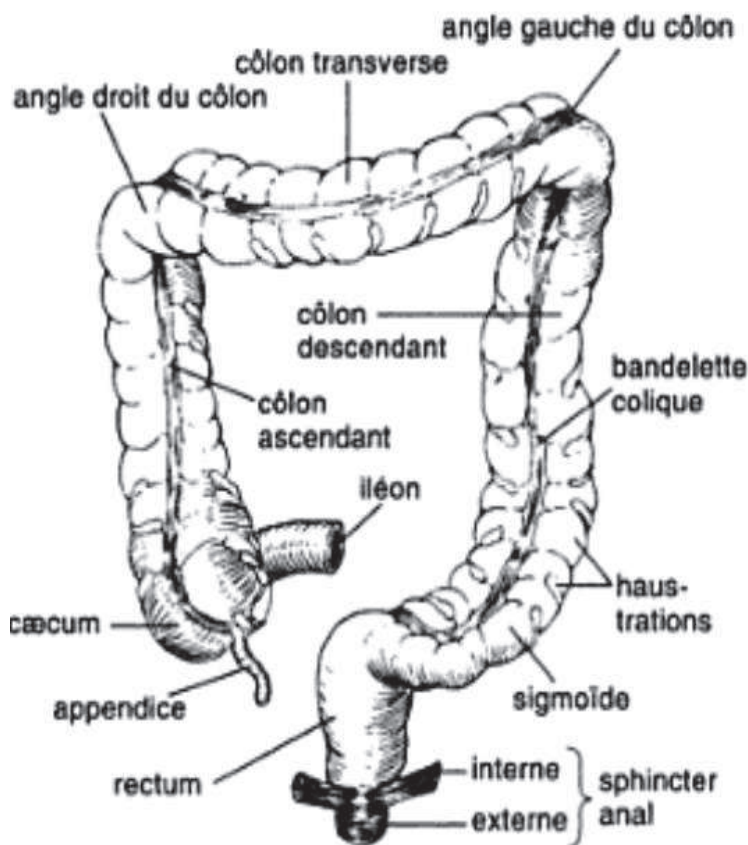


Figure 11: Le gros intestin. (Campbell & Reece, 2007)

1.6.1. Le cæcum.

1.6.1.1. La morphologie.

Il est formé d'un sac auquel s'abouche l'orifice de la valvule iléo-cæcale (valvule de Bauhin). C'est au niveau de cette valvule que l'iléon se déverse dans le côlon.

1.6.1.2. La situation.

L'appendice, qui peut donner l'appendicite, est appendu au cæcum :

- En avant : la paroi abdo-ventrale ;
- En arrière : le muscle iliaque ;
- Latéralement : la paroi abdominale ;
- Médialement : l'iléon, l'appendice iléo-cæcal.

1.6.2. Le côlon.

Le côlon est le segment du gros intestin situé entre le cæcum et le rectum. Il se dispose en cadre dans la cavité abdominale et mesure environ 1,5 m de long pour 8 cm de diamètre (Ganong, 2005) (Labayle, 2000).

1.6.2.1. La morphologie.

Le côlon se divise en plusieurs segments :

- Le côlon ascendant ;
- Le côlon transverse ;
- Le côlon descendant ;
- Le côlon sigmoïde.

1.6.3. Le rectum.

Le rectum est le segment terminal du tube digestif, juste avant que celui-ci ne débouche à l'extérieur par le canal anal.

1.6.3.1. La situation.

Le rectum débute au niveau de la 3^e vertèbre. Une partie du rectum est intra-péritonéal une autre est extra-péritonéal.

Le rectum est en contact chez l'homme avec des anses de l'intestin grêle, la prostate et les vésicules séminales, la vessie et le côlon sigmoïde.

Chez la femme, il est en contact avec des anses de l'intestin grêle, le côlon sigmoïde lorsqu'il bascule en avant sur l'appareil génital, la face postérieure du vagin et du col de l'utérus à travers le cul de sac de Douglas (recto-vaginal).

1.6.3.2. La morphologie.

Le rectum est recouvert de péritoine sur sa face avant et ses faces latérales, mais pas sur sa face postérieure ; il n'est de ce fait pas un organe péritonéal mais sous-péritonéal.

1.6.3.3. L'ampoule rectale.

L'ampoule rectale est la partie du rectum située entre la partie péritonisée et le canal anal en dessous. À la surface de l'ampoule rectale, on retrouve 3 dépressions constantes lorsque l'ampoule est vide. Une à droite et deux à gauche. Son grand axe est dirigé vers le bas et l'avant c'est l'axe rectal (Ganong, 2005).

Entre l'ampoule et le canal anal il y a le muscle pubo-rectal. Lorsque le muscle se contracte, il permet la continence.

CHAPITRE II

La digestion et l'absorption

Le système digestif est la voie par laquelle les substances nutritives, les vitamines, les minéraux et les liquides rentrent dans l'organisme. Les protéines, les graisses, et les glucides complexes sont dégradés en unités absorbables

2.1. Les glucides.

2.1.1. La digestion.

Les principaux glucides alimentaires sont :

- Des polysaccharides.
- Des disaccharides.
- Des monosaccharides.

2.1.1.1. Les polysaccharides.

Les amidons (polymères du glucose) et leurs dérivés sont les seuls polysaccharides qui sont digérés de façon appréciable dans le tube digestif humain. Dans le glycogène, les molécules de glucose sont surtout disposées en longues chaînes. Cependant il y a aussi des ramifications.

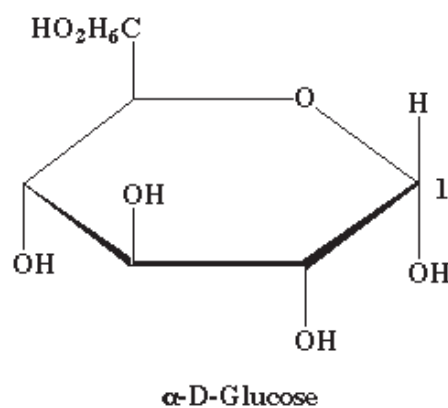


Figure 12: Une molécule de glucose.

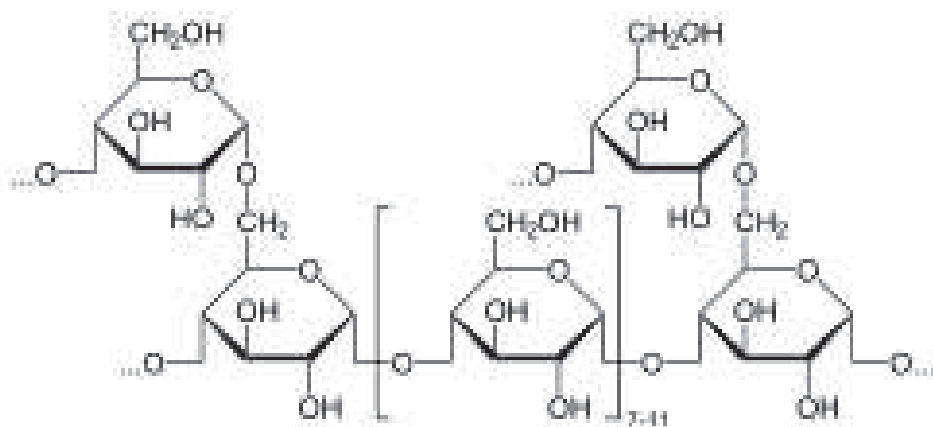


Figure 13: Le glycogène.

L'amylopectine, qui représente 80 à 90 pour 100 de l'amidon alimentaire (Ganong, 2005) a une structure semblable mais moins ramifiée, tandis que l'amylose est une chaîne linéaire. Le glycogène provient des animaux tandis que l'amylose et l'amylopectine sont d'origine végétale.

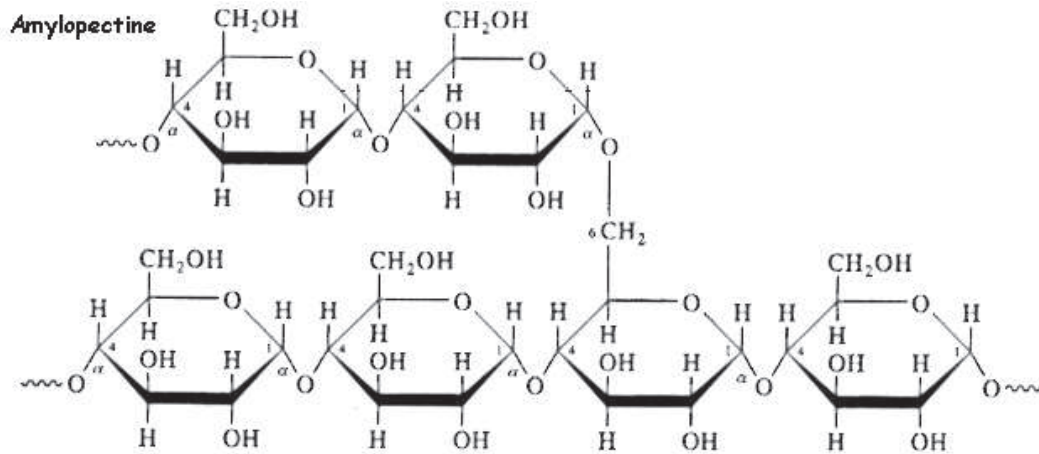
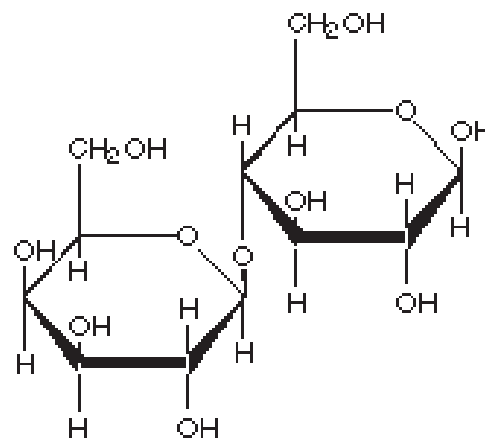


Figure 14: L'amylopectine.

2.1.1.2. Les disaccharides.

Les glucides ingérés comprennent aussi les disaccharides :

- Le lactose.

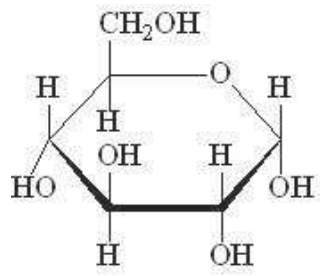


Lactose

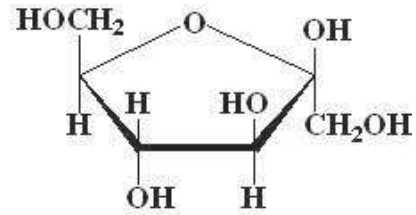
(Galactose (β 1-->4) Glucose)

Figure 15: Le lactose.

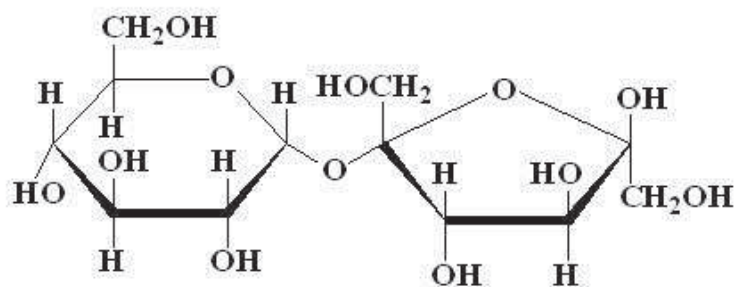
- Le sucrose (saccharose).



glucose



fructose



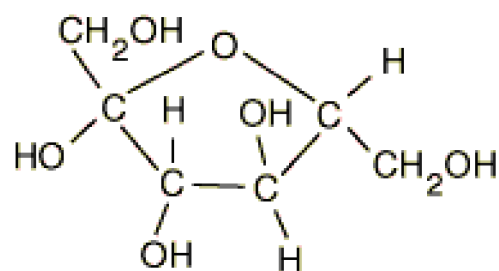
SUCROSE

Figure 16: Le sucrose.

2.1.1.3. Les monosaccharides.

Les deux plus importants sont :

- Le fructose.



Fructose

Figure 17: Le fructose.

- Le glucose.

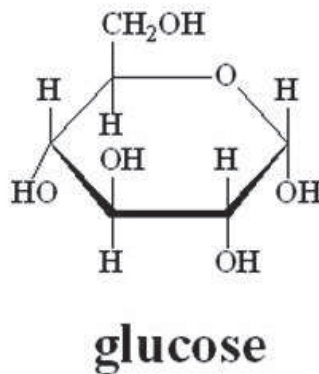


Figure 18: Le glucose.

2.1.1.3.1. Dans la bouche.

Dans la bouche, l'amidon est attaqué par l'alpha amylase salivaire. Cependant le pH optimal de cette enzyme est de 6.7 et lorsque la nourriture passe dans l'estomac son action est inhibée par l'acidité gastrique.

2.1.1.3.2. Dans l'intestin grêle.

Dans l'intestin grêle les alpha-amylases salivaires et pancréatiques agissent toutes deux sur les polysaccharides ingérés. Ces deux amylases n'hydrolysent pas les ramifications. Uniquement la chaîne principale. Les produits finaux sont donc des oligosaccharides :

- Les disaccharides maltose ;
- Les trisaccharides maltotriose ;
- Les alphas dextrines, qui sont des polymères du glucose.

Les oligosaccharides qui complètent la digestion des dérivés de l'amidon sont dans la partie externe de la bordure en brosse des villosités intestinales. On y trouve d'autres enzymes comme :

- L'alpha dextrinase (ou isomaltase) ;
- La sucrase ;
- La maltase ;
- La lactase (disaccharide) ;
- La tréhalase.

2.1.1.3.2.1. L'alpha dextrinase.

Cette enzyme se charge d'hydrolyser les ramifications de l'amidon. Elle dégrade également le maltotriose et le maltose.

2.1.1.3.2.2. La sucrase.

Cette enzyme hydrolyse également les ramifications de l'amidon mais surtout le sucrose en glucose et fructose. Elle dégrade également le maltotriose et le maltose.

2.1.1.3.2.3. La maltrase.

Tout comme la sucrase et l'alpha dextrinase elle hydrolyse les ramifications de l'amidon et elle dégrade le maltotriose et le maltose.

2.1.1.3.2.4. La lactase.

Celle-ci hydrolyse le lactose en glucose et en galactose.

2.1.1.3.2.5. La tréhalase.

Cette dernière hydrolyse le tréhalose en un dimère de glucose.

2.1.2. L'absorption.

Elle se produit dans l'intestin.

2.1.2.1. Les Hexoses et les pentoses.

Ils sont rapidement absorbés à travers la paroi de l'intestin grêle et l'absorption est pratiquement complète quand le bol alimentaire arrive à l'iléon terminal.

Les sucres passent ensuite dans le sang par des capillaires qui se déversent dans la veine porte.

Le transport est influencé par la concentration en Na⁺ dans la lumière intestinale :

- Une forte concentration facilite l'entrée du sucre dans les cellules épithéliales ;
- Une faible concentration l'inhibe.

2.1.2.2. Le glucose et le galactose.

Ils sont absorbés et transportés suivant un mécanisme GLUT2 dans l'espace interstitiel puis dans les capillaires. Le taux maximal d'absorption du glucose dans l'intestin est d'environ 120g/h (Ganong, 2005)

2.1.2.3. Le fructose.

Il utilise un transport indépendant de la concentration en Na⁺. C'est un transport de diffusion facilitée.

2.2. Les protéines.

2.2.1. La digestion.

2.2.1.1. Dans l'estomac.

La digestion des protéines commence dans l'estomac sous l'action de pepsines et autres enzymes qui coupent certains des liens peptidiques.

2.2.1.1.1. Les pepsines.

Elles sont issues de précurseurs, les pepsinogènes qui sont activés par l'acide chlorhydrique. Il existe deux groupes de pepsinogènes :

- Les pepsinogènes I ;
- Les pepsinogènes II.

2.2.1.1.1.1. Les pepsinogènes I.

Elles sont présentes dans les régions stomacales sécrétrices d'acide.

2.2.1.1.1.2. Les pepsinogènes II.

Elles sont présentes dans la région pylorique.

2.2.1.1.2. L'activité des pepsines.

Elles hydrolysent les liens entre des acides aminés aromatiques, par exemple entre la phénylalanine ou la tyrosine et un autre acide aminé, de sorte que les produits de la digestion peptidique sont des peptides de longueurs très variées. Leur activité est optimale à un pH entre 1.6 et 3.2. Elles cessent d'agir lorsque le pH du contenu gastrique se mélange au jus pancréatique alcalin du duodénum et du jéjunum.

2.2.1.1.3. Les gélatinases.

Cette enzyme liquéfie la gélatine.

2.2.1.2. Dans l'intestin.

Les polypeptides produits par la digestion stomacale continuent d'être digérés par les puissantes enzymes protéolytiques (endopeptidases et exopeptidases) du pancréas et de la muqueuse intestinale.

2.2.1.2.1. Les endopeptidases.

On retrouve sous ce groupe :

- La trypsine ;
- Les chymotrypsines ;
- L'elastase.

Elles agissent sur les liens internes peptidiques de la molécule peptidique.

2.2.1.2.2. Les exopeptidases.

Il s'agit de carboxypeptidases et d'aminopeptidases pancréatiques qui hydrolysent les acides aminés des extrémités carboxyle et amino des polypeptides.

2.2.2. L'absorption.

2.2.2.1. Vers les entérocytes.

Il existe au moins sept systèmes différents pour le transport des acides aminés dans les entérocytes.

- Cinq d'entre eux sont sous dépendance de la concentration en Na^+ et ils transportent les acides aminés et le Na^+ . Deux de ces cinq systèmes sont également sous dépendance de la concentration en Cl^- ;
- Deux systèmes sont indépendants de la concentration en Na^+ .

2.2.2.1.1. Les di et tri peptides.

Ils sont transportés dans les entérocytes par un système qui nécessite l'ion H^+ plutôt que le sodium.

2.2.2.1.2. Les gros peptides.

Ils ne sont que très peu transportés dans les entérocytes.

2.2.2.2. Depuis les entérocytes.

Dans les entérocytes les acides aminés produits par l'hydrolyse intracellulaire des peptides et ceux qui sont absorbés de la lumière intestinale et de la bordure en brosse sont transportés à travers la membrane basolatérale par au moins cinq systèmes de transport. Ils se retrouvent dans le sang par le système porte hépatique.

L'absorption des acides aminés est rapide dans le duodénum et le jéjunum, mais elle est lente dans l'iléon. Environ 50 % des protéines digérées proviennent des aliments ingérés, 25 % des protéines présentes dans les sucs digestifs et 25 % des cellules muqueuses desquamées. Seulement 2 à 5 % des protéines présentes dans l'intestin grêle échappent à la digestion et à l'absorption (Ganong, 2005).

2.2.2.3. Le côlon et les fèces.

2.2.2.3.1. Le côlon.

Une partie parvient au côlon pour y être éventuellement digérée sous l'action des bactéries présentes.

2.2.2.3.2. Les fèces.

Les protéines que l'on retrouve dans les fèces ne proviennent pas de l'alimentation mais plutôt de bactéries et de débris cellulaires.

2.3. Les lipides.

2.3.1. La digestion.

2.3.1.1. Dans la salive.

Il y a dans la salive une lipase sécrétée par la face dorsale de la langue, la lipase linguale elle est active dans l'estomac.

2.3.1.2. Dans l'estomac.

L'estomac produit une lipase gastrique mais elle est bien moins active que la lipase linguale. Cette dernière est capable de digérer 30 % des triglycérides alimentaires.

2.3.1.3. Dans le duodénum.

La digestion des lipides commence surtout à ce niveau grâce à la lipase pancréatique qui y est l'enzyme principale. On retrouve également une colipase et la lipase activée par les sels biliaires.

2.3.1.3.1. La lipase pancréatique.

Elle hydrolyse facilement les liens 1 et 3 des triglycérides (triacylglycerols), elle hydrolyse cependant plus lentement les liens 2 si bien que les principaux produits sont des acides gras libres et des 2-monoglycéride (2-monoacylglycérols). Elle agit sur les graisses émulsifiées.

2.3.1.3.2. La colipase.

C'est une protéine sécrétée dans le suc pancréatique qui facilite le travail de la lipase pancréatique.

2.3.1.3.3. La lipase activée par les sels biliaires.

Elle représente 4 % des protéines totales du suc pancréatique. Chez l'adulte elle est de 10 à 60 fois moins active que la lipase pancréatique mais à la différence

de cette dernière, elle hydrolyse les triglycérides, le cholestérol, les esters de vitamines liposolubles et les phospholipides.

2.3.1.4. Dans l'intestin grêle.

Les graisses y sont finalement émulsifiées sous l'action détersive :

- Des acides biliaires ;
- De la lécithine ;
- Des monoglycérides.

Des micelles se forment lorsque la vésicule biliaire se contracte et libère beaucoup de sels biliaires.

2.3.2. L'absorption.

Dans l'intestin grêle lorsque les micelles sont formées, elles se chargent de lipides qui contiennent dans leur centre hydrophobe :

- Des acides gras ;
- Des monoglycérides ;
- Du cholestérol.

La formation des micelles rend les lipides plus solubles et fournit un mécanisme pour leur transport dans les entérocytes. Par conséquent, les micelles traversent la couche non remuée suivant leur gradient de concentration pour atteindre la bordure en brosse des cellules muqueuses. Les lipides sortent alors des micelles par diffusion et il se forme ainsi une solution aqueuse saturée.

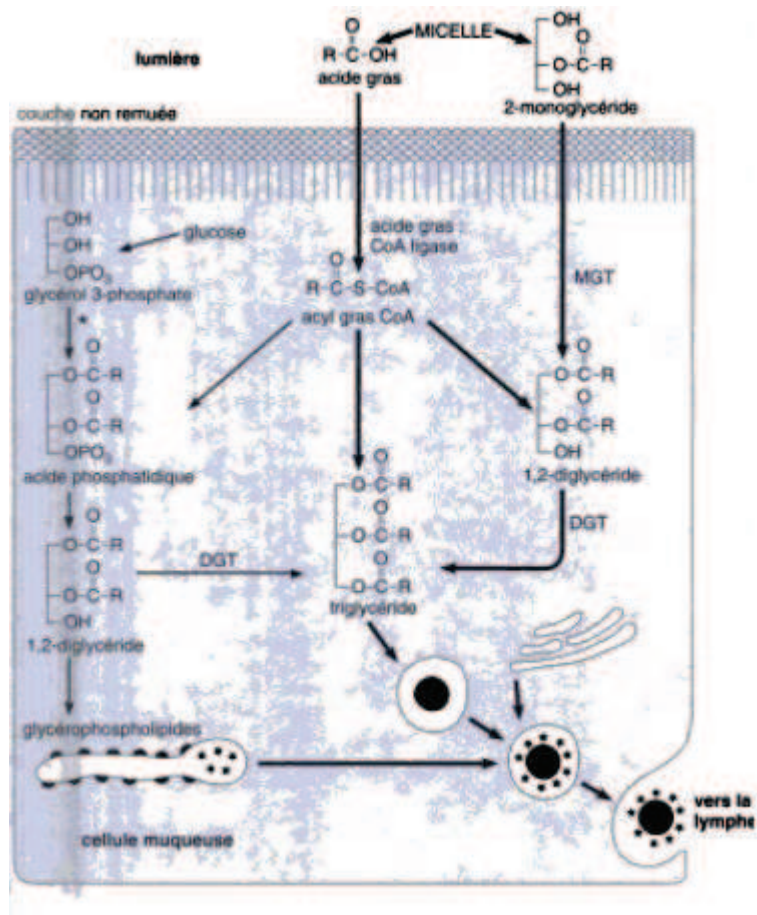


Figure 19: L'absorption des graisses dans les cellules de la muqueuse intestinale (Ducluzeau R., 1993)

L'absorption du cholestérol est différente. Il est facilement absorbé dans l'intestin grêle en présence de bile, d'acides gras et de suc pancréatique. Cependant les stérols, très semblables, d'origine végétale sont très peu absorbés.

2.4. L'eau et les électrolytes.

2.4.1. L'absorption de l'eau du sodium du potassium et du chlorure.

L'intestin reçoit chaque jour environ 2000mL de liquide ingéré, plus de 7000mL de liquide sécrété par la muqueuse et les glandes digestives. 88 % de ce liquide est réabsorbé et la perte dans les fèces n'est que de 200mL par jour (Ganong, 2005).

Il y a très peu d'eau qui traverse la muqueuse gastrique, mais dans le grêle et le côlon, l'eau traverse dans les deux sens en fonction des gradients osmotiques

2.4.1.1. L'absorption du sodium.

Le sodium entre ou sort du grêle en fonction du gradient de concentration mais aussi par transport actif. En effet la présence d'ATPase Na^+-K^+ dans la membrane basolatérale des entérocytes permet ce transport actif

2.4.1.2. L'absorption du chlorure.

Le chlorure entre dans les entérocytes via les cotransporteurs $Na^+-K^+-2Cl^-$ des membranes basolatérales puis il est sécrété dans la lumière intestinale via des canaux contrôlés par différentes protéines kinases.

2.4.1.3. L'absorption du potassium.

Le potassium est sécrété dans la lumière intestinale notamment comme composant du mucus, mais dans le tube digestif, le potassium traverse la muqueuse surtout par diffusion. Il existe également des canaux potassiques dans les membranes lumineales et basolatérales des entérocytes du côlon, ce qui permet une sécrétion de potassium à ce niveau. Notons que le potassium se déplace aussi passivement par son gradient électrochimique.

**DEUXIEME
PARTIE
LES ALLERGIES
ET LES
INTOLERANCES
ALIMENTAIRES**

CHAPITRE I

Les généralités sur les allergies alimentaires

1.1. La définition.

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité initiée par un mécanisme immunologique. Elle peut être à médiation humorale (le médiateur est une immunoglobuline) ou cellulaire (le médiateur est un lymphocyte) (JOHANSSON S. G., 2004).

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

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

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

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

- Réactions toxiques ;
- Réactions médiées par un mécanisme immunologique ou non immunologique mais non toxique.

L'intolérance au lactose et les fausses allergies sont des exemples d'une réaction non médiée par un processus immunologique. Seules les réactions médiées par un mécanisme immunologique sont considérées comme une allergie alimentaire vraie. [Atlas d'allergologie]

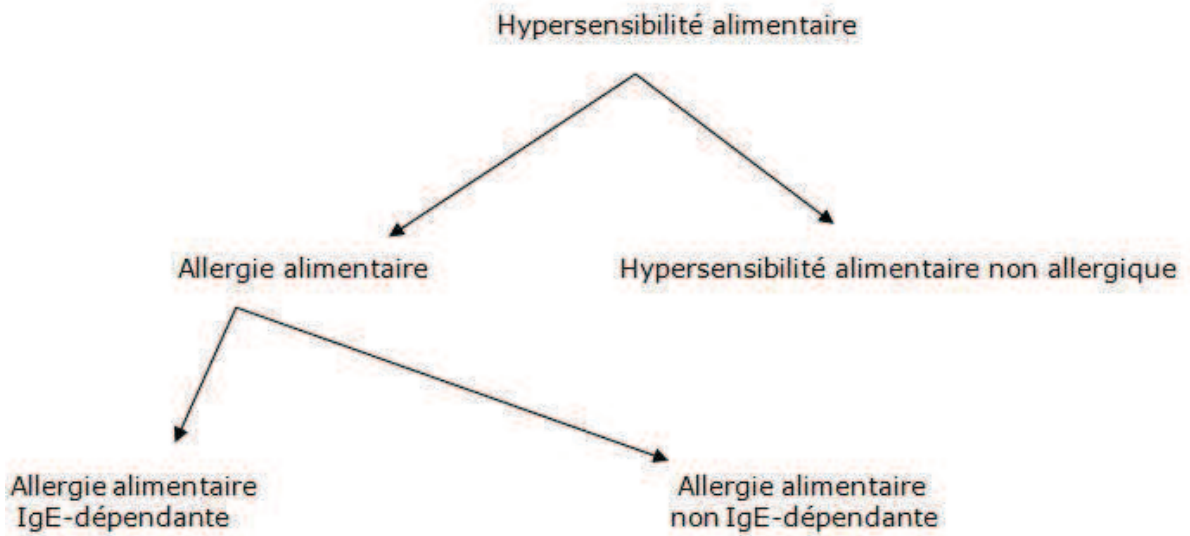


Figure 20: Classification des hypersensibilités alimentaires selon l'EAACI (Mouton, 2007)

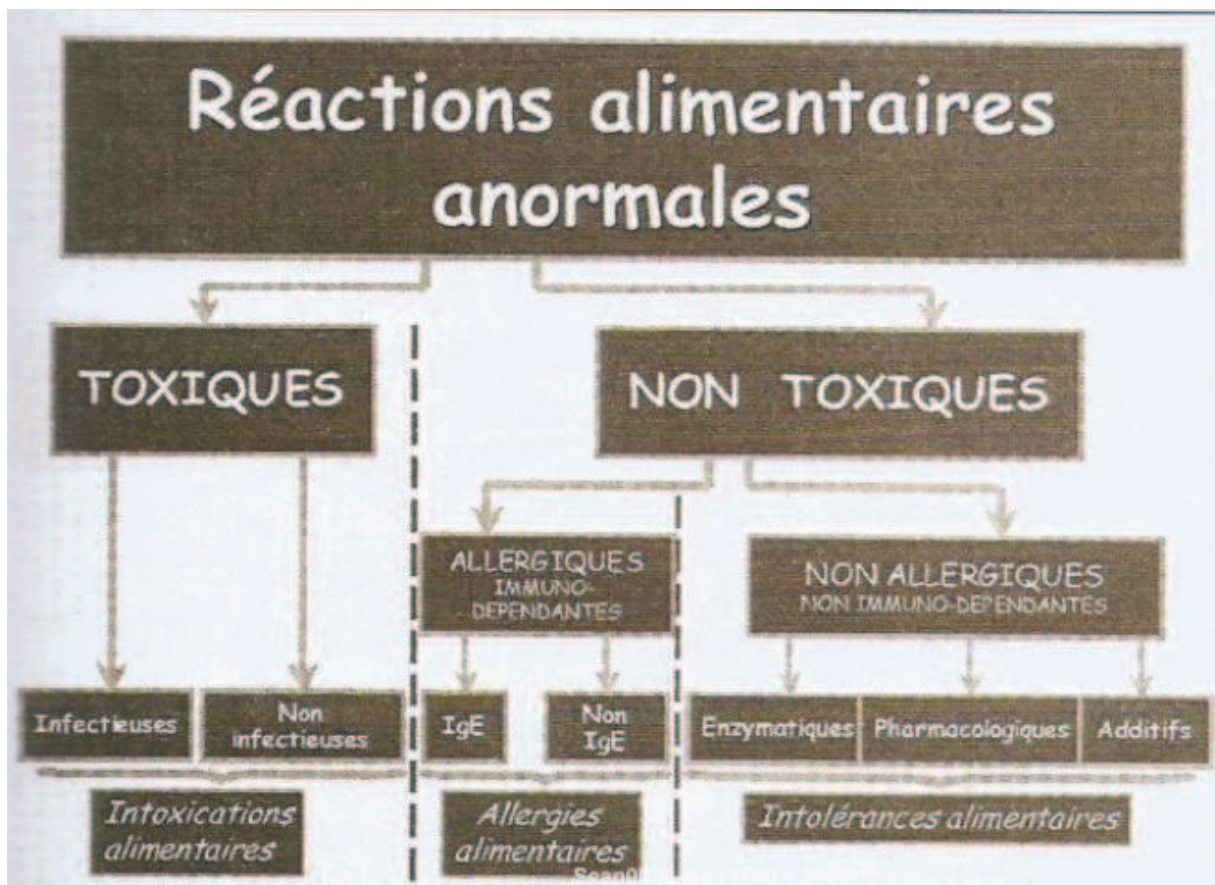


Figure 21: Résumé des réactions alimentaires anormales, immunologique ou non (Mouton, 2007)

On distinguera dans cette thèse quatre types de réactions alimentaires : l'allergie alimentaire vraie, la fausse allergie alimentaire, l'intolérance alimentaire et l'allergie croisée.

1.1.1. L'allergie alimentaire « vraie ».

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

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

- L'hypersensibilité de type I (HSI) : immédiate et médiée par les IgE. Cette dernière est la plus fréquente et surtout la plus connue ;
- L'hypersensibilité de type II ou hypersensibilité dite cytotoxique : très rare dans les allergies alimentaires ;
- L'hypersensibilité de type III, ou hypersensibilité semi-retardée, médiée par les immuns complexes ;
- L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée à médiation cellulaire.

Les avis divergent selon les auteurs. Pour certains le terme d'allergie alimentaire est réservé aux réactions d'HSI médiées par les IgE. Pour d'autres, l'allergie alimentaire vraie correspond aux mécanismes d'HS de type I et IV selon la classification de Gell et Coombs. Les mécanismes immunologiques de l'HS de type I et HS de type IV seront approfondies dans la partie : « Mécanisme immunologique de l'allergie vraie ».

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

Tableau 1: Classification de Gell et Coombs (D.A. Moneret-vautrin, 2006)

1.1.2. Les fausses allergies alimentaires. (Dubuisson, La Vieille, & ambroise, 2002)

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

- Les aliments riches en histamine sont les aliments fermentés (certains fromages comme l'emmental, le parmesan, roquefort, gouda, la choucroute...), les boissons fermentées, le vin, les aliments fumés (saucisson sec, jambon et autre charcuterie), les conserves de poissons (thon, maquereau...), le poisson frais et les crustacés, le blanc d'œuf, certains fruits (fraise, ananas, orange, banane) et certains légumes (tomates, épinards, petits pois, choucroute, haricots, lentilles, fèves) ;
- Les aliments riches en tyramine comme par exemple certains fromages (gruyère, brie, roquefort), le chocolat et le hareng saur (salé et fumé), certains fruits (avocats, figues, raisins), certains légumes (tomates, choux, épinards), le vin et la bière ;
- Les aliments qui provoquent la libération d'histamine des mastocytes sont classiquement les fraises, les tomates, le chocolat, le blanc d'œuf et les crustacés.

A la différence de l'allergie alimentaire vraie qui peut se déclencher avec une consommation infime de l'aliment incriminé, la fausse AA nécessite la consommation d'une grande quantité d'aliment riche en amines biogènes.

1.1.3. L'intolérance alimentaire.

L'intolérance se rencontre chaque fois qu'il y a une réaction avec un aliment sans qu'il soit possible de mettre en évidence la responsabilité du système immunitaire. Les intolérances alimentaires seront développées ultérieurement dans la thèse.

1.1.4. Les allergies croisées. (D.A. Moneret-vautrin, 2006)

1.1.4.1. La définition.

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

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

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

En pratique, il est fréquent que seule les deux premières soient positives : ainsi, la réactivité croisée entre arachide et autres légumineuses est observée dans 40% des cas alors que l'allergie croisée concerne moins de 10% des sujets.

1.1.4.2. Les différentes allergies croisées.

Les allergies croisées les plus connues sont :

- Aliments/pollens ;
- Aliments/latex ;
- Aliments de la même famille.

1.1.4.2.1. Les allergies croisées aliments/ pollens.

Les associations d'allergies polliniques et d'allergies alimentaires à des fruits ou légumes ont été les premières décrites. Les allergies croisées les plus fréquentes sont celles aux pollens de Bétulacées (bouleau, aulne, noisetier), Fagacées, Carpinacées (charme et chêne) avec les Rosacées (pomme, pêche, poire, cerise,...) amande et noisette, mais aussi celles entre le pollen d'armoise, d'Ombellifères (céleri, carotte, etc.), épices (Apiacées) et les Cucurbitacées (melon, pastèque, potiron, etc.).

En revanche, si la réactivité croisée entre les pollens de Graminés, d'une part, la farine de blé et l'orange, d'autre part est connue, l'allergie croisée est quasi inexistante.

Il est établi que les allergies alimentaires aux fruits et légumes évoluent parallèlement à la sensibilisation et à l'allergie pollinique.

1.1.4.2.2. Les allergies croisées aliments/ latex.

En général, c'est la sensibilisation au latex qui précède l'apparition de l'allergie alimentaire. Ce type d'allergie peut se manifester par une crise d'asthme, un choc anaphylactique...

Les aliments les plus fréquemment rencontrés dans l'allergie croisée au latex sont :

- L'avocat ;
- La banane ;
- Le kiwi ;
- La châtaigne.

1.1.4.2.3. Les allergies croisées entre aliments de la même famille.

Les allergies croisées peuvent se retrouver pour des aliments appartenant ou non à la même famille. Par exemple : l'allergie au lait de vache offre une allergie croisée aux laits de chèvre et de brebis dans 90% des cas, on observe aussi une allergie croisée entre l'œuf de poule, de canne, de dinde ou d'oie. Elles sont aussi fréquentes dans le groupe des légumineuses (arachide, soja, petits pois, lentilles...).

| Allergènes | Allergènes croisants fréquents |
|----------------------|---|
| Pollens de bouleau | Pomme, noisette, carotte, céleri, cerise, poire, autres |
| Armoise | Céleri, carotte, fenouil, persil, coriandre, moutarde |
| Pollens de graminées | Pomme de terre, tomate, blé |
| Lait de vache | Lait de chèvre, lait de brebis, bœuf |
| Arachide | Fruits à coque, soja, haricot, petits pois, lentilles |

Tableau 2: Les principales réactions croisées rencontrées

1.2. Les mécanismes immunologiques de l'allergie alimentaire vraie.

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

- La phase de sensibilisation : le premier contact de l'allergène avec l'organisme conduit à la production d'anticorps IgE spécifiques qui se fixent via la circulation sanguine sur les cellules cibles de la peau (mastocytes) et circulantes (granulocytes basophiles). Cette première étape est asymptomatique ;
- La phase de réaction allergique : lors du deuxième contact, l'allergène se fixe sur les IgE spécifiques membranaires et active ainsi la libération de

médiateurs chimiques dont les principaux sont l'histamine et des cytokines pro-inflammatoires qui déclenchent les symptômes cliniques de l'allergie.

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

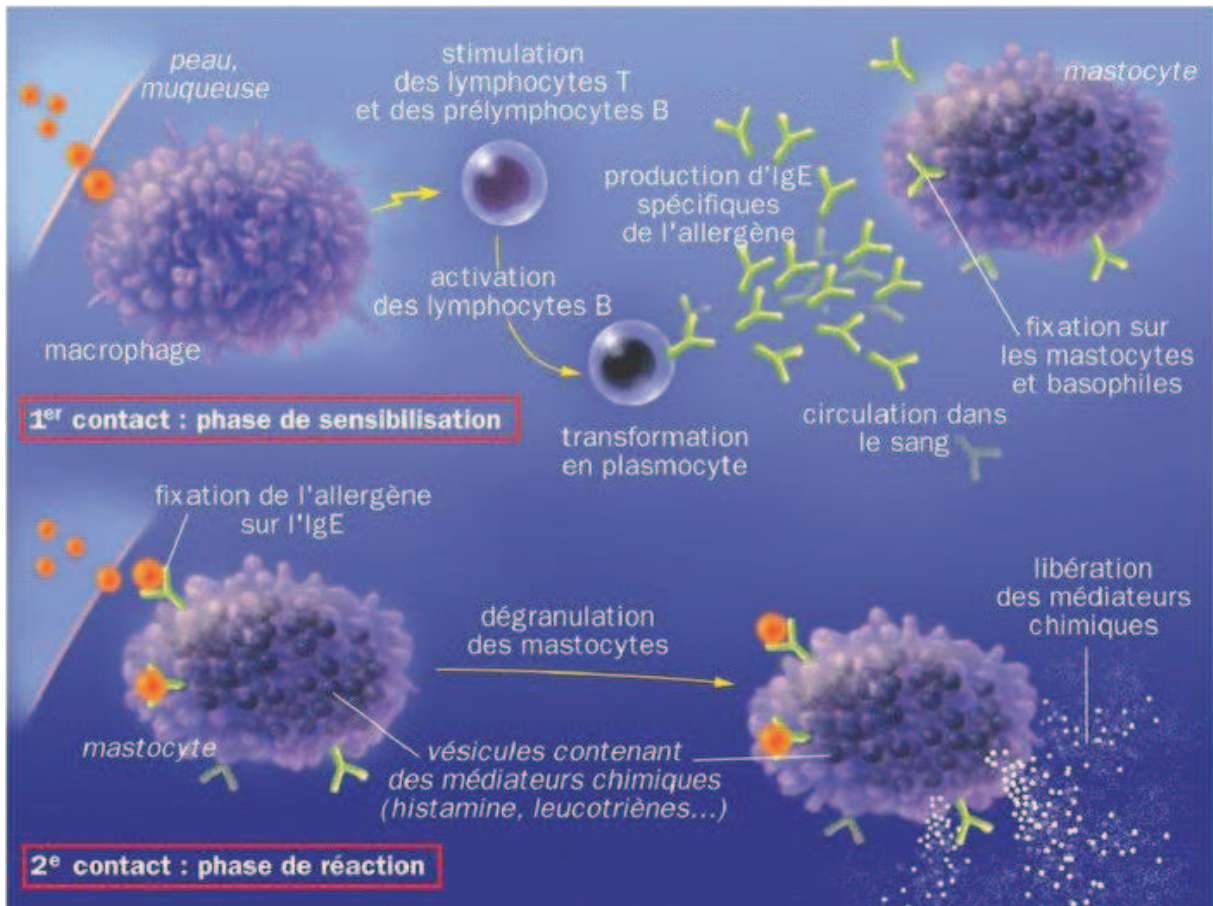


Figure 22: L'hypersensibilité. (WITT-DEGUILLAUME, 2008)

1.2.1. Les mécanismes de l'hypersensibilité de type I.

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

1.2.1.1. La sensibilisation.

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

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

Différentes voies de sensibilisation sont possibles. Elles sont naturellement les voies digestive, respiratoire ou cutanée. Des sensibilisations in utero ou via l'allaitement maternel sont également possibles.

Cette étape de sensibilisation, muette cliniquement, prépare le système immunitaire qui est maintenant prêt à déclencher une réaction allergique immédiate lors de contacts ultérieurs avec l'allergène.

1.2.1.2. La phase de déclenchement.

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

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

Les monocytes/macrophages, les polynucléaires éosinophiles et les plaquettes interviennent dans un 2ème temps essentiellement par l'intermédiaire des mêmes médiateurs. Ils participent majoritairement à la phase semi-retardée (\approx 6ème heure) de l'hypersensibilité immédiate.

1.2.1.3. L'impact des différentes molécules relarguées.

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

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

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

La réponse allergique évolue donc en deux temps, précoce et tardif, correspondant au recrutement de populations cellulaires différentes.

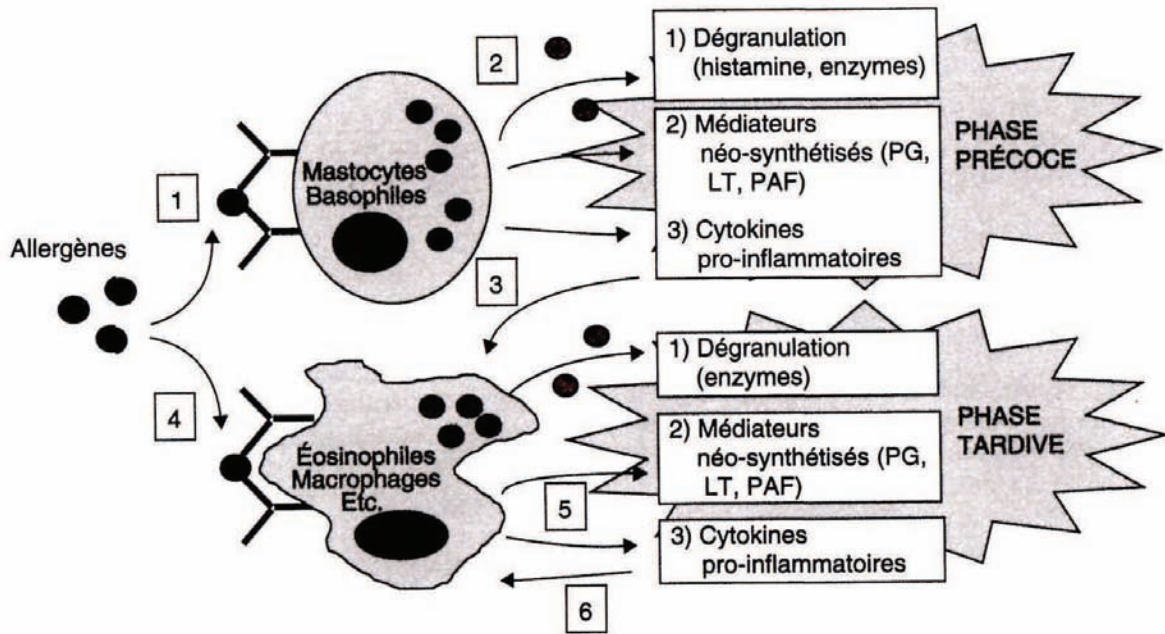


Figure 23: Phase tardive et phase précoce de la réaction allergique de type I.
LT : leucotriènes, PAF : facteur d'activation plaquettaire, PG : Prostaglandines (SCHEINMANN & DE BLIC, 2007)

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

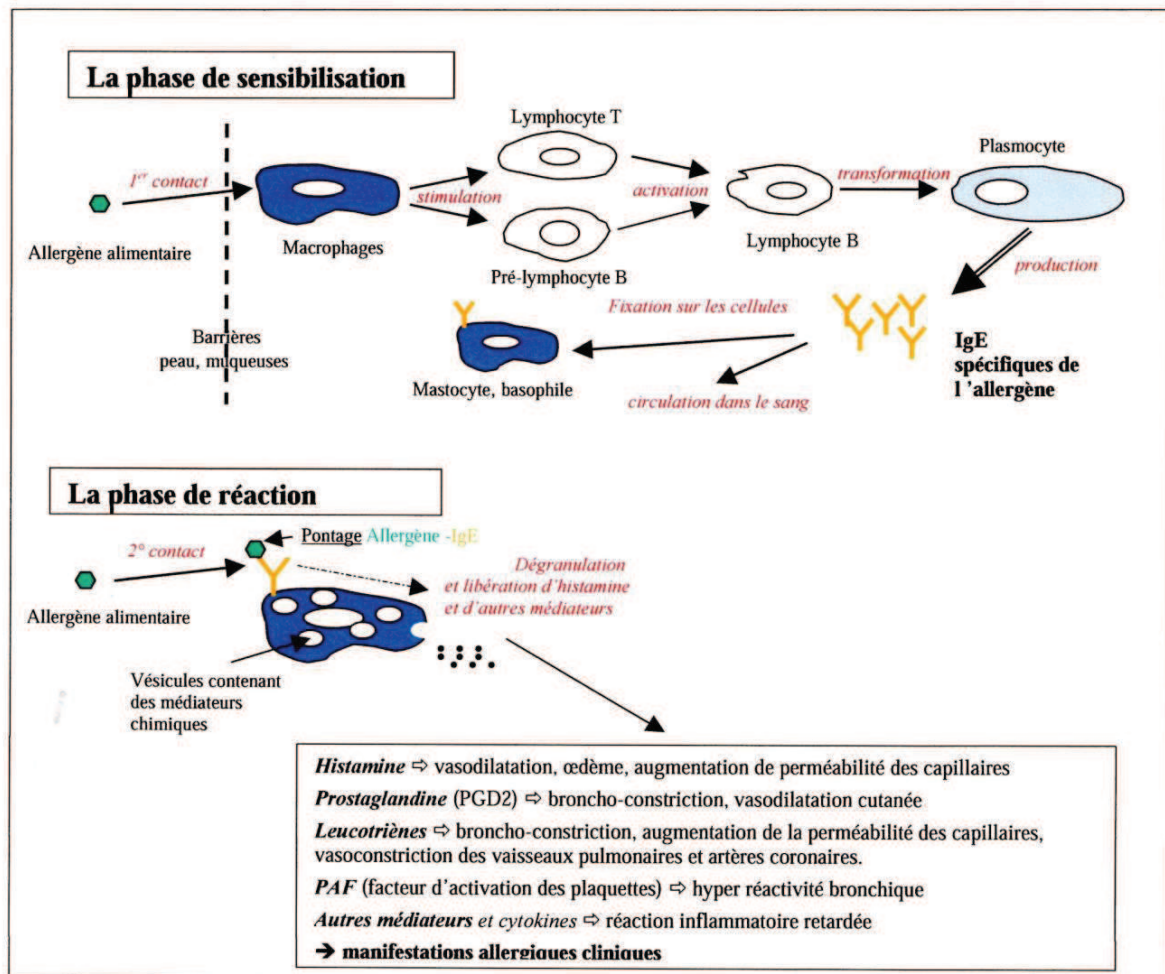


Figure 24: Mécanisme de l'allergie IgE-dépendante (Dubuisson, La Vieille, & ambroise, 2002)

1.2.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type IV.

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

On distingue deux phases chronologiques :

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

Les cytokines induisent par leurs activités le recrutement de cellules polymorphes sur le site de l'inflammation (lymphocyte T, macrophages, mastocytes, polynucléaire neutrophiles, éosinophiles...). Les réactions cliniques se produisent 24

à 48 heures après un contact avec l'antigène, c'est pourquoi l'on parle d'hypersensibilité retardée (HSR).

1.3. Les facteurs favorisant l'allergie alimentaire.

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

1.3.1. L'hérédité.

L'allergie alimentaire est sans aucun doute une histoire de famille. En effet, comme le prouvent les enquêtes familiales, la génétique occupe une place centrale dans le développement de la maladie allergique. Cette prédisposition génétique, également appelée « atopie » correspond à la tendance individuelle ou familiale à produire des anticorps IgE, en réponse à de faibles doses d'allergènes provenant de l'environnement (RANCE, DESCHILDRE, & G., Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant, 2008). Chez l'enfant à naître, le risque de développer une maladie allergique est de 60 % si les deux parents sont atopiques, 20 % si un seul des parents est atopique et 10 % en l'absence d'antécédent familial connu (RANCE F. , 1998).

1.3.2. « L'hyper-perméabilité » intestinale.

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

Chez le nourrisson, l'immaturation de la muqueuse digestive et du système immunitaire intestinal réduisent l'efficacité de cette barrière digestive et participent donc à l'apparition d'une allergie alimentaire.

D'autres facteurs sont également susceptibles de perturber la perméabilité intestinale : certaines atteintes virales et bactériennes, parasitaires ou encore toxiques.

1.3.3. L'excès d'hygiène : la théorie hygiéniste.

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

1.3.4. L'environnement fœtal.

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

CHAPITRE II

Les allergènes alimentaires

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

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

2.1. Les trophallergènes : définition. (D.A. Moneret-vautrin, 2006)

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

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

2.2. Les déterminants allergéniques.

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

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

A côté des épitopes protéiques, on décrit des épitopes représentés par des résidus carbohydrates, greffés sur le squelette protéique des glycoprotéines, abondantes dans les pollens, fruits et légumes. Leur configuration commune et leur ubiquité expliquent qu'ils génèrent constamment une réactivité croisée, d'où leur dénomination courante : déterminants carbohydrate cross-réactifs (CCD).

2.3. Les caractéristiques des trophallergènes.

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

2.3.1. La résistance à la chaleur.

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

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

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

2.3.2. La résistance à la protéolyse.

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

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

2.3.3. La résistance au pH.

La résistance au pH modérément acide caractérise de nombreux trophallergènes. Par exemple, l'allergène majeur de l'arachide n'est pas dénaturé à pH3.

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

2.4. La nomenclature des allergènes.

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

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

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

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

2.5. La classification des allergènes.

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

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

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

2.6. Les voies d'exposition.

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

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

2.7. Les allergènes alimentaires : les aliments responsables.

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

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

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

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

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

Les allergies alimentaires en fonction de l'âge seront développées dans une autre partie. Pour celle-ci nous nous attarderons sur la distinction entre allergène d'origine animale et végétale.

Pour chaque aliment, nous essaierons de donner la prévalence de l'allergie alimentaire, les populations concernées, les allergènes identifiés, les manifestations cliniques provoquées ainsi que les éventuelles réactions croisées possibles.

2.8 Les principaux allergènes d'origines animales.

2.8.1 Le lait de vache.

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

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

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

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

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

Les manifestations cliniques des réactions allergiques sont des vomissements, diarrhées, urticaires, dermatite atopique, angio-œdème, asthme ou anaphylaxie. Les protéines du lait de vache sont de plus en plus fréquemment utilisées en tant qu'ingrédient alimentaire (émulsifiants) dans des produits variés. Même le lactose, couramment utilisé dans les produits industriels, pourrait contenir des traces de caséine et de protéines de lactosérum (lactoglobuline, lactalbumine) et ainsi provoquer des réactions indésirables chez les sujets sensibles. C'est pourquoi un étiquetage clair et précis est primordial pour les personnes sensibles.

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

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

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

Chez les adultes, l'allergène prédominant est la caséine. Si le traitement thermique diminue l'antigénicité des protéines du lactosérum (lactoglobuline, lactalbumine), il a peu d'effet sur l'allergénicité de la caséine, qui peut provoquer des réactions à très faible dose.

Les réactions croisées avec le lait de vache mettent en cause le lait de chèvre ou de brebis ainsi que les protéines du lait maternel et plus généralement les protéines de bœuf.

2.8.1 L'œuf.

En France comme dans tous les pays, l'œuf est l'allergène principal chez l'enfant (35% des cas d'allergie, contre 1,3% chez l'adulte) et peut causer des réactions sévères. Les principales protéines allergènes sont présentes dans le blanc d'œuf : ovalbumine (58% du blanc d'œuf), ovomucoïde (11%), conalbumine (14%), lysozyme (3,4%) (Schwartz, 1992). Ces protéines réagissent différemment à la chaleur : la conalbumine est détruite alors que l'ovalbumine et l'ovomucoïde restent très allergéniques. Plus que n'importe quel autre allergène, l'œuf est très représenté dans les produits alimentaires industriels en tant qu'ingrédient ou additif (conservateur, liant, émulsifiant, coagulant). Ainsi, de nombreuses protéines de l'œuf sont utilisées et étiquetées sous une dénomination scientifique (ovomucoïde, lysozyme...), ce qui ne facilite pas la tâche des malades dans l'éviction de ces aliments. Par ailleurs, les protéines de l'œuf peuvent être utilisées dans des produits cosmétiques, des shampoings, voire des médicaments.

Les manifestations allergiques à l'œuf peuvent être cutanées (urticaire, eczéma), respiratoires (asthme), voire systémiques (anaphylaxie).

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

Il existe des réactions croisées entre le jaune d'œuf et le blanc d'œuf, entre l'œuf de poule et les œufs de dinde, cane, oie. Des allergies à l'œuf peuvent également apparaître chez des sujets pneumo-sensibles aux protéines aviaires (extraits de plumes, déjections d'oiseaux) dues à l'existence d'allergènes communs (syndrome « œuf-oiseau »), ce qui pourrait de plus expliquer les réactions croisées observées entre l'œuf et la viande de volaille.

2.8.1 Le poisson.

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

Cependant, cette prévalence pourrait bien augmenter avec l'incorporation croissante de poisson dans les produits alimentaires industriels (surimi, garniture de pizza, gélatine) et notamment l'utilisation d'huile de poisson dans certains aliments

dans le but d'augmenter leur teneur en acides gras polyinsaturés $\omega 3$ aujourd'hui très recherchés comme facteurs de protection cardio-vasculaire pour les aliments fonctionnels.

De nombreuses espèces de poissons sont mises en cause dans les allergies : morue, thon, saumon, sardine, anchois, poissons d'eau douce, sole, colin ... Certaines personnes ne réagissent qu'à une seule espèce, d'autres à plusieurs.

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

Les allergènes des poissons sont des protéines musculaires dont la plus étudiée est le Gad c I de la morue, protéine très stable dont l'allergénicité semble davantage liée à sa séquence d'acides aminés qu'à sa configuration. La cuisson et le fumage réduiraient l'allergénicité de ces protéines. De plus, la stabilité des protéines de poisson paraît évolutive ; ainsi certains résultats intéressants ont été rapportés, comme la création de nouveaux épitopes allergéniques lors de la dénaturation thermique de la morue (augmentation des protéines allergènes lors de la conservation).

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

2.8.1 Les crustacés et mollusques.

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

Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont de type : rhinite, troubles intestinaux, urticaire, asthme et plus rarement choc anaphylactique. Ces aliments peuvent également provoquer des réactions allergiques par inhalation, lors des périodes de culture des fruits de mer, ou bien par la vapeur de cuisson. L'allergie aux crustacés touche 2% des enfants et 3% des adultes souffrant d'allergie alimentaire en France. Les réactions aux crustacés sont plus fréquentes que celles causées par

les mollusques. Le principal allergène mis en cause est une protéine musculaire thermorésistante, la tropomyosine. On la retrouve dans tous les crustacés, d'où de fréquentes réactions croisées entre les différentes espèces de crustacés ; de plus, une protéine présentant de nombreuses similarités structurales avec la tropomyosine a également été mise en évidence chez les mollusques, provoquant ainsi des réactions croisées avec les crustacés.

2.9 Les principaux allergènes d'origines végétales.

2.9.1 L'arachide.

L'arachide est une plante légumineuse pouvant être consommée sous diverses formes : en apéritif par exemple sous forme de cacahuètes fraîches ou grillées, sous forme d'huile, de beurre (ex : beurre de cacahuète, très consommé dans les pays anglo-saxons), d'additif ; l'arachide est présente dans de nombreux aliments, notamment industriels, et peut constituer un allergène masqué, car elle est difficile à détecter et largement utilisée. L'arachide peut également être pressée, désaromatisée puis aromatisée de façon à ressembler à d'autres noix (amande, pacanes,...) et étiquetée en tant que telle, aggravant ainsi les risques d'exposition pour les sujets allergiques.

En dehors de sa présence ubiquitaire dans l'alimentation, un autre problème concerne l'augmentation de la prévalence de l'allergie à l'arachide avec une sensibilisation de plus en plus précoce des enfants. Deux principales hypothèses sont avancées pour expliquer cette situation : une diversification alimentaire trop prématurée et l'utilisation très large de l'huile d'arachide dans la plupart des produits industriels en tant qu'ingrédient. Ainsi, l'exposition à l'arachide est de plus en plus importante à travers les produits industriels, sans que les consommateurs n'en soient véritablement conscients du fait de la faiblesse de l'étiquetage (ex : origine végétale spécifique des ingrédients indiquée par « huiles végétales » sans précision supplémentaire). La sensibilisation in utero par la consommation de cacahuètes durant la grossesse et l'utilisation de crèmes « anti-crevasses » contenant de l'arachide chez la femme allaitante sont des hypothèses également avancées mais cependant moins documentées.

L'arachide est un aliment très riche en protéines (globulines, solubles dans les solutions salées, et albumines, hydrosolubles). L'arachide et la conarachine sont les principales globulines de l'arachide et leurs sous-unités Ara h I, Ara h. Il sont extrêmement allergéniques. Ces protéines seraient présentes uniquement dans la graine et non dans les autres parties de la plante. La protéine d'arachide est très thermostable. Cependant, le rôtissage de l'arachide (porté à 180°C ou davantage) augmente son allergénicité par rapport à l'arachide bouillie : dans ce dernier cas, la liaison aux IgE d'Ara h 1, 2, 3 est significativement diminuée. La dose provoquant des symptômes allergiques est très faible : 100 µg, c'est pourquoi la moindre contamination croisée peut être dangereuse pour l'individu sensibilisé.

L'arachide est donc un des allergènes les plus dangereux, avec un nombre de cas signalés d'allergie de plus en plus fréquent et des réactions très sévères. Elle touche surtout les enfants (23% des allergies alimentaires infantiles contre 4% chez les adultes) avec une sensibilisation de plus en plus précoce.

Les réactions allergiques à l'arachide sont graves, puisque cet aliment est mis en cause dans de nombreuses réactions anaphylactiques). En France, une étude récente a défini les caractéristiques cliniques de l'allergie à l'arachide : dermatite atopique (40%), œdème de Quincke (37%), asthme (14%), choc anaphylactique (6%) et symptômes digestifs (1,4%) (Moneret-Vautrin, Rance, & Kanny, Food allergy to peanuts in France- evaluation of 142 observations, 1998).

Il existe des allergies croisées entre l'arachide et plusieurs types de noix. Des personnes allergiques à l'arachide seraient également réactives aux amandes (50%), cajous (40%), pistaches (30%), noix du Brésil (26%), noisettes (21%). D'autres réactions croisées peuvent avoir lieu avec des légumineuses (lentille, soja, haricot, lupin,...) mais ces réactions restent rares.

2.9.1 Les noix.

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

En France, les allergies aux noix semblent encore minoritaires surtout chez les enfants : 3,4% des allergies alimentaires ; elles représentent quand même 9,5% des allergies alimentaires de l'adulte (Moneret-Vautrin, Epidémiologie de l'allergie alimentaire et prévalence relative des trophallergènes en France, 2001). Comme pour l'arachide, l'allergie aux noix persiste généralement toute la vie.

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

2.9.1 Le sésame.

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

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

2.9.1 Le soja.

Comme l'arachide et les noix, l'allergie au soja s'est développée récemment avec son utilisation exponentielle sous forme d'ingrédient alimentaire (lécithine de soja, agents de texture, émulsifiants entre autres) dans les produits industriels de nature très diverses, parfois inattendue (viande hachée, plats cuisinés...), nécessitant un étiquetage précis. Provoquant des réactions graves, voire mortelles chez les personnes sensibles, son allergénicité est conférée par plusieurs protéines distinctes. L'hypersensibilité à une de ces protéines suffit à développer une allergie au soja. Dans certains cas, les enfants allergiques au lait de vache nourris avec du lait de soja risquent de développer une hypersensibilité. C'est pourquoi le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie, dans un article publié en novembre 2001 (Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie, 2001), déconseille l'utilisation des préparations à base de protéines de soja dans la prévention des manifestations allergiques que l'enfant soit à risque allergique ou non.

Cependant, après l'âge de 6 mois, les préparations à base de protéines de soja peuvent être utilisées dans certains cas d'allergie aux protéines de lait de vache avec médiation de type IgE mais uniquement après réalisation d'un test de tolérance aux protéines de soja.

Quelques cas de réactions croisées avec les arachides les pois et les haricots ont été observés mais restent encore exceptionnels. Un point positif : la réaction allergique au soja disparaît souvent spontanément.

2.9.1 Les céréales.

Les céréales sont principalement à l'origine de deux pathologies immuno-allergiques : l'allergie alimentaire de type I, IgE dépendante, mais aussi l'intolérance au gluten à l'origine de maladie cœliaque (mécanisme d'hypersensibilité de type IV). Toutes deux sont des maladies très handicapantes pour le malade, pour lequel la surveillance et le contrôle des aliments consommés sont les seules issues.

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

Les protéines le plus souvent mises en cause sont les inhibiteurs de l' α -amylase ou de la trypsine (blé, orge, riz, avoine), les protéines de transfert de lipides (maïs). Ces protéines présentent de nombreuses similitudes entre diverses espèces et variétés de végétaux. Les réactions croisées entre les céréales et d'autres végétaux ne sont, donc, potentiellement pas exceptionnelles.

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

2.9.1 Les fruits et légumes.

Les allergies alimentaires aux fruits et légumes sont principalement diagnostiquées chez les adultes où elles représentent 50% des cas. Elles sont généralement associées à une sensibilisation pollinique (pollens de bouleau, de Graminées ou d'armoise) ou à une réaction croisée avec le latex. Regroupés sous le nom de syndrome de l'allergie orale (encore appelé syndrome de Lessof), les symptômes allergiques ne mettent généralement pas en jeu le pronostic vital (démangeaison et sensation de brûlures au niveau des lèvres, de la bouche, de la gorge, larmoiement et picotement des yeux, écoulement nasal et éternuement). Cependant, des réactions plus graves peuvent survenir : urticaire, œdème oro-pharyngé, voire plus rarement : vomissement, diarrhée, asthme bronchique, urticaire généralisée, choc anaphylactique. Les cas de réactions anaphylactiques sont causés principalement par le kiwi, l'avocat, la châtaigne, le céleri, le persil, les haricots, le cumin, les noisettes et l'ail. La sensibilité peut se faire au simple contact avec l'aliment.

Les allergènes mis en cause dans ces aliments (fruits, légumes, noix) présentent des analogies structurales aux allergènes des pollens, les profilines. Ces allergènes sont thermolabiles et la cuisson, la mise en conserve, ou le four à micro-onde permettent le plus souvent aux personnes allergiques de tolérer l'aliment incriminé. Habituellement, les personnes atteintes du syndrome d'allergie orale sont allergiques à une grande variété de fruits et légumes, et le restent toute leur vie.

2.10 Les additifs alimentaires.

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

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

Les sulfites forment un groupe d'additifs alimentaires grandement utilisés, notamment dans la conservation des fruits séchés et dans certaines boissons (comme les vins...) mais aussi d'autres aliments frais et transformés et de médicaments, pour leur activité antibactérienne et anti-oxydante.

2.11 Les organismes génétiquement modifiés. (D.A. Moneret-vautrin, 2006)

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

Les premiers aliments issus d'OGM ont été commercialisés en 1994 (tomate à mûrissement ralenti). Le débat sur l'allergénicité des OGM est apparu avec l'épisode du soja transgénique, dont on avait voulu améliorer les qualités nutritionnelles pour l'alimentation animale (en augmentant la teneur en acides aminés soufrés) en insérant un gène de la noix du Brésil codant pour l'albumine 2S. Cette protéine est en fait un allergène majeur. Le développement, encore au stade de la recherche, de ce soja transgénique n'a donc pas été poursuivi.

Cet exemple montre que les transgénèses effectuées peuvent avoir une incidence sur l'allergénicité de l'aliment modifié final, en y transférant des allergènes existant dans l'aliment à l'origine du transgène donc pas été poursuivi.

De façon générale, le risque d'allergénicité d'une nouvelle protéine est imprédictible par la théorie. Des modèles animaux sont en cours d'évaluation.

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

2.12 Le problème de l'alimentation moderne.

De nos jours, les aliments sont soumis à « l'alimentarisation » industrielle. De ce fait, de nouveaux risques allergiques font leur apparition dans nos assiettes. Ces nouveaux risques sont liés à l'introduction d'ingrédients non identifiable par le consommateur dans les préparations alimentaires mais aussi à l'importation de nouveaux aliments.

2.12.1 Les modifications des habitudes alimentaires.

L'évolution des habitudes alimentaires avec la consommation de nouveaux aliments (fruits exotiques, épices et condiments) favorise une diversification des

allergies alimentaires. En effet de nouveaux aliments font régulièrement leur apparition sur les étals des marchés et des grandes surfaces.

C'est ainsi que depuis deux décennies, le Kiwi a fait son apparition dans la production française. Il fait partie maintenant des allergènes courants de l'alimentation française, en effet le kiwi représente 9% des AA dans le Sud-Ouest. (D.A. Moneret-vautrin, 2006).

2.12.2 Les modifications des technologies agro-alimentaires.

Les nouvelles technologies de préparation des aliments peuvent démasquer des allergènes et ainsi multiplier le risque allergique pour des aliments jusque-là bien tolérés. Les risques sont par exemple liés à l'utilisation d'ingrédients pour changer la saveur (arômes) ou l'apparence d'un produit (agents de texture). Certains traitements particuliers des protéines, comme la texturisation, peuvent modifier la structure protéique et donc son pouvoir allergénique.

2.12.3 Les allergènes alimentaires masqués.

Ces derniers sont consommés à l'insu de la personne allergique et ceci pour plusieurs raisons : produits sans étiquetage (fabrication artisanale) ou erreur dans l'étiquetage, ou bien l'allergène est étiqueté mais non repéré par la personne (changement de recette), ou bien encore l'allergène est présent de manière fortuite dans l'aliment (contamination). Et pourtant, ils peuvent être à l'origine d'accidents allergiques très sévères, parfois mortels. Les accidents rapportés au réseau d'allergovigilance liés à des allergènes masqués représentent 15 % des accidents allergiques graves (KANNY G. , 2007). Il est donc recommandé de bien lire et comprendre l'étiquetage des produits alimentaires, en particulier celles des plats cuisinés et conserves.

CHAPITRE III
Les manifestations
cliniques des
allergies
alimentaires

Les manifestations cliniques de l'allergie alimentaire sont variées. Elles peuvent être généralisées (choc anaphylactique) ou avoir pour cible des organes comme la peau (urticaire, dermatite atopique (DA)), l'arbre respiratoire (asthme, rhinite), le tube digestif (régurgitations, vomissements constipation, diarrhée, malabsorption) ou plusieurs organes simultanément. Les manifestations cliniques changent avec l'âge. (D.A. Moneret-vautrin, 2006)

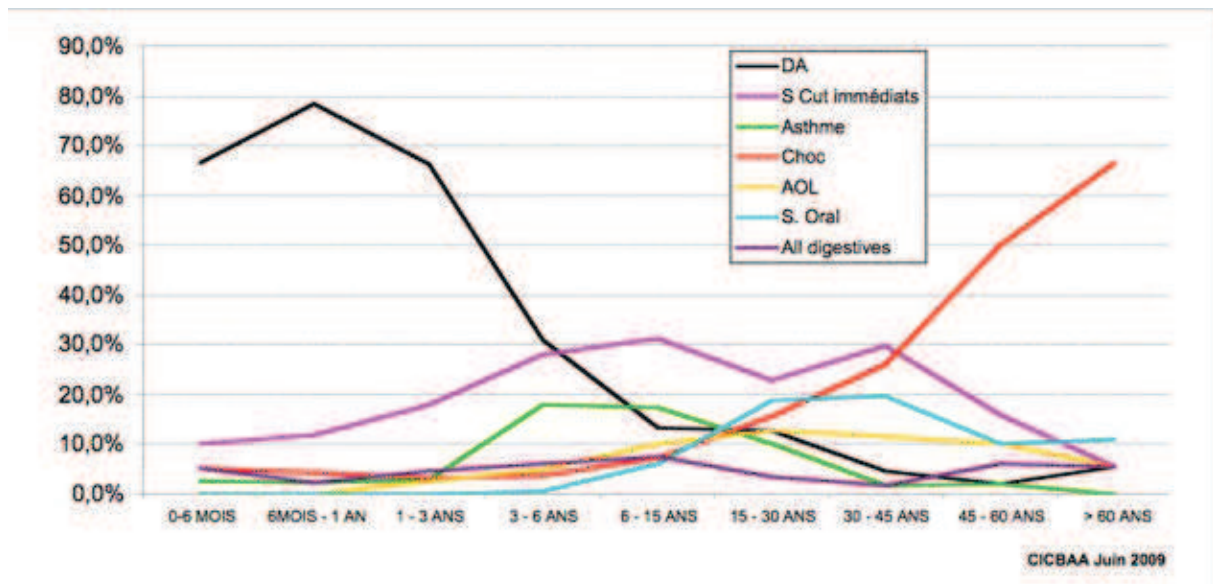


Figure 25: Fréquence relative de 7 tableaux cliniques dans l'ensemble des formes cliniques selon l'âge (1416 cas) ((CICBAA), 2009)

La DA est le symptôme le plus précoce de l'allergie alimentaire, l'asthme paraît plus fréquent chez les adolescents et les jeunes adultes. La fréquence du choc anaphylactique augmente avec l'âge, alors qu'il est exceptionnel dans la première enfance.

3.1 Les manifestations systémiques : anaphylaxie et chocs anaphylactiques.

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

Le choc anaphylactique se caractérise par la richesse des signes cliniques. Il survient quelques minutes à trente minutes après l'ingestion de l'allergène responsable. Le sujet ressent une bouffée de chaleur, un prurit au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, du cuir chevelu et rapidement les symptômes suivant apparaissent :

- Les symptômes cutanés : urticaires, œdème de Quincke ou rash écarlate ; l'œdème du visage ou la pâleur sont plus fréquent chez l'enfant ;
- Les symptômes cardio-vasculaire : tachycardie sinusale, chute tensionnelle ;

- Les symptômes respiratoires : soit gêne respiratoire haute par œdème laryngé, soit gêne respiratoire basse par spasme bronchique avec auscultation riche à type de sibilances, ou « bruits de pigeonier » liés à l'importance de l'hypersécrétion, on peut aussi observer une cyanose des lèvres ;
- Les symptômes digestifs : nausées, impression de plénitude gastrique, diarrhée tardive (1 à 2h après le début du choc ;
- D'autres symptômes peuvent apparaître comme l'hypersécrétion au niveau oculaire, nasal, bronchique et cutané.

Une classification en 4 stades de gravités croissantes est le plus souvent utilisée : elle évite de surestimer les symptômes.

- Le stade 1 : signes cutané-muqueux généralisés ;
- Le stade 2 : atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutané-muqueux, hypotension et tachycardie, toux et difficulté respiratoire ;
- Le stade 3 : atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique= collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, signes cutanés pouvant apparaître après la remontée tensionnelle ;
- Le stade 4 : arrêt circulatoire ou respiratoire.

Avec un traitement administré rapidement, le choc anaphylactique régresse généralement en quelques heures.

Il existe des formes particulières de choc :

- La forme atténuée qui consiste en un urticaire généralisé avec malaise, une légère tachycardie et une faible chute tensionnelle qui peut passer inaperçue ;
- Le choc anaphylactique à l'effort : dans ce cas il faut qu'un effort prolongé ait lieu dans les 1 à 5 heures suivant l'ingestion de l'allergène en cause. On observe alors l'apparition d'un prurit, d'une urticaire et d'un érythème évoluant par poussées. Parfois on peut observer un œdème laryngé et un collapsus vasculaire.

3.2 Les manifestations digestives.

Les manifestations digestives sont les manifestations les plus fréquentes de l'allergie alimentaire. Elles peuvent se manifester tout au long du tractus digestif, suivant le chemin parcouru par l'aliment. On distinguera donc les manifestations oro-pharyngées et les manifestations gastro-intestinales.

3.2.1 Les manifestations oro-pharyngées.

3.2.1.1 Le syndrome oral de Lessof.

Le syndrome oral de Lessof regroupe plusieurs symptômes tels que le prurit labial et palatin, des sensations de striction ou de gonflement oro-pharyngé, un œdème labial pouvant se généraliser secondairement. Une rhinite lui est souvent associée. Ce syndrome est rencontrés chez les sujets atteints d'allergies croisées aux polliniques et aux fruits et/ou les légumes.

| Heure de survenue des symptômes après ingestion | Symptômes |
|--|---|
| Moins de 15 minutes | Irritation orale Striction de la gorge Œdème labial Salivation Aphtes buccaux |
| De 15 à 60 minutes | Urticaire Conjonctivite Œdème oculaire Anaphylaxie |
| De 30 à 60 minutes | Douleurs abdominales Nausées, vomissements Diarrhée Rhinite |

Tableau 3: Clinique du syndrome oral de Lessof.

3.2.1.2 L'aphtose buccal.

Il s'agit en fait d'allergie de contact également appelé langue géographique. Elle apparaît de l'ingestion de fromages fermentés, de fruits ou d'acide citrique.



Figure 26: La langue géographique (Otroka)

3.2.2 Les manifestations gastro-intestinales.

Elles sont très variées, fréquentes et souvent non spécifiques. Les manifestations digestives de l'allergie peuvent être aiguës mais aussi chroniques.

3.2.2.1 Les manifestations aiguës.

Elles apparaissent assez rapidement, quelques minutes à quelques heures après l'ingestion de l'aliment. Il s'agit en général de troubles fonctionnels intestinaux tels que des nausées, des vomissements, des épigastralgies, des coliques (chez le nourrisson) ou des douleurs abdominales (enfants et adultes) et des diarrhées.

3.2.2.2 Les manifestations chroniques.

L'allergie alimentaire peut parfois entraîner des pathologies chroniques. On peut observer une diarrhée chronique avec douleurs abdominales entrecoupée de périodes de constipation, signe habituel de l'allergie au lait de vache. Cette diarrhée chronique peut s'accompagner d'une cassure de la courbe pondérale, de rejets et de vomissements améliorés par l'éviction de l'allergène. Elle peut aussi entraîner un syndrome de malabsorption, des risques de déshydratation, de pertes de sang et de protéines. La diarrhée chronique associée à des douleurs abdominales peut aboutir à un syndrome du côlon irritable.

La gastrite varioliforme est caractérisée par une activation du système mastocytaire. La symptomatologie est douloureuse : douleurs avec crampes

principalement nocturnes rythmées par les repas, associées à des nausées et des vomissements. On constate un retentissement sur le poids du patient. Les douleurs sont pseudo-ulcéreuses simulant une néoplasie digestive. Elle est caractérisée par une infiltration éosinophile de la muqueuse digestive.

La gastro-entérite à éosinophile peut atteindre toutes les tuniques de la paroi digestive envahie par une infiltration de polynucléaires éosinophiles.

D'autres pathologies chroniques peuvent être dues à une allergie alimentaire comme l'œsophagite et le reflux gastro-œsophagien.

3.3 Les manifestations cutanéomuqueuses.

Les manifestations cutanéomuqueuses de l'allergie alimentaire sont fréquentes et polymorphes.

3.3.1 La dermatite atopique.

La dermatite atopique (DA) est une affection complexe qui associe des phénomènes d'hypersensibilité immédiate et retardée. C'est très souvent la première manifestation de l'atopie.

La DA est une maladie inflammatoire chronique de la peau fréquente durant les premières années de la vie. Cette dermatose est aussi appelée eczéma atopique. La lésion d'eczéma évolue en quatre phases :

- La phase initiale érythémato-œdémateuse : placard érythémateux et infiltré, œdémateux et prurigineux ;
- La phase vésiculeuse : sur fond d'érythème apparaissent, en quelques heures, des vésicules surélevées remplies d'une sérosité claire ; elles peuvent confluer sous forme de bulles ;
- La phase suintante : les vésicules se rompent sous l'effet du grattage, laissant place à des micro-ulcérations, à ce stade la surinfection est possible ;
- La phase croûteuse : des croûtelles se forment, après une phase de desquamation, l'épiderme devient rosé avant de reprendre son aspect normal.



**Figure 27: Eczéma au niveau de plis
(GRESSLER, 2009)**



**Figure 28: DA chez le nourrisson
(GRESSLER, 2009)**

Si la cause persiste, le processus devient chronique et on voit apparaître un épaissement et un quadrillage de la peau. Durant les premières années de la vie elle est surtout localisée au niveau du visage et du cuir chevelu, plus tard elle sera située au niveau des plis de flexions des membres (coudes, genoux, poignées,...). Les allergènes les plus fréquents sont l'œuf, l'arachide et le lait.

Comme il a été dit précédemment, la DA associe des phénomènes d'hypersensibilité immédiate et retardée ce qui fait de la DA une affection complexe. En effet la DA est caractérisée par une dermatose chronique, une xérose, un prurit et des anomalies immunitaires comportant une hypersensibilité de type I et une diminution de l'hypersensibilisation retardée.

Afin de déterminer la sévérité de l'atteinte cutanée on utilise des scores : le plus utilisé est le SCORAD (Severity Scoring Of Atopics Dermatitis). Ce dernier permet d'obtenir un suivi de l'évolution des symptômes au fur et à mesure des consultations. La DA est ainsi classée en trois formes : légère (SCORAD < 25), modérée (SCORAD compris entre 25 et 50), sévère (SCORAD > 50).

SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
DERMATITE ATOPIQUE

Nom Prénom

Date de Naissance

Date de Visite

Steroïde local utilisé :

Puissance (marque)

Quantité/mois (G)

Nombre de poussées/ mois

Chiffres entre parenthèses pour enfants de moins de 2 ans

A : ETENDUE (Indiquer les zones atteintes)

B : INTENSITE

| CRITERE | INTENSITE |
|----------------------------------|-----------|
| Erythème | |
| Oedème/papule | |
| Lésions suintantes ou croûteuses | |
| Excoriations | |
| Lichenification | |
| Secheresse cutanée* | |

C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS
PRURIT + PERTE DE SOMMEIL

SCORAD **A/5 + 7B/2 + C**

Echelle analogique visuelle (moyenne des 3 derniers jours ou nuits)

Prurit (0 à 10) 0 10

Perte de sommeil (0 à 10) 0 10

TRAITEMENT :

OBSERVATIONS :

Figure 29: Sévérité de la DA évaluée par l'indice du SCORAD (D.A. Moneret-vautrin, 2006)

3.3.2 L'urticaire aiguë

L'urticaire est une manifestation fréquente de l'allergie alimentaire, directement lié à un mécanisme immunologique IgE dépendant. Il s'agit d'une dermatose éruptive due à un œdème dermique secondaire à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité capillaire. La peau présente alors des papules roses, œdémateuses et prurigineuses. Elle peut être associée à d'autres symptômes comme l'œdème de Quincke ou des vomissements, ou être isolée. De même, elle peut être localisée autour de la bouche ou généralisée. Il existe aussi des urticaires de contact se manifestant après que le patient ait touché l'aliment (viande crue, poisson, fruit, légume).

L'urticaire intervient très rapidement après l'ingestion de l'aliment responsable : elle se manifeste dans les 24 heures qui suivent. C'est un symptôme qui peut survenir à tout âge, du nourrisson à l'adulte. L'urticaire alimentaire peut prendre deux formes : aiguë ou chronique. La forme chronique est une manifestation fréquente des fausses allergies soit 40%.

L'urticaire constitue le principal symptôme cutané de l'allergie aux protéines lait de vache. Les autres aliments souvent responsable d'urticaire chronique ou aiguë sont l'œuf, la cacahuète, la noix, le poisson, les additifs.



Figure 30: Urticaire aiguë (UMVF, 2011)

3.3.3 L'œdème de Quincke.

Comme l'urticaire, l'œdème de Quincke fait partie des manifestations cutanées fréquentes de l'allergie alimentaire. L'œdème de Quincke correspond à un urticaire profond qui se traduit par un œdème de l'hypoderme pouvant être fatal s'il s'étend à la muqueuse pharyngolaryngée pouvant provoquer des troubles de la déglutition (fausse route), une dyspnée aboutissant à la suffocation du patient. Il a l'aspect d'une tuméfaction blanc rosé, non prurigineuse mais accompagné d'une sensation de tension. Il peut être associé à l'urticaire. Cet angio-œdème est fréquemment observé au niveau de la face (paupière langue, pharynx), des parties génitales et des régions palmo-plantaires.

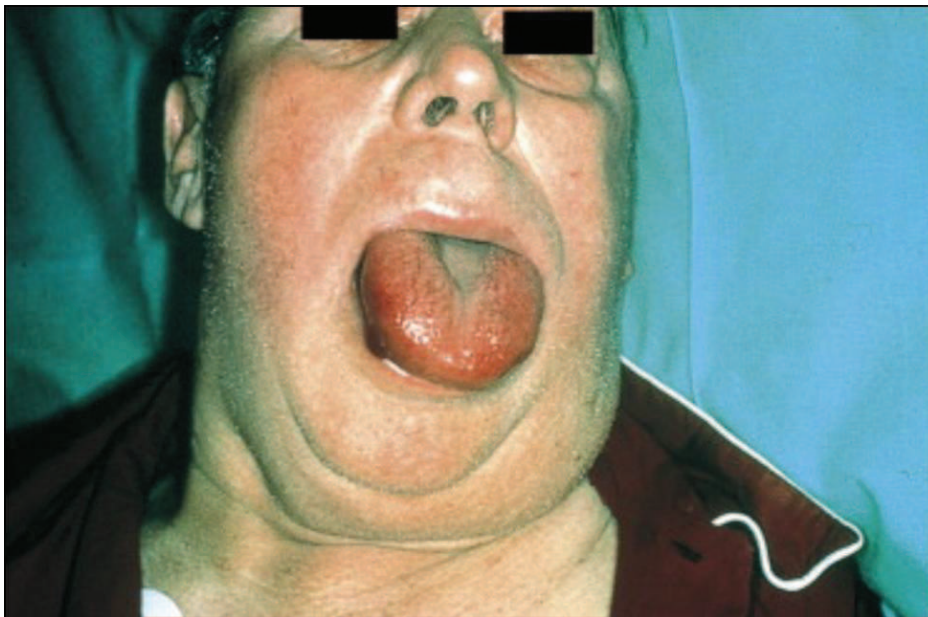


Figure 31: Angio-œdème (UMVF, 2011)

3.4 Les manifestations respiratoires.

Certains allergènes alimentaires peuvent déclencher des manifestations respiratoires telles que la rhinite ou l'asthme. La réaction à l'allergène peut toucher l'ensemble de l'arbre respiratoire. Elle correspond généralement à une hypersensibilité de type I. La rhinite, le rhino-conjonctivite et l'asthme sont des manifestations fréquentes dans l'allergie aux fruits. Néanmoins, on retrouve aussi ces manifestations au cours des fausses allergies alimentaires.

3.4.1 L'asthme.

L'asthme par allergie alimentaire est rare chez le jeune enfant. Il est plus fréquent chez l'adolescent et l'adulte jeune. Il peut s'agir d'une crise d'asthme, ou bien le tableau clinique peut être plus sévère, notamment en cas d'asthme aigu grave dont l'issue peut-être fatale. L'asthme aigu grave est la première cause de décès par allergie alimentaire chez l'enfant et l'adulte jeune : 96 % des cas dont 63% lié à l'ingestion d'arachide (KANNY G. , 2007). L'asthme alimentaire est une affection

bronchique caractérisée par des crises de gêne respiratoire sifflantes. Rarement isolée, elle se manifeste accompagnée de signes cutanés et/ digestifs.

Il s'agit d'une crise de survenue très rapide après l'ingestion de l'aliment et qui résiste au traitement bronchodilatateur initial. Le délai moyen de survenue de l'arrêt cardiaque ou respiratoire est de 30 minutes. Les symptômes cliniques sont : une tachypnée (accélération du rythme respiratoire), associée à une cyanose qui entraîne rapidement une fatigue musculaire. Le patient éprouve alors des difficultés à parler du fait de sa dyspnée. Les signes annonciateurs d'un asthme aigu grave sont : troubles de la conscience, agitation, troubles de l'élocution, sueurs profuses, cyanose, respiration paradoxale, bradycardie, collapsus et pauses respiratoires. (D.A. Moneret-vautrin, 2006).

La crise d'asthme peut être déclenchée par l'ingestion de l'aliment incriminé mais également par les vapeurs de cuisson notamment avec les crustacés et le poisson.

3.4.2 La rhinite.

Manifestation souvent ignorée, la rhinite allergique est une inflammation IgE dépendante de la muqueuse nasale. Elle se manifeste par un prurit, des éternuements, une rhinorrhée et une obstruction nasale. La rhinite est souvent liée à une allergie croisée aux pneumallergènes. Elle peut être déclenchée uniquement par inhalation du trophallergène.

La rhinite se manifeste dans l'heure qui suit la prise alimentaire. Elle ne met pas en jeu le pronostic vital mais sa chronicité peut avoir un impact sur la vie quotidienne. La rhinite est souvent associée à une conjonctivite.

3.5 Les manifestations oculaires ou conjonctivite allergique.

Comme il a été dit précédemment, la conjonctivite est très souvent associée à la rhinite. La conjonctivite allergique est inflammation de la muqueuse oculaire se traduisant par des démangeaisons, des rougeurs et un larmolement.

3.6 Les autres manifestations.

Des manifestations diverses ont parfois été rattachées à une allergie alimentaire mais elles restent très controversées. Il s'agit par exemple :

- De migraine, aussi rencontrée dans les fausses allergies ;
- D'insomnie ;
- De syndrome hyperkinétique ;
- De syndrome d'hyperactivité ;
- De syndrome de fatigue chronique.

Le tableau suivant résume les principales manifestations cliniques de l'AA.

| Type de réaction | Tableau clinique | Organe cible | Symptomatologie |
|---------------------|-------------------------|------------------|---|
| Cutanés | Dermatite atopique | Peau | <ul style="list-style-type: none"> - Lésions d'eczéma (mal limitées, érythémateuses) sur le visage, faces d'extension des membres, siège, plis de flexion. - Prurit. |
| | Urticaire | Peau | <ul style="list-style-type: none"> - Dermatose éruptive due à un œdème dermique secondaire à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité capillaire. - Présence de papules roses, œdémateuses, prurigineuses. |
| | Œdème de Quincke | Muqueuses | <ul style="list-style-type: none"> - Dermatose due à un œdème hypodermique pouvant être fatal s'il touche les muqueuses pharyngolaryngée. - Tuméfaction blanc rosé, non prurigineuse mais accompagnée d'une sensation de tension. |
| Oro-pharyngées | Syndrome oral de Lessof | Muqueuse buccale | <ul style="list-style-type: none"> - Prurit et œdème labial, gingival, buccal, voire un œdème laryngé. |
| | Rhinite | Muqueuse nasale | <ul style="list-style-type: none"> - Rhinorrhée, obstruction et prurit nasal (inflammation de la muqueuse), éternuements parfois accompagnés de conjonctivite ou de toux. |
| Respiratoires | Asthme | Poumons | <ul style="list-style-type: none"> - Constriction bronchique conduisant à une gêne respiratoire, asthme avec dyspnée. L'asthme aigu grave a un pronostic vital. |
| Gastro-intestinales | Aigu ou chronique | Tube digestif | <ul style="list-style-type: none"> - Epigastralgies. - Nausées, vomissements. - Douleurs abdominales. - Episodes diarrhéiques. |
| Systemiques | Choc anaphylactique | | <ul style="list-style-type: none"> - Choc hypovolémique avec collapsus cardiovasculaire, provoqué par une vasodilatation primitive périphérique liée à la libération massive de médiateurs. - Mise en jeu du pronostic vital. |

Tableau 4: Les principales manifestations cliniques de l'AA

CHAPITRE IV

L'épidémiologie des allergies alimentaires

L'allergie est un phénomène en pleine croissance partout dans le monde et en particulier dans les pays industrialisés. A l'heure actuelle, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les maladies allergiques au quatrième rang des maladies chroniques mondiales.

L'épidémiologie de l'allergie alimentaire est délicate. Elle repose sur des enquêtes par questionnaires dans de larges communautés. Les enquêtes épidémiologiques sont plus difficiles pour les allergies alimentaires que pour les autres manifestations de l'atopie (asthme, dermatite atopique, rhinite et conjonctivite allergique). En effet, devant des symptômes très divers (troubles digestifs par exemple), les patients évoquent très souvent une allergie alimentaire mais la réalité de cette allergie est rarement prouvée. Si le diagnostic n'est pas confirmé par une épreuve fiable, la prévalence sera alors surestimée, ce qui oblige à réaliser des tests lourds et difficiles à mettre en œuvre.

L'allergie alimentaire est devenue un véritable problème de santé publique. En France, d'après une étude menée par Kanny et al. en 2001 (KANNY, MONERET-VAUTRIN, FLABBEE, & al.], 2001), l'allergie alimentaire concerne 3,5 % de la population générale tous âges confondus. Si elle peut apparaître à tout âge, elle touche prioritairement les enfants : 6 à 8 % de la population pédiatrique. Les enfants de 1 à 3 ans sont les plus touchés. On note une prédominance masculine chez l'enfant qui s'inverse à l'âge adulte où la prédominance est féminine.

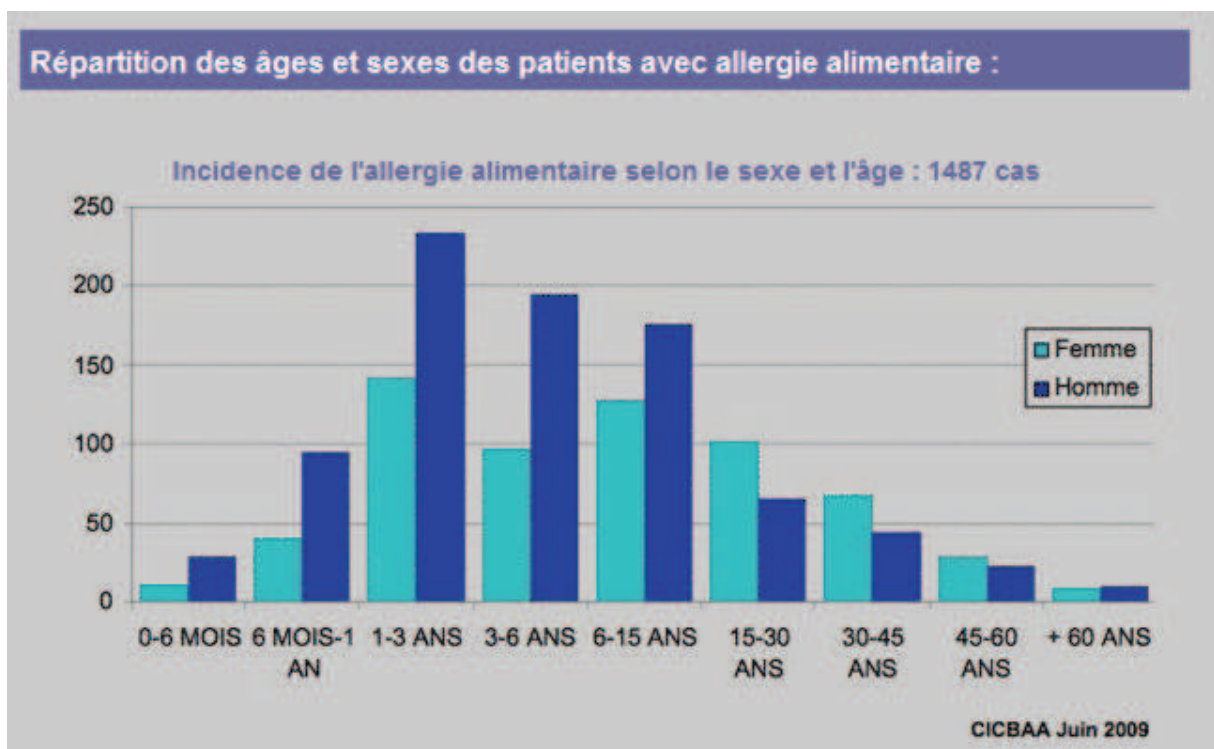


Figure 32: Incidence de l'allergie alimentaire selon le sexe et l'âge : 1487 cas [9] ((CICBAA), 2009)

La fréquence de l'allergie alimentaire est beaucoup plus importante chez les atopiques : elle serait impliquée dans 33 à 50 % des dermatites atopiques de

l'enfant, 2 à 8 % des asthmes, 1 à 5 % des urticaires chroniques et 10 % des chocs anaphylactiques (MOLKHOUE, 2002).

Enfin, l'attention est attirée sur les formes graves de l'allergie alimentaire ayant conduit à la mise en place d'un réseau d'allergovigilance. Ce réseau, réunissant plus de 400 allergologues, a été créé en 2001 et recense les cas sévères d'anaphylaxie alimentaire. Il a été montré que le risque anaphylactique augmente avec l'âge, toutefois, les données de ce réseau nous indiquent une augmentation importante de l'anaphylaxie alimentaire sévère dans la population pédiatrique. Entre 2002 et 2006, il est observé que deux tiers des cas déclarés concernaient des adultes. En 2007, l'anaphylaxie alimentaire sévère dans la population pédiatrique représente 48 % de l'ensemble des cas (MONERET-VAUTRIN, 2008).

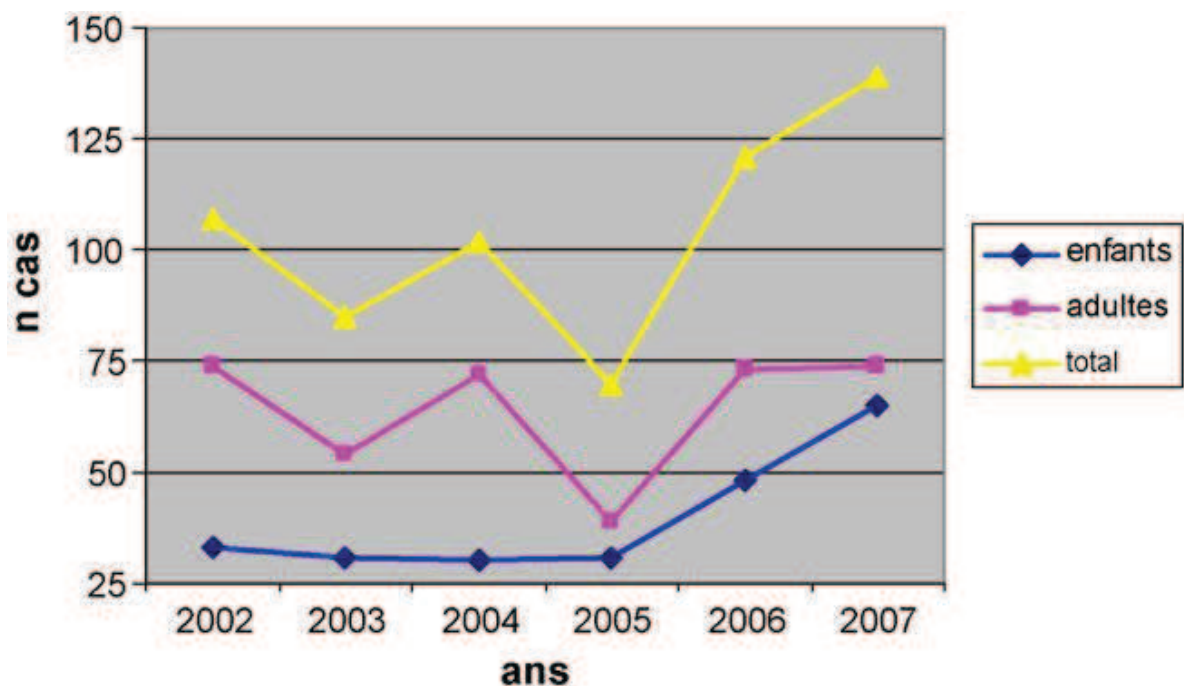


Figure 33: Cas d'anaphylaxie sévère déclarés au Réseau allergovigilance de 2002 à 2007 (MONERET-VAUTRIN, 2008).

CHAPITRE V

Le diagnostic de l'allergie alimentaire

Le diagnostic d'allergie alimentaire est difficile et nécessite une procédure rigoureuse qui repose sur une suite logique d'étapes visant à rassembler des arguments à la fois cliniques et biologiques. Le bilan allergologique débute par un interrogatoire minutieux, suivi d'une enquête alimentaire qui permet d'orienter le choix des tests allergologiques à réaliser. L'exploration d'une allergie IgE-dépendante comporte les tests cutanés (prick-tests), les tests biologiques, l'éviction alimentaire et dans certains cas, les tests de provocation. Les tests épicutanés (patch-tests) quant à eux sont utilisés dans l'allergie non IgE-dépendante.

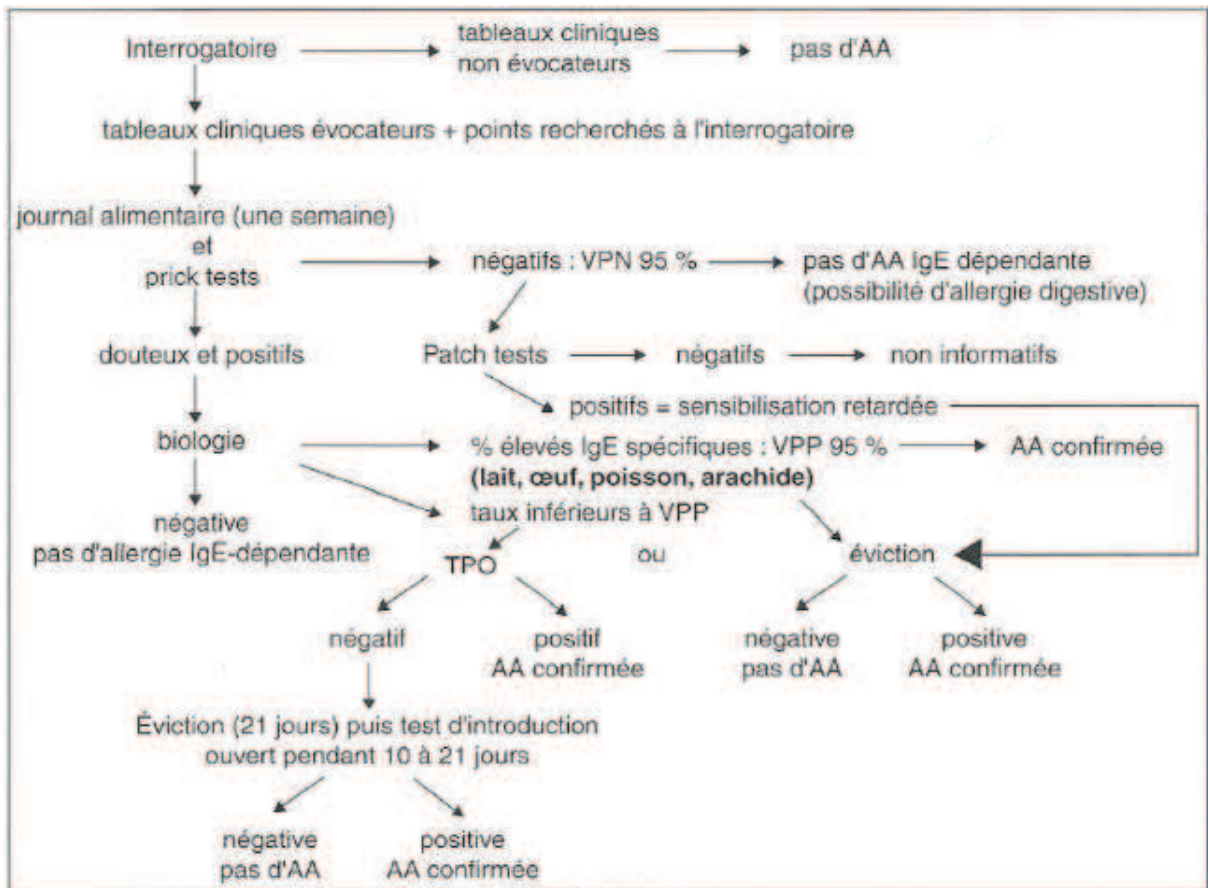


Figure 34: Arbre de décision du diagnostic d'une allergie alimentaire (D.A. Moneret-vautrin, 2006)

5.1 L'interrogatoire.

Cette étape est la plus importante de l'enquête allergologique. Un interrogatoire bien conduit nécessite une vingtaine de minutes et abordera les caractéristiques suivantes :

5.1.1 Les antécédents familiaux d'atopie.

Cette information est d'autant plus importante que le patient est jeune. En effet les données du CICBAA montrent que 66,7% des enfants ayant une AA ont une atopie parentale, et 17,2% une atopie biparentale.

5.1.2 Le délai d'apparition des symptômes.

Les manifestations cliniques en rapport avec une allergie alimentaire immédiate IgE-dépendante surviennent de quelques minutes à environ 2 heures, maximum 4 heures suivant l'exposition à l'aliment (PNNS).

La survenue des symptômes au cours ou après le repas est fortement évocatrice d'une allergie alimentaire. Le caractère diurne d'un asthme fait également envisager ce diagnostic (D.A. Moneret-vautrin, 2006). Néanmoins ce délai d'apparition n'est pas retrouvé dans les affections chroniques comme la DA et les allergies digestives.

5.1.3 L'association de symptômes.

L'association de symptômes touchant plusieurs organes cibles est un élément de forte suspicion d'AA, puisque celle-ci est l'exemple même de la maladie allergique systémique.

5.1.4 La pollinose préexistante.

Une pollinose préexistante oriente vers la possibilité d'une allergie alimentaire aux fruits ou légumes en raison de la fréquence des sensibilisations croisées.

5.1.5 L'allergie au latex.

Un enfant qui présente une réaction indésirable après avoir gonflé un ballon de baudruche par exemple, ou bien au cours d'une intervention chirurgicale ou de soins dentaires peut révéler une allergie au latex et donc orienter le diagnostic vers une allergie alimentaire à certains fruits et légumes dits du groupe « latex ».

5.1.6 Les manifestations à l'effort.

Des réactions systémiques associant symptômes cutanés, respiratoires et digestifs en rapport avec un effort physique doivent faire soupçonner une anaphylaxie alimentaire induite par l'effort. Tous les aliments sont concernés mais cette manifestation est particulièrement liée à la farine de blé.

5.1.7 Les particularités alimentaires.

Il faut prendre en compte par exemple la consommation d'aliments étrangers (que l'on peut retrouver dans les restaurants exotiques) ou encore la modification récente et drastique du comportement alimentaire (régime amaigrissant).

5.1.8 Les dégoûts alimentaires de l'enfant.

Le dégoût alimentaire peut indiquer une AA. En effet la prise de certains aliments provoquant des manifestations digestives à type de douleurs abdominales pouvant entraîner le refus de cette prise alimentaire par l'enfant.

5.1.9 L'exposition cutanée et respiratoire à des aliments.

Ces deux voies d'exposition peuvent entraîner des AA surtout dans l'agro-alimentaire.

Dès que la suspicion d'allergie alimentaire est établie, il est conseillé d'effectuer à la suite de cet interrogatoire, une enquête alimentaire, avant la réalisation des tests allergologiques. En effet, dans la majorité des cas, l'interrogatoire à lui seul ne suffit pas à isoler des aliments particuliers, c'est pourquoi, il est complété par une enquête alimentaire.

5.1.10 L'enquête alimentaire.

La suspicion d'AA étant établie à la suite de l'interrogatoire, il est recommandé avant toute consultation de réaliser un journal alimentaire pendant une semaine. Dans ce journal, il sera rapporté le menu de chaque repas ainsi que l'heure de la prise alimentaire. Il faudra aussi recueillir toutes les étiquettes des aliments industriels. On y reportera également les symptômes et leur horaire de survenue.

L'analyse de ce journal par l'allergologue permet, outre de vérifier l'équilibre nutritionnel de l'enfant, de dépister une fausse allergie alimentaire, de repérer la consommation d'allergènes masqués, ou d'observer une relation chronologique entre un aliment et des symptômes (D.A. Moneret-vautrin, 2006).

5.2 Les tests allergologiques.

5.2.1 Les tests cutanés.

Plusieurs tests cutanés peuvent être utilisés. Ces tests permettent de confirmer de diagnostic de l'AA orienté par l'interrogatoire et sont souvent associés à des tests de provocation afin de confirmer les résultats. Les test-cutanés sont d'utilisation rapide et facile, leur réalisation se fait généralement au cours de la première consultation de l'Allergologue. Néanmoins les taux de faux positifs et faux négatifs ne sont pas à négliger.

5.2.2 Les pricks-test.

5.2.2.1 Le principe.

Les prick-tests explorent l'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante. Ils consistent à mettre en contact les mastocytes présents dans le derme avec un ou plusieurs allergènes. Les mastocytes porteurs d'IgE spécifiques vont alors

dégranuler puis libérer des médiateurs entraînant la triade de Lewis : œdème, érythème et prurit (Rancé & Bidat, 2000).

5.2.2.2 La technique.

Le test consiste à piquer rapidement l'épiderme à travers une goutte de la solution allergénique préalablement déposée sur la peau. Il doit être réalisé sur peau saine, le plus souvent sur la face antérieure de l'avant-bras ou au niveau du dos chez le jeune enfant, en respectant une distance de 3 cm entre chaque piqûre (RANCE F., 2004). Les prick-tests ne peuvent pas s'effectuer sur les zones d'eczéma, ni sur celles où dermocorticoïdes et crèmes immuno-modulatrices ont été appliquées (DUTAU, 2006).

5.2.2.3 La lecture et l'interprétation.

La lecture du test est effectuée au bout de 15 à 20 minutes : on mesure le diamètre de l'œdème (ou papule) pour interpréter le test. Un prick-test est considéré comme positif lorsque le diamètre de la papule est supérieur à 3 mm et supérieur à 50 % du témoin positif (DUTAU, Allergoguide : du symptôme au traitement, 2001). La positivité d'un test cutané est toujours interprétée en fonction du témoin négatif et du témoin positif. Le témoin négatif montre que la peau ne présente pas de réactivité non spécifique (histamino-libération non spécifique). La positivité du témoin négatif empêche l'interprétation du test. Le témoin positif confirme que les mastocytes de la peau sont aptes à libérer de l'histamine. La négativité du témoin positif doit faire rechercher une cause d'allergie cutanée, due en particulier à une prise médicamenteuse (NANCEY, MOUSSATA, ROMAN, & al, 2005).

Avant la réalisation du test, il est donc indispensable que tout traitement antihistaminique soit arrêté dans des délais variables selon la molécule utilisée. D'autres médicaments peuvent également diminuer la réactivité cutanée : neuroleptiques, antidépresseurs et barbituriques, antipaludéens de synthèse et immunosuppresseurs. Les corticoïdes ne présentent cet effet qu'en cas de prise prolongée (DUTAU, Allergoguide : du symptôme au traitement, 2001).

5.2.3 Les patchs-tests d'atopie.

5.2.3.1 Le principe.

Les patch-tests explorent l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Ils sont utilisés en seconde intention lorsque les prick-tests et le dosage des IgE spécifiques sont négatifs et uniquement en cas de manifestations retardées cutanées ou digestives (BIDAT, 2009). Ils reproduisent un eczéma expérimental sur les zones d'application du test.

5.2.3.2 La technique.

Les allergènes à tester sont déposés dans des cupules de grande taille (12 mm de diamètre). Les cupules sont ensuite placées sur peau saine, au niveau du dos, de chaque côté de la colonne vertébrale et fixées par un sparadrap. Ces tests sont réalisés après arrêt des thérapeutiques antihistaminiques et corticoïdes (locaux et oraux).

5.2.3.3 La lecture et l'interprétation.

Ils sont lus idéalement à 72 heures par rapport à un témoin. Un marquage est réalisé sur le dos, à l'emplacement de chaque cupule, à l'aide d'un stylo fluorescent qui permet une lecture à la lampe de WOOD. L'interprétation est délicate : le meilleur critère de positivité est la présence d'une induration et d'au moins sept papules (BIDAT, 2009).

5.3 Les tests biologiques de dépistage.

En complément des tests cutanés et parfois en alternative aux tests de provocation orale, les tests biologiques permettent d'affiner le diagnostic.

5.3.1 Le dosage des IgE sériques totales.

La DA et l'urticaire chronique restent les seules indications pour réaliser ce dosage. En effet, de nombreuses pathologies peuvent engendrer une élévation des IgE sériques totales, comme par exemple les infections virales.

5.3.2 Le dosage des IgE sériques spécifiques.

Les IgE sont dosées essentiellement par deux tests : le test RAST (Radio Allergo Sorbent Test) ou le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Dans ces deux tests, la protéine alimentaire est sur des microplaques par une adsorption passive est incubée avec du sérum des patients allergiques. Après lavage, la fixation des IgE spécifiques est détectée en utilisant des antigènes monoclonaux anti IgE humains et mis en évidence par de l'Irradium 125 radioactif pour la technique RAST ou avec une enzyme pour la technique ELISA.

La présence d'IgE spécifiques n'est pas toujours synonyme d'allergie. Elle peut refléter une sensibilisation à l'allergène étudié n'ayant aucune conséquence clinique.

5.3.3 Les autres tests biologiques.

En fonction du contexte et des résultats obtenus pour les tests précédents, d'autres examens complémentaires peuvent être demandés. Ces derniers sont :

- Le dosage des IgG ;
- Les tests de dégranulation des basophiles (CD203c) ;

- Le test d'activation des basophiles (CD63) ;
- Le test de libération d'histamine/LT-C4 ;
- Le test de libération des leucotriènes ;
- Le dosage dans les liquides biologiques : histamine, tryptase ...

Ces tests ont des indications spécialisées et ne seront pas développés dans cette thèse.

5.4 Les tests de provocation labiale et orale.

5.4.1 Les tests de provocation labiale.

Le test de provocation labiale utilise les caractéristiques anatomiques de la lèvre : importante vascularisation, richesse en mastocytes et faible kératinisation du versant externe (RANCE, DESCHILDRE, & G., Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant, 2008). Le principe de ce test est de mettre en contact l'aliment suspect avec la muqueuse labiale afin de produire des réactions locales IgE-dépendantes. Il peut s'effectuer à l'aide d'un extrait alimentaire commercial ou en utilisant l'aliment frais. L'aliment est déposé sur un côté de la lèvre inférieure, la bouche doit rester semi-ouverte pendant un quart d'heure.

La lecture est réalisée 15 minutes plus tard. On décrit 5 grades de positivité :

- Grade 1 : déplissement de la lèvre inférieure ;
- Grade 2 : plaque d'érythème sur la lèvre ;
- Grade 3 : urticaire de la joue et du menton ;
- Grade 4 : œdème gagnant la joue, rhinite, larmolement ;
- Grade 5 : réaction systémique, prurit sur zone d'eczéma, toux.

Le test est positif pour une réaction de grade 3 ou plus (RANCE, DESCHILDRE, & G., Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant, 2008).

Le test de provocation labiale est moins sensible que le test de provocation orale. Par conséquent, sa négativité n'élimine pas le diagnostic d'allergie alimentaire et il est donc nécessaire de réaliser le test de provocation par voie orale. De plus, il peut rester positif alors que la tolérance orale s'est installée (D.A. Moneret-vautrin, 2006).

Ce test est particulièrement intéressant chez l'enfant, puisque sans danger et il ne nécessite pas de surveillance hospitalière.

5.4.2 Les tests de provocation orale.

En cas de doute sur la réalité d'une allergie alimentaire, ce test est incontournable. C'est l'examen de référence pour authentifier une allergie alimentaire. En effet, si la sensibilisation à un aliment est établie par les tests cutanés

et le dosage des IgE spécifiques, seuls les TPO permettent de différencier ce qui est sensibilisation simple (pas de manifestation clinique d'allergie à cet aliment) de ce qui est allergie alimentaire (aliment responsable des manifestations cliniques).

5.4.2.1 La définition.

Le TPO se définit comme un test d'ingestion de l'aliment dans le but de reproduire le tableau clinique en respectant la chronologie et la quantité des aliments nécessaires pour provoquer les symptômes.

5.4.2.2 La technique.

L'aliment est ingéré avec des quantités croissantes à intervalles réguliers pendant une période moyenne de trois heures jusqu'à la dose habituellement consommée. Les doses sont progressivement croissantes toutes les 20 minutes en l'absence de manifestation (BIDAT, 2009).

Il est recommandé de tester l'aliment sous la forme habituellement consommée par le patient afin de refléter la situation réelle. Il peut être inclus dans un véhicule inerte (non allergénique). Il s'agit souvent de compote de pommes ou de purée de pommes de terre. Le choix du véhicule dépend de la nature du test.

Tout traitement antihistaminique doit être arrêté avec des délais variables suivant la molécule. Un traitement corticoïde per os doit être interrompu depuis une semaine. Le traitement de fond de l'asthme (corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs de longue durée d'action) peut être poursuivi y compris le jour du test à la posologie minimale permettant le contrôle de l'asthme. Les bronchodilatateurs de courte durée d'action ne doivent pas avoir été administrés depuis au moins quatre heures. Les traitements par β -bloquants ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont des contre-indications au test de provocation (SANTOS, DESCHILDRE, & PATY, 2006).

Les principales contre-indications absolues du TPO sont (RANCE F. , Comment se passer du test de provocation par voie orale en cas d'allergie alimentaire ?, 2010):

- Age inférieur à 6 mois ;
- Maladie chronique en poussée ;
- Exacerbation et /ou instabilité d'un asthme ;
- Anaphylaxie récente à un aliment avec tests allergologiques concordants ;
- Consentement non obtenu.

Le TPO n'est pas sans danger et doit être évité s'il existe un risque de réaction mettant en jeu le pronostic vital. Ni les antécédents du patient, ni les résultats des tests allergologiques (prick- tests, IgE spécifiques) ne permettent de prédire avec précision la survenue, la nature ou la gravité des manifestations.

Plus l'enfant est jeune, plus l'épreuve doit être prudente car le risque de réaction pour des doses faibles est plus fréquent. Le test doit impérativement être réalisé dans une structure hospitalière apte à prendre en charge des réactions allergiques graves avec un personnel médical et paramédical spécialisé.

5.4.2.3 Les résultats.

Un test est considéré comme positif lorsque les symptômes objectifs ont été observés de quelques secondes à plusieurs heures (parfois 48 heures) après l'ingestion de l'aliment (PNNS). La positivité du TPO permet, outre de confirmer l'allergie alimentaire, de déterminer la quantité d'aliment qui déclenche les symptômes (dose cumulée réactogène), ce qui est essentiel pour guider les mesures thérapeutiques (degré du régime d'éviction et nature de la trousse d'urgence). Dans 3 % des cas seulement, les TPO sont faussement négatifs (D.A. Moneret-vautrin, 2006).

Répété régulièrement (une fois par an par exemple), il permet de suivre dans le temps l'évolution de l'allergie alimentaire et l'apparition d'une tolérance.

5.5 Les autres tests.

Dans certaines situations cliniques particulières, d'autres tests pourront être effectués. Des signes digestifs dominants conduisent à explorer l'atteinte de la muqueuse digestive par endoscopie et à réaliser des biopsies intestinales (suspicion d'œsophagite à éosinophiles par exemple) ou encore à pratiquer un test de perméabilité intestinale (RANCE, DESCHILDRE, & G., Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant, 2008)].

5.6 Le régime d'éviction d'épreuve.

Il constitue une alternative aux tests de provocation. La mise en place d'un régime d'éviction d'épreuve constitue souvent un outil diagnostique utile dans les allergies alimentaires au lait du nourrisson et dans les formes retardées (dermatite atopique, formes digestives) (KANNY G. , 2007).

Si le régime est sans effet en quatre semaines, il est inutile voire dangereux de le prolonger. La réapparition des symptômes à la réintroduction de l'aliment est un argument en faveur de l'allergie.

CHAPITRE VI

La prévention et les traitements des allergies alimentaires

6.1 La prévention de l'AA.

Les mesures préventives sont fondamentales dans l'allergie alimentaire. Nous pouvons distinguer deux types de mesures préventives : les mesures de prévention primaire, à appliquer avant que l'allergie alimentaire ne se déclare et les mesures de prévention secondaire, à mettre en œuvre une fois l'allergie alimentaire déclarée.

6.1.1 La prévention primaire.

6.1.1.1 L'intervention sur l'alimentation de la mère pendant la grossesse et l'allaitement.

Actuellement en Europe, il n'existe aucune recommandation sur le régime de la femme pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois, on sait aujourd'hui que des allergies peuvent débuter pendant la vie intra-utérine. Des nourrissons qui n'ont jamais consommé certaines protéines présentent des réactions allergiques, dès la première ingestion. L'idée serait donc l'éviction des aliments les plus allergisants de l'alimentation de la femme enceinte et allaitante. La liste étant longue et l'éviction totale impossible, aucune recommandation de ce genre n'est à l'heure actuelle appliquée.

6.1.1.2 L'intervention sur l'alimentation du nourrisson

6.1.1.2.1 L'allaitement.

Le rôle bénéfique de l'allaitement maternel dans la prévention de l'allergie fait l'objet de nombreuses études et controverses. Les auteurs se sont mis d'accord sur l'intérêt d'un allaitement maternel exclusif et prolongé d'au moins 4 à 6 mois. Lorsque l'allaitement est insuffisant, impossible ou non souhaité, le choix de la formule de substitution doit être discuté au cas par cas mais il est souvent conseillé d'utiliser un lait hypoallergénique HA voire un hydrolysat poussé de caséine ou une formule d'acides aminés. Il faut rappeler que le lait maternel ou les laits de substitution restent l'aliment de base du nourrisson et ce jusque l'âge d'un an. L'intérêt des laits enrichis en probiotiques est encore à l'étude.

| Les laits HA (Hypoallergénique) | Laits enrichis en pré- et probiotiques |
|--|---|
| Enfamil HA (Mead Johnson) | Gallia Callisma (Gallia) |
| Gallia HA (Gallia) | Nidal bifidus (Nestlé) |
| Guigoz HA (Guigoz) | Conformil (Milupa) |
| Nidal HA (Nestlé) | |

Tableau 5: Laits hypoallergéniques, pré- et probiotiques

6.1.1.2.2 La diversification alimentaire.

Une diversification alimentaire particulière s'applique aux enfants à risque atopique. Comme nous l'avons vu ci-dessus, jusqu'à l'âge de 6 mois, le lait est l'aliment essentiel. A partir de 6 mois, l'introduction d'autres aliments peut commencer mais de façon très progressive. Les aliments doivent être introduits séparément. L'introduction des aliments à risque allergénique ne se fait qu'à partir de 9 mois pour le gluten et 1 an pour l'œuf et le poisson. Toutefois, les fruits à coque seront interdits jusque l'âge de trois ans.

| | Enfant sans risque atopique | | Enfant à risque atopique |
|----------------------|--|---------------------|---|
| De 0-4 mois | Lait maternel ++ ou lait maternisé | De 0-6 mois | Lait maternel ++ ou lait HA |
| A partir de 4-5 mois | Lait 2 ^e âge Céréales infantiles ou farines sans gluten Légumes puis fruits (à la cuillère ou au jus) | A partir de 6 mois | Lait HA 2 ^e âge ; Légumes* ; Sauf petits poids et céleri Fruits sauf fruits exotique** (à la cuillère ou au jus) |
| 6-7 mois | Laitages Viandes Céréales avec gluten Pommes de terre Œuf Poisson | A partir de 6 mois | Lait 2 ^e âge et laitage « nature » Céréales infantiles ou farine sans gluten, sans vanille et sans fruits à coque ; Pommes de terre ; Viandes bien cuites (agneau, lapin, canard, porc) |
| 8-12 mois | Pain Biscuits Petites pâtes, semoule Huiles végétales et beurre | 9-12 mois | Céréales avec gluten ; Pain blanc non fariné bien cuit Autres viandes (veau, bœuf, dinde, poulet) Huile d'olive, de tournesol ou de colza, beurre Fromage AOC (ne contenant pas de lysozyme d'œuf) |
| A partir de 12 mois | Lait de croissance (ou lait entier) | A partir de 12 mois | Poisson ; œuf et biscuits ; petites pâtes, semoule Lait de croissance (ou lait entier) |
| 15-18 mois | Pâtes et riz Autres féculents | 15-18 mois | Pâtes et riz Autres féculents et légumes |

*Introduire un légume à la fois en commençant par carotte, haricot vert, courgette, artichaut, brocoli, chou-fleur, aubergine, poireau.

**Introduire un fruit à la fois en commençant par pomme, poire, pêche, abricot, coing, pruneau, fruits rouges sauf fruits exotiques (banane, kiwi, fruits de la passion, ananas, mangue, litchi,...)

Tableau 6: Diversification alimentaire du nourrisson.

6.1.2 La prévention secondaire : les régimes d'éviction.

Les régimes d'éviction sont la pierre triangulaire de traitement des allergies alimentaires. L'éviction consiste à tenter de supprimer les allergènes en cause de l'environnement du patient. La prescription d'un régime d'éviction est effectuée au terme d'un bilan allergologique lorsque le diagnostic d'allergie alimentaire est certain. Le test de provocation orale guide le degré de l'éviction, à savoir l'exclusion totale de l'aliment identifié (« régime strict ») ou un régime moins sélectif, autorisant la consommation de petites quantités d'aliments (« régime adapté ») (SANTOS C., 2008). Les allergies croisées doivent aussi être prises en compte dans le régime d'éviction.

Tout régime altère la qualité de vie du patient et de son entourage. Pour cette raison, il est préférable de toujours le choisir le plus souple possible.

Le déchiffrage des étiquettes est l'un des points clefs dans la réalisation de ce régime. La collaboration d'une diététicienne spécialisée est indispensable car elle propose des alternatives aux évictions et veille à l'équilibre nutritionnel. La courbe staturo-pondérale doit être étroitement surveillée. Le médecin pourra éventuellement compléter ce régime par la prescription d'apports médicamenteux substitutifs (calcium, fer) (RANCE F. B. E., 2006).

Les effets de l'éviction sont variables en fonction des symptômes. L'amélioration est immédiate pour des symptômes d'urticaire ou d'asthme. Elle est moins rapide pour une dermatite atopique.

Une réévaluation du régime doit être effectuée régulièrement. Il existe en effet un risque que celui-ci ait aggravé l'allergie alimentaire par perte du niveau de tolérance liée à un régime strict. A l'heure actuelle, on se demande si la consommation régulière et « contrôlée » de l'aliment ne pourrait pas au contraire faciliter l'acquisition de la tolérance voire accélérer la guérison de l'allergie alimentaire (SANTOS C., 2008).

6.2 Les traitements des réactions allergiques.

6.2.1 Le traitement du choc anaphylactique : une urgence médicale.

Il faut traiter l'anaphylaxie d'urgence, sans attendre, sans perdre la moindre minute. Dès que possible, il convient d'alerter le Samu pour un transfert médicalisé en milieu de réanimation.

La base du traitement est l'injection intramusculaire rapide d'adrénaline dans la face antérolatérale de la cuisse. Le pronostic est lié à la rapidité de son administration.

L'adrénaline (épinéphrine) constitue le traitement de choix du choc anaphylactique par ses effets de stimulation des récepteurs alpha et bêta-adrénergiques. Par son action sur les récepteurs α -adrénergiques, elle entraîne une vasoconstriction périphérique et augmente le retour veineux. Elle est inotrope et chronotrope positive par son action sur les récepteurs β_1 et bronchodilatatrice par son effet β_2 . Par son effet β , elle entraîne une diminution de la dégranulation des mastocytes et entrave donc la poursuite de la réaction allergique (T., 2007).

La voie d'administration préférentielle de l'adrénaline est la voie intramusculaire puisqu'elle permet d'obtenir plus rapidement que la voie sous-cutanée un pic sérique efficace. La voie intraveineuse, moins bien tolérée, est réservée à la réanimation.

L'Anapen® est disponible à l'officine depuis juillet 2004. C'est le seul stylo auto-injectable disponible en France. Le patient lui-même ou son entourage l'administre.

Il se conserve à température ambiante ne dépassant pas 25°C et dans son emballage d'origine. Dans ces conditions, Anapen® 0,15 mg/0,3 ml se garde 21 mois et Anapen® 0,30 mg/0,3ml, 24 mois (THERIAQUE).

Au moment de l'injection, il faut ôter le capuchon noir qui protège l'aiguille, puis retirer à l'autre extrémité du stylo un second bouchon noir dit de sécurité qui laisse alors apparaître le bouchon déclencheur de couleur rouge. L'extrémité du stylo contenant l'aiguille est appliquée fermement contre la peau de la cuisse (avec un angle de 90°), puis la personne appuie sur le bouton rouge de déclenchement. Il faut maintenir le stylo en place pendant 10 secondes puis masser le site d'injection pendant quelques secondes. L'injection est possible à travers un vêtement si celui-ci est en tissu léger. Enfin, il ne faut pas oublier de replacer le bouchon protecteur de l'aiguille et de jeter le dispositif après utilisation.

Une prise en charge en milieu hospitalier est nécessaire puisqu'un remplissage vasculaire est indispensable en raison de l'hypovolémie due au choc anaphylactique. L'oxygénothérapie est un complément indispensable en cas de bronchospasme associé.

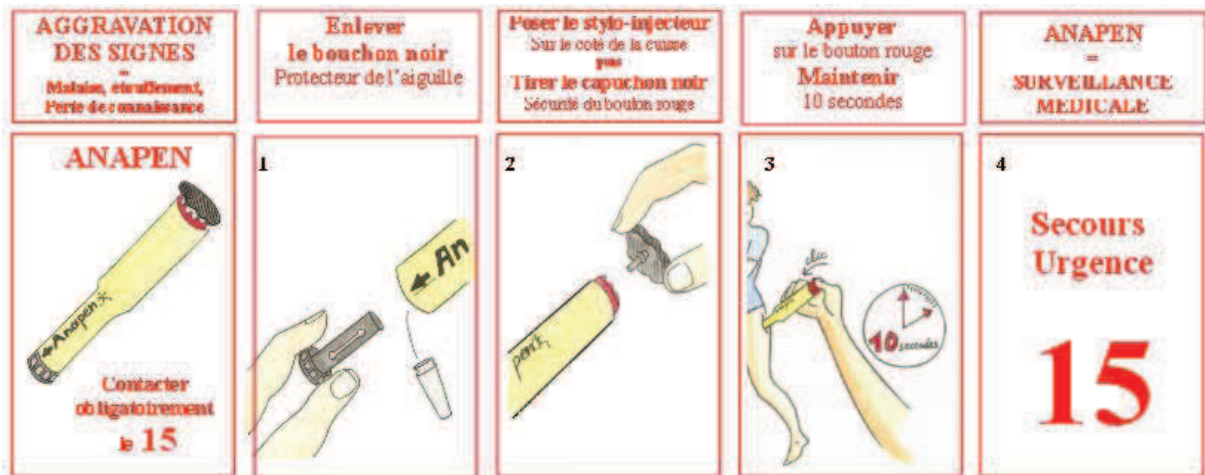


Figure 35: Mode d'emploi du stylo Anapen.

6.2.2 Les autres traitements des épisodes aigus.

6.2.2.1 Les bronchodilatateurs.

Les bêta-2 stimulants d'action rapide et courte sont prescrits pour la levée immédiate du syndrome obstructif expiratoire : crise d'asthme sans caractère de gravité ou asthme aigu grave (D.A. Moneret-vautrin, 2006). Ces médicaments stimulent les récepteurs β_2 -adrénergiques, conduisant ainsi au relâchement des muscles lisses des bronches. L'effet bronchodilatateur est obtenu en moins de 3 minutes et persiste entre 4 et 6 heures.

Les principaux représentants de cette classe sont :

- Le salbutamol (VENTOLINE®) ;
- La terbutaline (BRICANYL®).

Ils sont disponibles sous forme inhalée ou injectable en cas d'obstruction majeure des voies aériennes.

Il faut bien sûr choisir une technique d'inhalation adaptée à l'âge du patient :

- Pour un enfant : une chambre d'inhalation ;
- Pour un adolescent : un système facilitant l'inhalation (autohaler, turbuhaler, clickhaler, easyhaler...).

Il est recommandé une première prise de 2 à 3 bouffées dès le début de la gêne respiratoire, à renouveler 3 minutes plus tard, puis encore 3 minutes plus tard en l'absence d'amélioration (soit 9 bouffées en 6 minutes). La non-régression des symptômes motive l'injection sous-cutanée de Bricanyl® ou l'injection intramusculaire d'adrénaline (D.A. Moneret-vautrin, 2006).

6.2.2.2 Les antihistaminiques H1.

Ils bloquent les récepteurs à l'histamine H1 par antagonisme spécifique et compétitif.

Dans le cadre de l'urgence, leur prescription est réservée au traitement des crises d'urticaires aiguës. Les antihistaminiques à demi-vie courte comme la dexchlorphéniramine (POLARAMINE®) injectable ou per os sont préférés. D'autres anti-H1 non sédatifs peuvent également être utilisés (loratadine CLARITYNE®, desloratadine AERIUS®, cétirizine VIRLIX® ou ZYRTEC®, lévocétirizine XYZAAL®, etc.).

Utilisés seuls, ils sont insuffisants pour le traitement des réactions allergiques sévères (choc anaphylactique, œdème laryngé) et ne doivent pas retarder l'injection d'adrénaline.

Les antihistaminiques H1 sont utilisés en première intention dans le traitement des symptômes légers de l'allergie alimentaire : syndrome d'allergie orale, urticaire localisée, réactivation d'un eczéma, angio-œdème sans signes respiratoires ou cardiovasculaires, rhinite et rhinoconjonctivite (D.A. Moneret-vautrin, 2006).

L'utilisation d'antihistaminiques au long cours peut être utile en cas de dermatite atopique associée à une allergie alimentaire pour diminuer les sensations de prurit.

6.2.2.3 Les corticoïdes.

Ils sont utilisés dans le domaine de l'allergologie grâce à leurs effets anti-inflammatoires très puissants. Leur mécanisme d'action est une inhibition de la réaction cellulaire inflammatoire, observée au cours de la phase retardée de la réaction allergique IgE-dépendante et une inhibition de la production de cytokines (D.A. Moneret-vautrin, 2006).

Ils sont joints aux antihistaminiques si les manifestations ne cèdent pas sous les seuls antihistaminiques ou d'emblée si l'œdème est important.

Cependant, les corticoïdes ont peu ou pas d'action immédiate. Leur délai d'action est relativement long (1 à 3 heures). Ils sont administrés par voie générale (per os ou IV) dans les tableaux d'anaphylaxie alimentaire à la dose de 2 mg/kg (méthylprednisolone, prednisone, prednisolone). Pour les formes injectables, il faut veiller à ce que le patient ne soit pas intolérant aux sulfites. Le SOLUMEDROL® et le CELESTENE® n'en contiennent pas.

6.2.2.4 La trousse d'urgence en allergologie.

Elle doit être facile à transporter afin de suivre l'enfant dans tous ses déplacements. Son contenu est déterminé en fonction de la sévérité du tableau clinique initial. Adrénaline, bronchodilatateurs, antihistaminiques et corticoïdes sont

les principaux médicaments pouvant composer la trousse d'urgence d'un patient ayant une allergie sévère. Les formes orodispersibles ou buvables (qui ne nécessitent pas d'eau) doivent être prescrites en priorité.

6.2.3 Les autres médicaments utiles.

6.2.3.1 Les dermocorticoïdes.

Plus de 80 % des dermatites atopiques du nouveau-né et du nourrisson sont liées à une allergie alimentaire qui, malgré les évictions, peut persister (D.A. Moneret-vautrin, 2006). Les dermocorticoïdes sont alors utiles. Ils sont efficaces sur les lésions d'eczéma en raison de leur activité anti-inflammatoire due à un effet vasoconstricteur et à un effet immunosuppresseur. Ils sont classés en 4 niveaux d'activité :

- Le niveau 1 (très fort) : DERMOVAL®, DIPROLENE® ;
- Le niveau 2 (fort) : DIPROSONE®, BETNEVAL®, LOCOID® ;
- Le niveau 3 (modéré) : TRIDESONIT®, LOCAPRED® ;
- Le niveau 4 (faible) : HYDRACORT®.

Les corticoïdes faibles ont souvent une activité insuffisante. Les corticoïdes modérés sont préférés chez le nourrisson et chez l'enfant, sur le visage et les lésions étendues. Les corticoïdes forts sont utilisés sur les lésions du corps, en cas de lésions ayant résisté aux corticoïdes modérés ou d'emblée en cas d'atteinte épaisse et lichénifiée. Les corticoïdes très forts ne sont pas indiqués chez l'enfant et ne doivent être utilisés que pour une période brève sur des plaques limitées ayant résisté aux corticoïdes forts.

La forme galénique doit être adaptée au type et au siège des lésions : la pommade est adaptée aux dermatoses sèches ou hyperkératosiques ; la crème est plutôt destinée à des lésions suintantes ; les gels, lotions et sprays s'appliquent aux lésions macérées des plis, du cuir chevelu, des régions pilaires et des muqueuses.

Une ou deux applications par jour suffisent en règle générale. L'application se fait de préférence le soir afin de rester en place toute la nuit.

6.2.3.2 Le cromoglycate disodique.

Le cromoglycate disodique (NALCRON®, INTERCRON®) s'oppose à la dégranulation des mastocytes de la muqueuse intestinale. Il est très utile en cas d'allergie alimentaire à expression digestive. Une indication privilégiée est le traitement du jeune enfant atteint du syndrome des allergies alimentaires multiples. Il est recommandé de débiter par une ampoule ½ heure avant le repas puis, éventuellement, d'augmenter la posologie sans dépasser 40 mg/kg/j (D.A. Moneret-vautrin, 2006).

6.3 Le traitement de fond ou L'immunothérapie.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'allergie alimentaire correspond à la perte de tolérance immunologique vis-à-vis d'un aliment. Quand l'allergie alimentaire perdure, quand son évolution n'est pas spontanément favorable, il est tentant d'essayer d'induire une tolérance à l'aliment en cause (MORISSET, 2011). La désensibilisation, encore appelée immunothérapie spécifique (ITS), consiste à administrer de façon discontinue des doses croissantes d'un extrait allergénique dans le but d'accoutumer l'organisme de l'allergique. Cette intervention thérapeutique est une opportunité majeure pour améliorer la qualité de vie des patients (diminution des symptômes et des besoins en médicaments symptomatiques).

Les indications diffèrent selon les auteurs. Les allergies IgE-dépendantes et persistantes au-delà de l'âge habituel de guérison sont le plus souvent retenues pour discuter d'une immunothérapie. Certains la réservent aux patients qui présentent toujours des réactions pour des doses minimales d'aliments. Pour d'autres encore, c'est une dose réactogène élevée qui fait discuter l'indication d'une immunothérapie.

Les protocoles sont variés. De façon générale, la désensibilisation est menée en deux temps : une phase d'induction avec augmentation progressive des doses d'aliments jusqu'à ce que la dose optimale soit atteinte, puis une phase de maintenance avec consommation quotidienne de l'aliment pour maintenir l'état de tolérance. Les protocoles publiés se distinguent surtout par la durée de la phase d'induction. Les protocoles les plus rapides comportent des ingestions répétées dans la journée de doses croissantes d'aliment initialement dilué, la dose habituellement consommée étant obtenue en quelques jours. D'autres protocoles plus lents débutent par un aliment dilué ou non, et aboutissent à une dose complète en quelques mois.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées : l'immunothérapie par voie injectable, orale, sublinguale ou encore épicutanée.

6.3.1 L'immunothérapie par voie injectable

L'immunothérapie par voie sous-cutanée (ITSC) a été développée essentiellement pour le traitement de l'allergie à l'arachide. Cependant, les tentatives se sont accompagnées d'accidents graves et même d'un décès. Des essais d'immunothérapie injectable avec l'utilisation d'allergènes moins allergisants et moins immunogènes pourraient réduire les réactions systémiques sévères (RANCE F. , Existe-t-il de nouvelles prises en charge pour les allergiques à l'arachide ?, 2010).

6.3.2 L'immunothérapie par voie sublinguale.

L'immunothérapie sublinguale (ITSL) a été tentée pour la noisette, le kiwi, le lait de vache et l'arachide (MONERET-VAUTRIN, Immunothérapie sublinguale et

orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques, 2011).

D'après les différentes études réalisées, il apparaît globalement que l'ITSL a un effet partiel. On ignore donc encore si celle-ci pourra suffire étant donné la très faible quantité d'allergène déposé sous la langue. De ce fait, elle serait plutôt réservée aux patients les plus allergiques, comme première étape devant conduire à une immunothérapie par voie orale.

6.3.3 L'immunothérapie par voie orale.

La muqueuse digestive est l'organe au niveau duquel s'installe physiologiquement la tolérance aux protéines alimentaires. Il est donc logique de passer par la voie orale pour modifier la réponse d'hypersensibilité dans le sens d'une réponse de tolérance.

L'immunothérapie par voie orale (ITO) a été principalement étudiée pour les allergies alimentaires au lait, à l'œuf et plus récemment à l'arachide.

6.3.4 L'immunothérapie par voie épicutanée.

Dupont et al. ont montré les premiers résultats de l'immunothérapie par voie épicutanée chez 19 enfants atteints d'APLV sévère IgE-dépendante, en utilisant des patchs recouverts d'1 mg de poudre de lait. Ces patchs ont été appliqués sur le dos des patients tous les jours pendant trois mois. Dix sujets ont été traités et neuf ont reçu un placebo. Au bout de trois mois, le TPO indique que le seuil de réactivité a été augmenté chez six des dix enfants traités et chez quatre des sept enfants du groupe placebo mais plus modérément (MORISSET, Induction de tolérance au lait de vache, 2010). Les résultats montrent une innocuité de cette technique mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de cette méthode.

L'éviction définitive, seul traitement de l'allergie alimentaire recommandé depuis plusieurs années, est fortement remise en question. A l'heure actuelle, on considère qu'un régime d'éviction ne devrait être installé que pour une période limitée, au-delà de laquelle un traitement par immunothérapie spécifique doit être envisagé. En France, l'immunothérapie par voie orale est la plus utilisée. Pour l'instant, seuls quelques aliments sont concernés mais les études se multiplient.

Malgré l'avancée non négligeable que représente l'immunothérapie dans la prise en charge des allergies alimentaires, de nombreux points restent encore à éclaircir : effet persistant ou transitoire, ou simple augmentation des doses tolérées ?

6.4 Les nouvelles thérapeutiques.

6.4.1 Les anti-IgE.

L'omalizumab est un anticorps murin humanisé. Il reconnaît un épitope de la région CH3, responsable de la liaison au récepteur de haute affinité (FcεRI) sur les basophiles et mastocytes. En conséquence, les IgE ne peuvent plus se fixer sur les cellules effectrices.

Le produit n'est disponible en France pour cette indication.

6.4.2 Immunomodulation, rôle des probiotiques et prébiotiques.

Le probiotique est défini par l'OMS et la FDA comme un micro-organisme vivant, qui lorsqu'il est administré en quantité adéquate, apporte un bénéfice pour la santé de l'hôte.

Cette bactérie ou levure d'origine humaine doit être inoffensive, stable dans l'acide et la bile, adhérer à la muqueuse intestinale et produire des composés antimicrobiens.

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires non digestibles, qui stimulent de manière sélective la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte.

Les symbiotiques se définissent comme l'association d'un probiotique et d'un prébiotique.

Les probiotiques, au niveau intestinale, stimulent le système immunitaire, en modifiant la composition et certaines activités métaboliques de la flore, en normalisant les troubles de la perméabilité intestinale. Ils favorisent les mécanismes de défenses et diminuent le processus inflammatoire intestinal.

Le rôle des probiotiques dans la prise en charge des AA sera plus amplement développé au cours de la troisième partie.

CHAPITRE VII

Les intolérances alimentaires

7.1 La définition.

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

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

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

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

- L'intolérance alimentaire par réaction pharmacologique, la plus fréquente, se caractérise par une réactivité excessive à certaines substances (tyramine, sulfite, caféine...).
- L'intolérance alimentaire enzymatique s'explique par une carence en certaines enzymes nécessaires au métabolisme de certaines substances. La plus connue étant l'intolérance au lactose liée au déficit en lactase.
- L'intolérance alimentaire d'origine inconnue regroupe l'ensemble des réactions adverses ou néfastes consécutives à l'absorption d'aliments mais dont le mécanisme n'est pas identifié.

Enfin notons qu'en 2003, la World Allergy Organization a proposé une nomenclature révisée des réactions allergiques et de type allergique (Johansson SGO; al, 2004). D'après cette proposition (Figure 1), les réactions indésirables non toxiques aux aliments doivent être désignées par l'expression «hypersensibilité alimentaire non allergique».

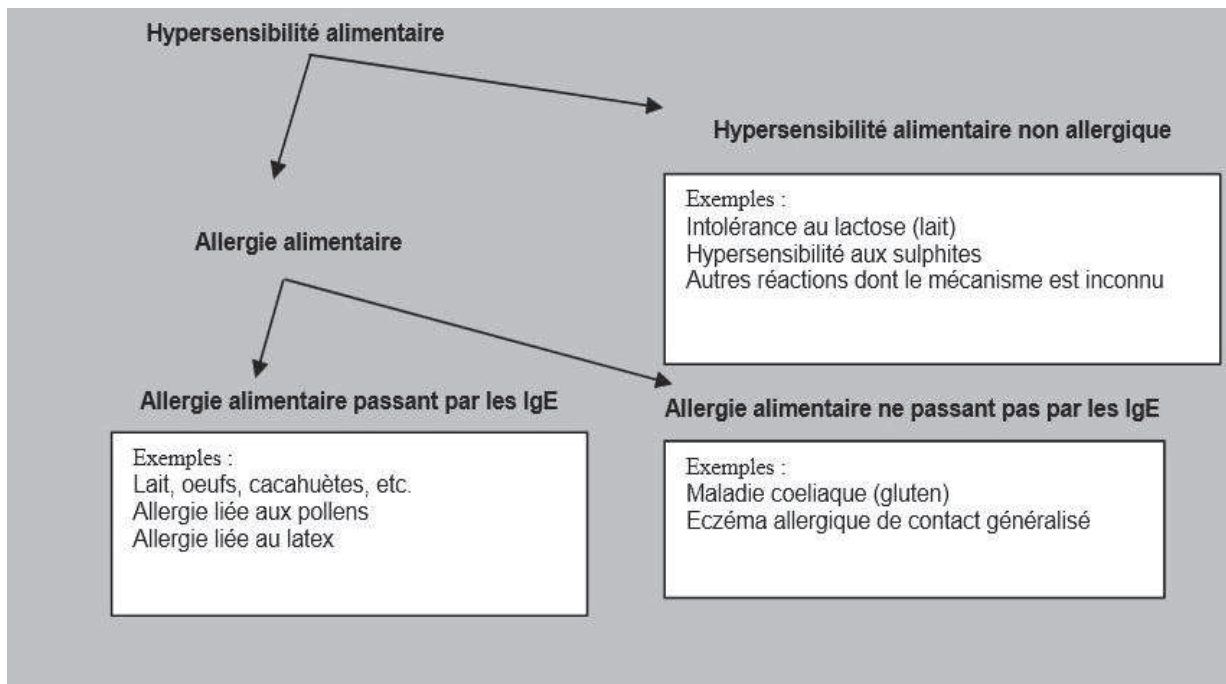


Figure 36: Les allergies.

7.2 Les chiffres.

Il n'existe pas de données regroupant tous les chiffres concernant l'intolérance alimentaire en général. Cependant on n'estime actuellement qu'une personne sur 200 à 300 est sujette à l'intolérance au gluten dans les pays occidentaux. On note une prévalence plus faible en France.

Les chiffres font également état de 2 à 15 pour 100 de la population française sujettes à l'intolérance au lactose. (Latour, 2012)

Aucune étude ne met en avant une augmentation de ces deux intolérances alimentaires. Toute fois un sondage réalisé par téléphone sur un échantillon de 100 pharmaciens tend à montrer que le nombre de cas augmente. De plus l'amélioration du diagnostic de ces deux pathologies explique une augmentation du nombre de cas.

Sondage réalisé par téléphone du 17 au 18 octobre 2012 sur un échantillon de 100 pharmaciens titulaires représentatifs de la population des pharmacies françaises en fonction de la répartition géographique et du chiffre d'affaires de l'officine (Latour, 2012)

Avez-vous le sentiment que les personnes développent plus fréquemment qu'avant des allergies ou des intolérances alimentaires ?

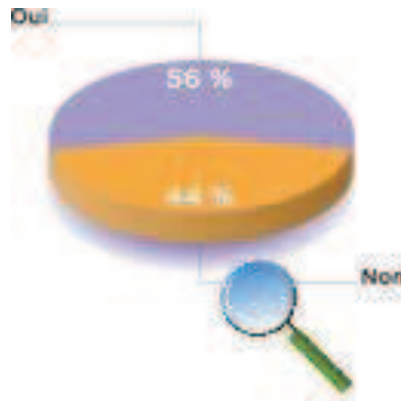


Figure 37: Pourcentage 1. (Latour, 2012)

Dans votre patientèle, constatez-vous une plus grande fréquence des intolérances au gluten chez les jeunes actifs (trentenaires et quadragénaires) ?



Figure 38: Pourcentage 2. (Latour, 2012)

7.3 L'intolérance au gluten. (Weber, 2012)

La maladie cœliaque est une entéropathie intestinale de plus en plus fréquente dans le monde. C'est une maladie auto-immune induite par l'ingestion de gluten contenu dans les protéines du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine, chez les individus génétiquement prédisposés. Classiquement, il s'ensuit une dégradation des villosités intestinales pouvant aller jusqu'à l'atrophie totale, une malabsorption et d'autres manifestations cliniques.

7.3.1 Les causes. (Tordjman, 2006)

La prévalence de la prédisposition familiale à la maladie cœliaque est de l'ordre de 10 % chez les parents de premier degré d'un patient atteint. La maladie n'est présente que chez des patients porteurs de certains groupes HLA (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8), mais la présence de ces groupes n'implique pas, pour autant, la maladie.

Il semblerait que d'autres facteurs environnementaux peu connus sont susceptibles de déclencher la phase active de la maladie :

- Les virus ;
- Les bactéries.

Enfin l'introduction précoce du gluten dans le régime alimentaire du nourrisson pourrait expliquer cette maladie.

Il existe deux pics de fréquence de la maladie :

- Chez le nourrisson, entre six mois et deux ans (ce qui correspond à la diversification alimentaire) ;
- Chez l'adulte, entre vingt et quarante ans.

7.3.2 La physiopathologie.

Le gluten résulte de l'association après hydratation de deux types de protéines :

- Les prolamines ;
- Les globulines et albumines.

Ce sont ces prolamines qui sont toxiques pour l'organisme. Dans le blé il y a deux types de prolamine :

- les gliadines.
- Les gluténines.

Dans le seigle, les prolamines sont des sécalines. Enfin dans l'orge, les prolamines ce sont hordénines.

Le Gluten est transformé en gliadine dans le tube digestif et lorsque celle-ci pénètre dans la paroi intestinale elle provoque une réaction inflammatoire chez le malade prédisposé. L'inflammation provoque une destruction des villosités intestinales. Il y a un caractère immunologique mais pas de réaction d'hypersensibilité.

S'en suit une atrophie importante des villosités intestinales, avec une production d'anticorps anti-gliadine d'auto-anticorps dirigés contre la transglutaminase tissulaire tTg. C'est la phase active de la maladie.

Cette atrophie est prédominante au niveau de l'intestin grêle proximal mais peut, quand l'atteinte est importante, être visible sur l'ensemble de l'intestin grêle.

7.3.3 Les conséquences.

La maladie provoque un syndrome de malabsorption plus ou moins total avec notamment une malabsorption de la vitamine B12 au niveau du grêle distal. Le taux

sanguin de cette dernière est alors très abaissé. Le fer et les folates sont également très mal absorbés provoquant souvent des anémies. Le calcium le magnésium et le zinc sont aussi mal absorbé ce qui provoque une fatigabilité chez le malade

7.3.4 Les traitements.

Seul l'éviction de tous les aliments contenant du gluten, et ce même à l'état de trace, constitue le traitement.

Des essais avec des médicaments à base d'anticorps monoclonaux ont donnés des résultats variés. Le prix de ces MAB constitue un frein.

Les probiotiques sont intéressant pour traiter les symptômes tels que les diarrhées les gaz. Nous les détaillerons d'avantage plus loin dans cette thèse.

7.4 L'intolérance au lactose. (Desprez, 2007)

Il s'agit de l'incapacité à digérer le lactose et cela à cause d'une diminution voire d'une absence d'une enzyme : la lactase.

7.4.1 Les chiffres. (Paquel, 2008)

On observe des différences importantes selon les régions du monde. On estime qu'environ 70 % de la population mondiale adulte est intolérante au lactose. En Europe, l'intolérance concerne surtout les populations immigrées et leurs descendants. L'intolérance concernerait un cinquième ou un quart de la population européenne et presque la totalité de la population asiatique adulte.

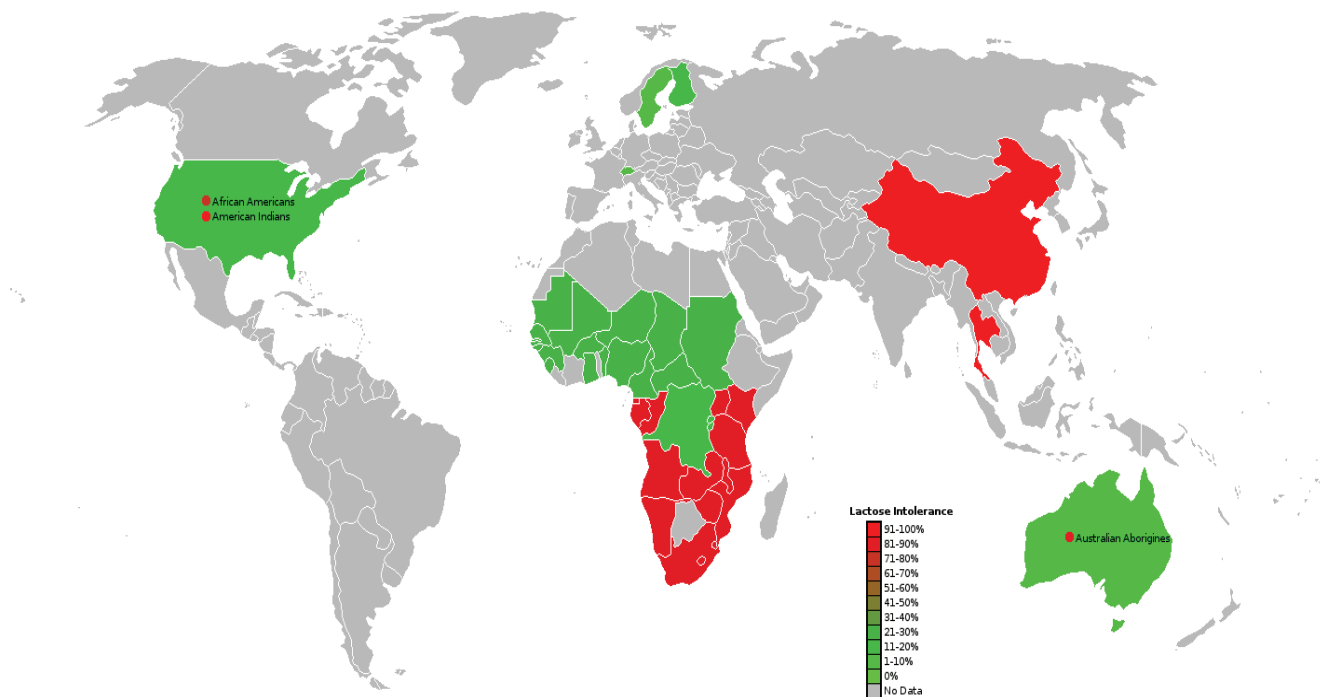


Figure 39: La répartition des intolérances au lactose dans le monde. (Paquel, 2008)

7.4.2 Les causes et la physiopathologie.

Le lactose est un glucide que l'on trouve dans le lait des mammifères. Il est dégradé dans le tube digestif par la lactase. Celle-ci le dissocie en galactose et en glucose. Chez certaines personnes la production de lactase diminue voir s'arrête à l'âge adulte. Le lactose n'est alors plus absorbé et reste ainsi dans le tube digestif où il est métabolisé par certains germes avec production de gaz et de certains composants.

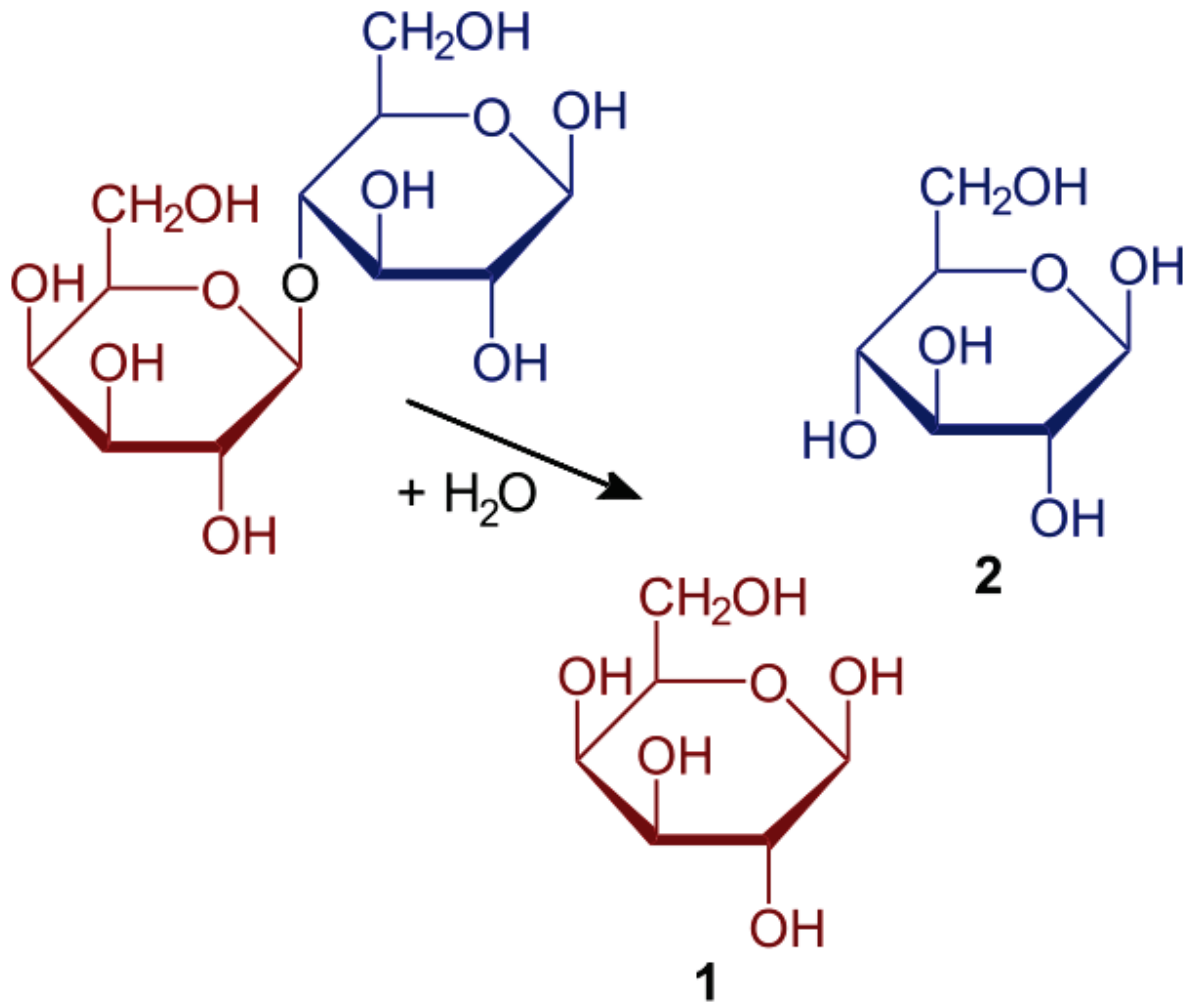


Figure 40: L'hydrolyse du lactose.

Rarement, le déficit en lactase est congénital entraînant une intolérance au lait dès le plus jeune âge. Enfin, le déficit en lactase peut être secondaire à certaines affections virales.

7.4.3 Les conséquences.

En général, les symptômes apparaissent entre 30 minutes et 2 heures après l'ingestion de l'aliment contenant le lactose, dans certains cas les symptômes peuvent se manifester jusqu'à 24h après la prise.

Les symptômes sont :

- Des ballonnements ;
- Des diarrhées ;
- Des douleurs abdominales ;
- Des crampes abdominales ;

- Des vomissements ;
- Parfois de la constipation.

7.4.4 Les traitements.

Il y a divers degrés d'intolérance selon la quantité de lactase produite par l'individu. Les personnes souffrant d'intolérance doivent éviter de consommer du lactose en grande quantité. En règle générale, les yaourts et laits fermentés avec *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, ainsi que *Lactobacillus acidophilus* (et non avec *Bifidobacterium bifidum*), où les bactéries sont vivantes, et les fromages, sont mieux tolérés car le lactose y est déjà partiellement hydrolysé par les bactéries. L'absorption d'une quantité modérée de lait (entre 12 et 15 g de lactose, soit l'équivalent d'une tasse) se passe, en règle générale, sans problème. (Rouen)

Il existe des laits et produits laitiers dé lactosés. Dans ces produits (lait, yoghurt, crème, fromage frais, beurre, etc...) le lactose y est déjà hydrolysé. La teneur en protéines et calcium de ces produits est identique à celle des produits laitiers normaux, ce qui rend leur utilisation dans des préparations culinaires possibles. C'est un avantage qui permet aux personnes intolérantes au lactose de limiter les risques de carence nutritionnelle.

7.5 L'intolérance au glucose et au galactose.

7.5.1 Les causes et la physiopathologie.

Le glucose et le galactose sont des sucres communs. Ils sont présents dans plusieurs aliments. Ils sont trouvés sous forme de sucre libre, mais aussi en combinaison avec d'autres sucres et sous forme de galacto-oligo-saccharides tels que le raffinose ou encore le stachyose. La malabsorption et l'intolérance secondaire au glucose et au galactose sont dues à une anomalie génétique sur le chromosome 22 qui code pour une protéine de transport du sucre (SGLT1). Cette anomalie génétique provoque une diminution de la capacité d'absorber les sucres à travers la muqueuse de l'intestin grêle.

La malabsorption de ces sucres peut causer des symptômes semblables à ceux d'intolérances alimentaires chez les sujets sensibles. En effet, en raison de la fermentation par la flore, dans le gros intestin, de ces sucres, il y a formation de gaz et de substances chimiques. On retrouve notamment les acides gras à chaîne courtes qui provoquent une inflammation de l'intestin.

Les symptômes couramment rapportés sont :

- Des diarrhées ;
- Des acidoses ;

- Des crampes d'estomac ;
- La production de gaz en excès ;
- Des vomissements.

7.5.2 La prévalence.

On estime que 10% de la population pourrait avoir une capacité d'absorption intestinale du glucose légèrement réduite sans problèmes de santé importants qui y soient associés.

7.5.3 Les traitements

Il est souhaitable d'éviter l'ingestion de glucose et de galactose, ainsi que les sucres qui en contiennent comme le lactose et le sucrose. Cela signifie qu'il faut éviter le sucre de table sous toutes ses formes, tels que

- La canne à sucre ;
- La betterave à sucre ;
- Les sirops ;
- Les produits laitiers.

7.6 L'intolérance au fructose.

7.6.1 Les chiffres.

La malabsorption du fructose se manifeste chez peu près 30% des adultes en bonnes santé, mais moins de 10% ont une intolérance symptomatique. Il ne semble pas y avoir de différences ethniques majeures.

Jusqu'à 70% des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable ont une intolérance au fructose en raison de sa malabsorption.

Elle apparait souvent chez les adultes et peut être déclenchée par le stress ou une inflammation.

7.6.2 Les causes et la physiopathologie.

Le fructose, les fructo-oligosaccharides tels que les fructanes et l'inuline, ainsi que les galacto-oligosaccharides, sont absorbés de manière incomplète, ils sont fermentés par la flore intestinale et provoquent la formation de gaz et de substances chimiques, comme les acides gras à chaîne courtes. C'est l'activité des protéines de transport du fructose, comme la protéine GLUT5, et, la forte consommation de ces sucres qui provoque l'intolérance. Le seuil de la malabsorption du fructose varie de manière individuelle. Chez les individus prédisposés, l'augmentation de la production des gaz, des acides gras à chaîne courtes et l'augmentation de la concentration de composés osmotiquement actifs issus de la fermentation donne lieu aux symptômes de l'intolérance au fructose. L'intolérance devient souvent visible à l'âge adulte. Cette

forme bénigne et commune de l'intolérance au fructose doit être distinguée de l'intolérance héréditaire au fructose qui est rare.

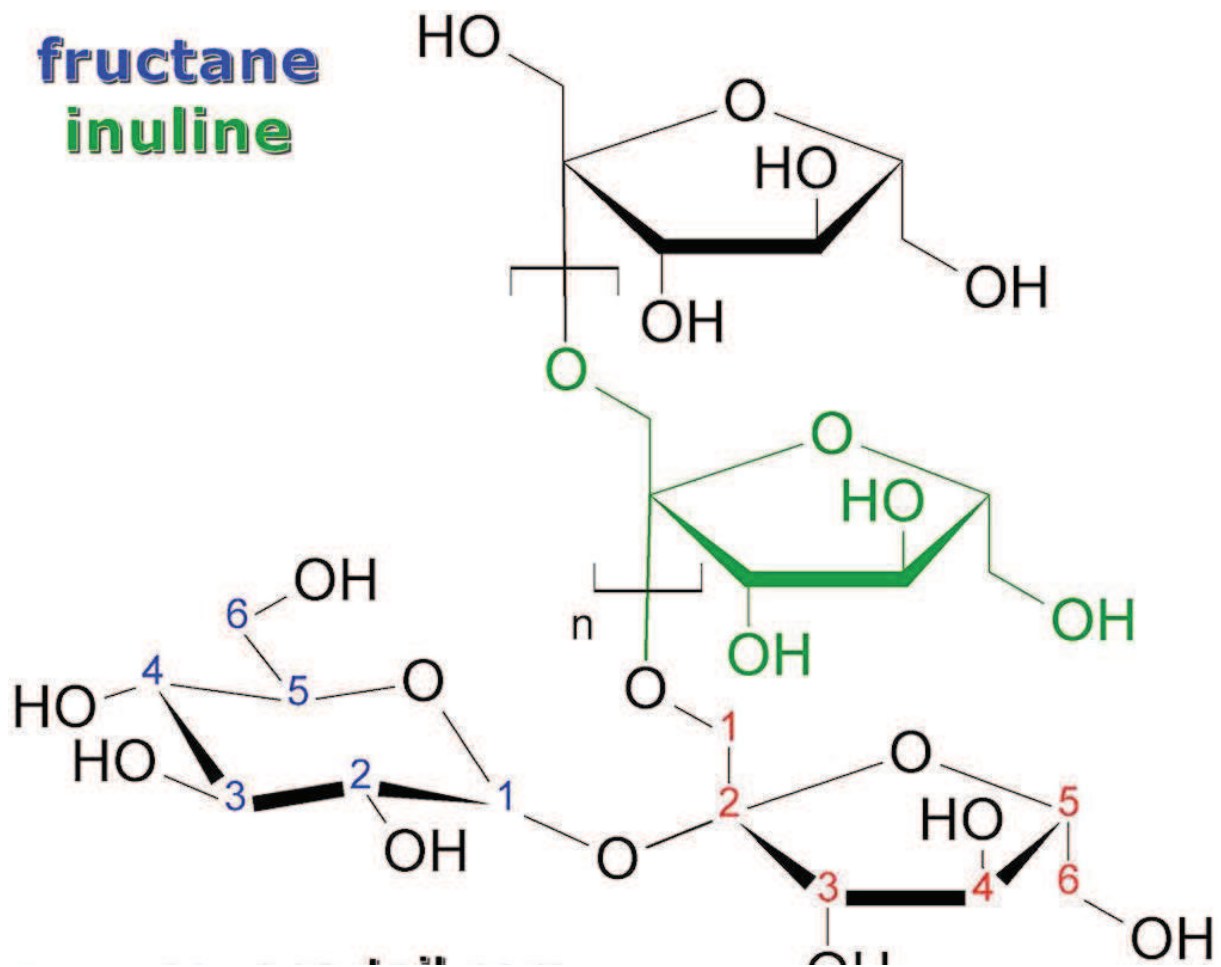


Figure 41 : Le fructane.

Les symptômes comprennent :

- Les ballonnements ;
- Les crampes et les douleurs abdominales ;
- Les diarrhées et ou la constipation ;
- L'augmentation des gaz.

7.6.3 Le traitement

Le traitement consiste à diminuer les doses de fructose en limitant les aliments qui en contiennent beaucoup, comme les fruits, les sodas, les sirops...

TROISIEME PARTIE
LES
PROBIOTIQUES
DANS LA
LITTERATURE

1. Les définitions et le résumé des connaissances actuelles.

1.1. Les définitions. (Institut Européen de Diététique et de Micronutrition, 2010)

1.1.1. La Micronutrition.

D'après l'IEDM (Institut Européen de Diététique et de Micronutrition), la Micronutrition consiste à satisfaire les besoins en micronutriments de l'individu, par une alimentation diversifiée, associée si nécessaire à une complémentation personnalisée. Elle trouve ses fondements dans les recherches effectuées sur les liens avérés entre alimentation, santé et prévention.

Schématiquement, on retrouve dans nos aliments :

- Des macronutriments qui fournissent l'énergie et la force nécessaires à l'organisme. Ce sont les lipides, les glucides et les protéines ;
- Des micronutriments qui ne jouent aucun rôle énergétique mais dont le rôle est fondamental pour le fonctionnement de l'ensemble des métabolismes. Ce sont les vitamines, minéraux, oligo-éléments, acides gras essentiels mais aussi les flavonoïdes, acides aminés, probiotiques ...

En partant du postulat que chaque individu est unique, c'est-à-dire qu'il ne possède pas le même métabolisme, ni les mêmes besoins nutritionnels, il est intéressant d'adapter l'alimentation d'un individu à son profil personnel. Les champs d'application de la Micronutrition sont très nombreux, nous pouvons citer :

- Les troubles du fonctionnement digestif : assimilation des aliments, confort et transit digestif, allergies, intolérances, problèmes de perméabilité intestinale ;
- La prévention du surpoids, l'accompagnement du traitement du surpoids et de ses complications cardio-métaboliques ;
- Les troubles de l'humeur et du sommeil; les troubles du comportement alimentaire; le sevrage tabagique ;
- L'Alimentation Santé : comment adapter son alimentation pour son bien-être quotidien et sa santé à long terme ;
- La lutte contre le vieillissement et les maladies dégénératives ;
- La nutrition du sport : optimiser les performances sportives, la tolérance à l'entraînement et la récupération ;
- La prévention des maladies cardio-vasculaire et du syndrome métabolique ;
- La nutrition préventive de l'ostéoporose et des états de fragilité.

Pour cette thèse, nous ne développerons que l'intérêt de la Micronutrition pour les allergies et les intolérances alimentaires.

1.1.2. Les probiotiques.

En 2001, l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et la FAO (Food and Agriculture Organization) des nations unies définissent officiellement les probiotiques comme étant des « *micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels* ». Cette définition impose donc que le terme « probiotique » s'applique uniquement à des microorganismes vivants ayant un bénéfice démontré et survivant à leur passage dans le tube digestif. Les principaux micro-organismes classés comme probiotiques sont des lactobacilles, des bifidobactéries et la levure *Saccharomyces boulardii*. Les probiotiques sont utilisés sous forme soit de souches pures et caractérisées (*Lactobacillus casei* DN-114 001, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Bifidobacterium lactis* DN-173 010...), soit sous forme de mélange de souches caractérisées, incorporées dans des aliments, des compléments alimentaires ou des médicaments.

1.1.3. Les prébiotiques.

Un prébiotique est défini comme une « substance non-digestible qui induit un effet physiologique bénéfique à l'hôte en stimulant de façon spécifique la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de populations bactériennes déjà établies dans le côlon ». Pour remplir ce rôle, le prébiotique obéit à trois critères : tout d'abord, ce produit naturel ne doit être ni hydrolysé, ni absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, de façon à pouvoir alimenter la microflore colique.

Deuxièmement, pour altérer positivement la composition ainsi que les activités de la microflore gastro-intestinale, il doit être sélectivement fermenté par une ou un nombre limité de bactéries potentiellement bénéfiques dans le côlon. Enfin, le prébiotique doit préférentiellement induire des effets bénéfiques pour la santé qui auront été démontrés chez des volontaires humains.

Les prébiotiques qui, à ce jour, satisfont à ces critères sont :

- L'oligofructose ;
- L'inuline ;
- Les galacto-oligosaccharides (GOS) ;
- Le lactulose ;
- Les oligosaccharides du lait maternel.

1.1.4. Les symbiotiques.

Un symbiotique est défini comme un produit contenant à la fois un (ou des) probiotiques et un (ou des) prébiotiques. Un symbiote exerce donc un effet pré-et-probiotique. Néanmoins il est important de noter qu'un effet synergique n'est pas indispensable et que chaque composant du symbiote peut avoir un effet indépendant. Toutefois l'effet synergique est souvent recherché afin de favoriser la

survie et l'activité du probiotique dans le tube digestif. Si un tel effet est recherché, il doit être scientifiquement démontré.

1.1.5. Les micro-organismes tués (Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, 2005)

Des micro-organismes non vivants sont utilisés dans le but de modifier la flore intestinale et induire des effets bénéfiques. Par définition ces micro-organismes ne sont ni des probiotiques ni des prébiotiques car on n'a pas prouvé leur non-digestibilité dans l'intestin.

1.2. Le résumé des connaissances actuelles.

1.2.1. La flore microbienne intestinale (WGO, 2008).

Le but de l'utilisation des pré- et probiotiques est d'obtenir un « bon profil de flore intestinale ». La question que l'on est en droit de se poser est la suivante : « Peut-on définir ce qu'est un bon profil de flore intestinale et ainsi définir ce qu'est un mauvais profil ? »

In utero, l'intestin est stérile. C'est au cours de l'accouchement que ce dernier est colonisé par les bactéries. La colonisation de l'intestin se produit quel que soit le mode d'accouchement, par voie basse ou par césarienne. Dans le premier cas, l'intestin sera colonisé par une communauté bactérienne provenant de la mère (flores vaginale, fécale, buccale) et de l'environnement. Dans le cas d'une naissance par césarienne, l'intestin sera essentiellement colonisé par les bactéries de l'environnement et de l'entourage. La microflore intestinale du nouveau-né, composée de seulement quelques genres bactériens pendant les premiers jours, évolue fortement et rapidement jusqu'à la diversification alimentaire en fonction de l'environnement, de l'alimentation et d'une éventuelle antibiothérapie. Après la diversification alimentaire, le profil de la flore dominante se diversifie puis se stabilise.

Ce sont les travaux de Wilson et al. (1996) et de Suau et al. (1999) qui ont permis les premières descriptions exhaustives des espèces microbiennes dominantes de la microflore fécale en se basant sur la détection de séquence d'ADN ribosomal. Par la suite, les travaux de Zoetand et al. (1998) et de Sutren et al. ont mis en évidence l'existence d'une microflore intestinale dominante spécifique à chaque individu. Dans la continuité de ces travaux, Vanhoutte et al. (2004) ont observé la stabilité de la flore dominante et une certaine instabilité de la flore sous-dominante. De ce fait, il n'est pas possible de définir à ce jour un ensemble d'espèces microbiennes marqueurs de la flore normale. Quelques études basées sur la culture des bactéries ont montré que les genres dominants de la microflore sont *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *bifidobacterium*,... (sachant que les bactéries dominantes représentent au moins 1% des bactéries totales). Dans la mesure où l'on retrouve des espèces bactériennes pathogènes dans la microflore dominante de

sujet sain, le concept opposant « bonnes » et « mauvaises » bactéries n'est pas pertinent. Ainsi le concept de bon profil de flore n'est pas pertinent. Cependant plusieurs études ont démontré que préserver, voire renforcer la flore intestinale serait bénéfique.

1.2.2. L'histoire des probiotiques.

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

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

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

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

1.2.3. La classification des probiotiques.

Les probiotiques sont constitués de bactéries ou de levures naturellement présents chez l'homme, notamment au niveau de la flore digestive. Trois grands groupes de micro-organismes probiotiques peuvent être distingués :

- Les bactéries lactiques, les plus représentées. Elles sont capables de digérer le lactose et de le convertir en acide lactique, qui constitue leur principal produit du métabolisme glucidique et diminue le pH

environnemental. Elles incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus* ;

- Les bactéries non lactiques (*Bacillus*), étaient utilisées dans la prévention et le traitement des diarrhées mais, devant l'absence d'essais de leur efficacité, ces bactéries ont été délaissées ;
- Les levures, qui proviennent notamment de la souche *Saccharomyces cerevisiae* var *bouardii*.

Nous regroupons les souches utilisées comme probiotiques dans le tableau suivant.

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

Tableau 7: Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques. (Bernier, 2010)

1.2.4. La nomenclature des probiotiques

Une souche probiotique est classée par genre, espèce, avec une désignation alphanumérique. Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue et acceptée pour les micro-organismes. Par exemple, *Lactobacillus casei*DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG.

1.2.5. Intérêt des produits contenant des micro-organismes vivants par rapport aux produits contenant des micro-organismes tués. (Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, 2005)

Comme nous l'avons vu précédemment un probiotique est par définition un microorganisme ingéré vivant et qui le reste tout au long du tube digestif ; cependant des produits contenant des micro-organismes non vivants sont utilisés dans le but de modifier la flore intestinale et d'induire des effets bénéfiques pour la santé.

Néanmoins on ne peut extrapoler les effets démontrés pour les produits contenant des microorganismes vivants (probiotiques) à d'autres produits contenant des microorganismes tués. En effet, même si quelques études ont montré que certains effets physiologiques sont dus à l'ADN de probiotiques et aux métabolites issus de préparations bactériennes, d'autres ont montré que les effets n'étaient observés qu'en présence de préparations microbiennes vivantes (ce qui correspond à la stricte définition des probiotiques).

En effet, peu de travaux ont comparé de manière rigoureuse les effets des micro-organismes vivants par rapport à ceux des micro-organismes tués. Il résulte de ces études que la survie dans le tractus digestif de souches ingérées n'implique pas forcément l'existence d'effets bénéfique et la non-survie n'implique pas nécessairement l'absence d'effet bénéfique.

1.2.6. La survie des probiotiques alimentaires en transit dans le tube digestif humain. (Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, 2005)

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

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

1.2.6.1. La résistance des probiotiques aux sécrétions gastriques et bilio-pancréatiques.

L'acidité gastrique et les sécrétions bilio-pancréatiques constituent les principaux mécanismes endogènes d'inactivation des bactéries ingérées. La protection contre l'acidité gastrique peut se faire par un passage rapide dans l'estomac ou en protégeant les bactéries par le pouvoir tampon de l'aliment vecteur

ou par des systèmes galéniques de protection tels que la micro-encapsulation. La résistance des probiotiques à l'acidité, aux sels biliaires et leur survie dans l'environnement digestif sont très variables en fonction de la souche. De nombreuses souches de bifidobactéries et de lactobacilles survivent bien pendant le transit intestinal pour arriver en grande quantité dans les fèces. Les souches de *L. lactis* résistent mal au transit et peu de bactéries sont récupérées (1% dans l'iléon et la même quantité dans les fèces) après ingestion.

1.2.6.2. La quantité de probiotiques à ingérer.

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

1.2.6.3. La durée de survie des probiotiques dans le tube digestif.

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

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

1.2.7. Le concept d'adhésion des probiotiques aux cellules intestinales. (AUGER, 2005)

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

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

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

1.2.8. Le concept de colonisation de l'intestin par les probiotiques. (AUGER, 2005)

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

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

2. Les recommandations des experts FAO/OMS concernant les probiotiques.

2.1. La sélection des souches (Roberfroid M)

Les critères de sélection des souches probiotiques sont nombreux et en voici la liste :

- L'origine humaine ;
- La stabilité génétique ;
- Le nombre élevé de cellules viables lors du stockage et de l'utilisation ;
- La résistance à l'acidité et à la bile ;
- La résistance aux antibiotiques sans toutefois transmettre cette résistance ;
- L'adhérence aux cellules épithéliales intestinales ;
- La colonisation, même transitoire, du tube digestif ;
- Une activité métabolique intacte au niveau de l'intestin ;
- La réduction de l'adhérence des micro-organismes microbiens ;
- La production d'agents antimicrobiens ;
- La capacité d'immunomodulation ;

- Des effets bénéfiques démontrés chez l'homme ;
- Une innocuité pour l'homme ;
- La facilité de production et d'administration.

Compte tenu de la définition même du terme «probiotique», le point le plus important lors du choix d'une souche est de s'assurer de sa capacité à rester vivante pendant tout son trajet dans le transit intestinal, le second point d'importance est l'effet bénéfique du probiotique sur son hôte.

2.2. L'évaluation du risque sanitaire. (Bernier, 2010)

Il est important de mettre en évidence l'innocuité des probiotiques vis-à-vis de l'homme. Il convient donc de s'assurer :

- Que les probiotiques et leurs métabolismes ne sont toxiques lorsqu'ils sont administrés aux doses recommandées et qu'ils le restent même à doses élevées ;
- Que les probiotiques n'ont pas de répercussions négatives sur l'immunomodulation, surtout chez la personne à risque ;
- Qu'il ait y pas de transfert de gène possible entre les probiotiques et les bactéries de la flore intestinale ;
- Que les probiotiques ne dégradent pas le mucus et l'épithélium intestinal ;
- Que les probiotiques ne peuvent pas envahir l'organisme et engendrer une infection systémique.

Ces différents points sont tenus d'être étudiés lors de la validation de la sécurité d'emploi d'une souche.

2.3. L'étiquetage. (WGO, 2008)

Les probiotiques sont soumis, comme les médicaments, à des règles d'étiquetage particulières. Doivent figurer sur l'emballage un certain nombre d'informations :

- Le nom exact du probiotique ou des micro-organismes utilisés pour la fermentation (espèce microbienne et souche), ou du principe actif de l'ingrédient prébiotique, ou des autres ingrédients destinés à modifier la flore intestinale des nourrissons et jeunes enfants;
- La concentration du probiotique, symbiotique ou du principe actif de l'ingrédient prébiotique dans la préparation, jusqu'à la date limite de consommation ;
- La dose et la durée d'utilisation minimales pour l'effet allégué ;
- Les recommandations de conservation et d'utilisation de la préparation.

2.4. Les allégations santé.

Les probiotiques possèdent majoritairement le statut de compléments alimentaires, hormis Ultra Levure® et Lactéol® qui sont des médicaments. Ils occupent une place particulière du fait du nombre de leurs applications en pharmacie pour lesquelles ils doivent revendiquer des allégations nutritionnelles ou de santé (Bernier, 2010). Le règlement n°432-2012 du 16 mai 2012 de l'Union européenne établit une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, et précise que les allégations de santé doivent reposer sur des preuves scientifiques généralement admises (Règlement (CE) n° 432-2012 de la commission du Parlement européen du 16 mai 2012). Les probiotiques entrent dans deux types d'allégations : l'allégation de type A, concernant les effets "fonctionnels", et l'allégation de type B, en cas de réduction du risque de maladie.

3. Les mécanismes d'action des probiotiques et des prébiotiques.

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

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

Nous ne développerons que les effets en rapport avec notre sujet.

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

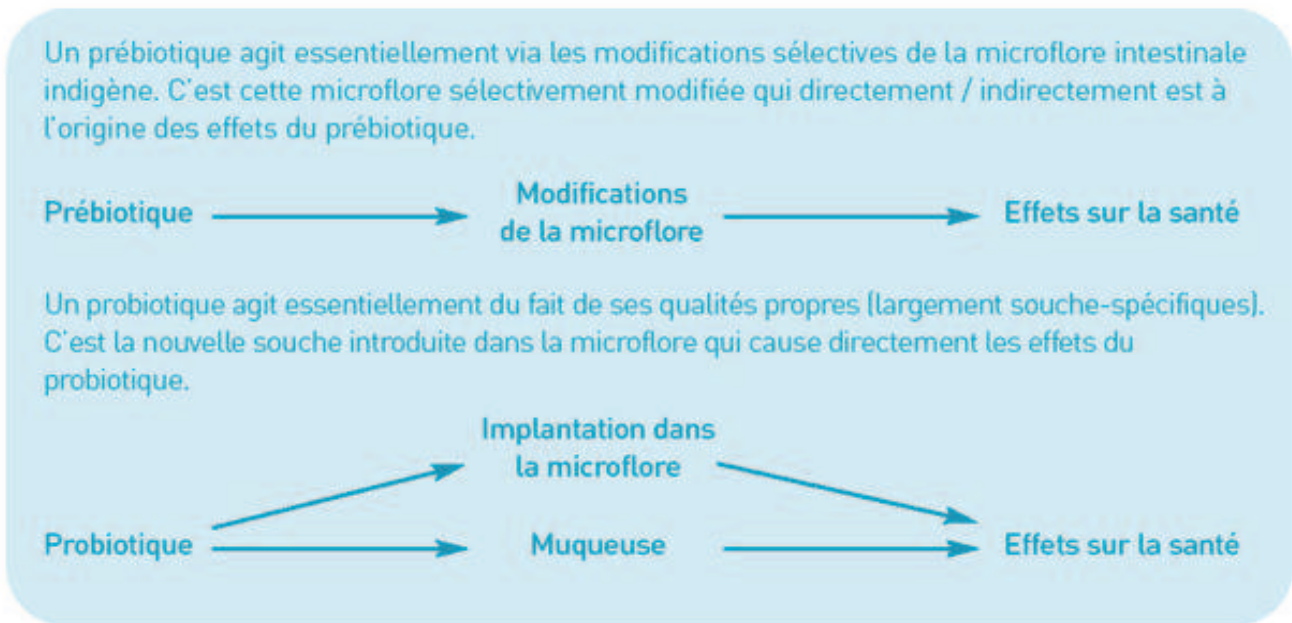


Figure 42: Les mécanismes d'action des prébiotiques et des probiotiques (Roberfroid M)

Plus précisément, les prébiotiques affectent les bactéries intestinales en augmentant le nombre d'espèces anaérobiques bénéfiques et en diminuant la population des micro-organismes potentiellement pathogènes. Les probiotiques affectent l'écosystème intestinal, les mécanismes immunitaires de la muqueuse en stimulant les mécanismes non immunitaires par une compétition de pathogènes potentiellement antagonistes. Les probiotiques ont, au niveau intestinal, trois propriétés essentielles :

- Protéger l'intestin vis-à-vis des micro-organismes pathogènes par :
 - Inhibition de la croissance par :
 - Compétition pour les nutriments ;
 - Production de substances toxiques : H₂S, H₂O₂, bactériocines ;
 - Diminution locale du pH et du potentiel redox ;
 - Compétition pour les sites d'adhésion à la muqueuse ;
- Stimuler l'immunité intestinale et générale ;
- Stimuler la fonction digestive :
 - Accélération de la régénération cellulaire de la muqueuse ;
 - Amélioration de la motilité intestinale ;
 - Production d'enzymes digestives et de vitamines du groupe B ;
 - Détoxification de l'ammoniac et d'amines potentiellement toxiques.

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

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

3.1. Les effets des probiotiques sur la flore intestinale. (Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, 2005)

3.1.1. L'effet barrière.

3.1.1.1. L'exclusion des pathogènes intestinaux par compétition pour les récepteurs.

L'effet bénéfique des probiotiques serait dû en partie à leur capacité à interférer avec l'adhésion des micro-organismes sur les cellules intestinales et donc à contrôler le développement de micro-organismes potentiellement pathogènes. Au niveau intestinal, les micro-organismes potentiellement pathogènes sont : *Salmonella thyphimurim*, *Shigella*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* (Bengmark, 1998). (Cette propriété est aussi retrouvée au niveau urogénital où les micro-organismes ciblés sont : *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides bivius*, *Candida albicans*, *Chlamydia tracholatis*). Cette compétition entraîne une diminution du relargage des toxines bactériennes.

Des exemples de compétitions entre les probiotiques et des souches de micro-organismes pathogènes sont présentés ci-après :

- *Lactobacillus plantarum* adhèrent à des glycoprotéines contenant du mannose, ces derniers sont identifiés comme étant les sites d'attache d'entérobactérie telles que *E. coli*, *Salmonella* et *Shigella*. (Bengmark, 1998)
- *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus rhamnus* GG augmentent l'expression de gènes de régulation des mucines sur les cellules HT-29 : cette propriété serait à l'origine de la capacité des *Lactobacilli* d'empêcher l'adhésion d'*E.coli* entéropathogène. (Bengmark, 1998)
- Les bifidobactéries produisent une protéine empêchant l'adhésion d'*E. coli* pathogènes.

3.1.1.2. La diminution de l'hyperperméabilité intestinale et de la translocation bactérienne.

La flore intestinale et certains probiotiques semblent capables de moduler la perméabilité intestinale aux protéines, aux macromolécules, aux antigènes et aux bactéries (translocation). Des travaux sont donc entrepris à la recherche d'une efficacité clinique potentielle des probiotiques dans les situations caractérisées par une inflammation intestinale ou une perméabilité intestinale accrue. L'administration de *L. reuteri*, *L. plantarum* et d'autres lactobacilles s'est avérée capable de diminuer la translocation bactérienne. Quelques données expérimentales suggèrent que certains probiotiques pourraient stabiliser la barrière épithéliale en modulant la perméabilité intestinale.

3.1.2. L'effet anti-apoptotique. (Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, 2005)

Des études mettent en évidence l'effet anti-apoptotique de deux souches de probiotiques. La première est la souche *L. rhamnosus* GG qui a un effet anti-apoptotique au niveau de la lignée colique humaine HT-29. Elle active la protéine kinase B anti-apoptotique Akt et inhibe l'activation de la MAP-kinase pro-apoptotique p38 par diverses cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 α , IFN- γ). La seconde est la souche *S. boulardii* qui retarde, l'apoptose induite par *E. coli* entéropathogène dans la lignée colique humaine T84. Ces données sont potentiellement intéressantes, notamment pour ce qui est du traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin au cours desquelles la déficience de la barrière muqueuse implique au premier chef une production accrue de cytokines pro-inflammatoires et une augmentation marquée de l'apoptose des cellules intestinales.

3.2. Les activités antibactériennes (Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, 2005).

L'inhibition des bactéries indésirables ou pathogènes par les probiotiques peut se faire de différentes façons. La production d'acides organiques (acide lactique ou acide acétique) à partir de glucides ingérés lors de la prise alimentaire limite, en abaissant le pH, le développement des *Escherichia coli* et des *Salmonella*. La diminution des coliformes dans le tube digestif serait due au pH très bas. Ce pH est obtenu grâce à l'apport de lait acidifié par de l'acide lactique. En milieu humide, les lactobactéries produisent du peroxyde d'hydrogène inhibiteur de nombreuses souches bactériennes pathogènes, mais respectant l'écosystème des bactéries elles-mêmes. Cette production de peroxyde d'hydrogène et d'acide lactique peut bloquer le développement de certaines espèces pathogènes comme le virus de la fièvre aphteuse, certains virus de la poliomyélite, certains champignons comme *Candida Albicans*, ou encore certaines bactéries comme *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium butyricum*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella*. De plus, l'acidification favoriserait la régulation du transit intestinal.

3.3. Les activités antitoxiques.

Les probiotiques interviennent très certainement dans la neutralisation de produits toxiques. Ils provoqueraient une atténuation du catabolisme intra-digestif et une orientation de la microflore intestinale pour réduire l'absorption des substances toxiques (ammoniac, amines et indoles) et diminuer les bio-transformations des sels biliaires et des acides gras en produits toxiques. Les bactéries probiotiques auraient aussi la capacité de produire des métabolites susceptibles de neutraliser *in situ* certaines toxines bactériennes.

3.4. Les effets des probiotiques sur la digestion. (Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, 2005)

Les probiotiques ont une action positive sur la digestion et les troubles digestifs. Ils permettent d'améliorer la digestibilité de nombreux nutriments : leur rôle essentiel est de garantir une bonne hygiène digestive en favorisant la dégradation et l'absorption de certains aliments.

3.4.1. L'amélioration de la digestion et de l'assimilation.

3.4.1.1. La digestion du lactose.

Un effet stimulant de plusieurs souches probiotiques sur la digestion du lactose a été démontré par des études physiopathologiques *in vivo* chez l'homme adulte hypolactasique ou ayant un syndrome du grêle court.

Les mécanismes d'action des probiotiques sur la digestion du lactose sont au nombre de trois :

- L'apport de lactase d'origine bactérienne libérée par lyse cellulaire sous l'effet de l'acidité gastrique et des sels biliaires dans le début de l'intestin grêle et/ou produite directement par les probiotiques ;
- L'activité de la perméase du probiotique, permettant l'entrée du lactose dans la cellule probiotique et son hydrolyse lactasique ;
- Le ralentissement du transit et la vidange gastrique, ce troisième mécanisme agit de façon complémentaire aux deux mécanismes précédents.

De multiples travaux ont montré que la lactase véhiculée par certaines bactéries lactiques que l'on trouve dans le yaourt (*Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) participait à la digestion du lactose dans l'intestin. Cette lactase retrouvée est très facilement attaquée par les acides biliaires (sécrétés lors de la digestion). Ceci explique l'excellente digestion du lactose du yaourt (90 %) contenant les deux bactéries chez les sujets pourtant déficients en lactase.

3.4.1.2. La digestion de saccharose.

La digestion du saccharose est améliorée par l'augmentation de l'activité de la saccharase au niveau de l'iléon. Chez l'homme intolérant au saccharose, on utilisera *Saccharomyces cerevisiae*, levure riche en saccharase, afin d'aider à la digestion du saccharose et de supprimer les signes cliniques de cette intolérance.

3.4.1.3. L'absorption du lactose.

Il a été démontré *in vitro* que l'ingestion d'un lyophilisat de *S. boulardii* stimule fortement l'absorption sodium-dépendante du D-glucose par la bordure en brosse et double l'expression du cotransporteur 1 sodium-glucose (Buts et al., 1999).

3.4.1.4. L'absorption hydro-minérale.

3.4.1.4.1. L'eau et le sodium.

Les prébiotiques ont un effet stimulant sur la réabsorption colique de l'eau et du sodium. Les probiotiques quant à eux inhibent ou préviennent la sécrétion entérocytaire de chlore d'origine bactérienne ou toxinique conduisant à une diarrhée infectieuse. Il a été démontré *in vivo* que *S.thermophilus* ATCC19258 et *L. acidophilus* ATCC4356 bloquent la sécrétion basale de chlore induite par *E.coli* entérotoxigène. *In vitro*, on remarque aussi un effet antisécrétoire de *S.boulardii* vis-à-vis des toxines cholérique et d'*E.coli*.

3.4.1.4.2. Les minéraux.

Des travaux expérimentaux suggèrent que les prébiotiques, tels que l'inuline et les FOS, stimulent l'absorption colique du calcium et du magnésium, comme celle du fer et du zinc.

3.4.1.5. L'absorption des protéines et de l'azote.

Il a été démontré *in vivo* que les probiotiques du yaourt favorisent l'absorption de l'azote N¹⁵. Cette meilleure absorption s'explique par un ralentissement de la vidange gastrique et/ou de son transit induit par le yaourt.

3.5. Les effets des probiotiques et des prébiotiques sur la motricité et le transit intestinal. (Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, 2005)

Meance et al. , 2001, ont démontré que des souches de *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 et de bifidobactéries accélèrent significativement le transit oro-anal chez l'homme. Cette accélération du transit est d'autant plus visible que le transit initial est ralenti. Par la suite la même équipe a démontré que cet effet est dose-dépendant et peut se prolonger jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du probiotique.

D'autres études menées par Marteau & Boutron-Ruault, 2002, ont démontré que l'apport de prébiotiques tels que les NOS augmente le poids des selles et la vitesse du transit. Cet effet dépend notamment de la dose ingérée et du degré de polymérisation de l'oligoside et relève de plusieurs mécanismes :

- Le pouvoir osmotique ;
- L'augmentation de la biomasse bactérienne ;
- La stimulation de la motricité colique ;
- La formation de gaz intestinaux issus de la fermentation des prébiotiques.

3.6. Les effets des probiotiques sur le SI (Système Immunitaire). (HEYMAN, 2007)

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

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

3.6.1. Les effets des probiotiques sur l'immunité innée.

L'immunité innée utilise essentiellement des mécanismes visant à éliminer de façon rapide et non spécifique des microorganismes pathogènes par les phagocytes ou à éliminer des molécules du non-soi par la stimulation de l'activité des lymphocytes Natural Killer (NK).

Ces mécanismes impliquent la phagocytose de bactéries pathogènes par les macrophages via une reconnaissance de motifs bactériens hautement conservés, appelés PAMPS (Pathogen Associated Molecular Patterns), par les cellules immunitaires. Ces motifs peuvent être des lipopolysaccharides (LPs), des acides lipotéichoïques, le peptidoglycane, la flagelline, des CpG-oligodéoxynucléotides ou les ARN simple ou double brin. Les récepteurs impliqués dans la reconnaissance de ces motifs sont les TLRs (Toll-like receptors), et leur activation induit une cascade de signaux intracellulaires conduisant à la translocation nucléaire du facteur de transcription et à la libération de cytokines ou de chémokines pro- inflammatoires telles que le TNF α ou l'IL8. Il existe plusieurs TLR pour détecter les différents motifs :

- Le TLR 2 reconnaît des fragments de peptidoglycane et d'acides lipotéichoïques issus des parois des bactéries gram positives ;
- Le TLR 4 est un récepteur LPS, composant majeur des parois de bactéries gram négatives ;
- Le TLR 5 est un récepteur de la flagelline ;
- Les TLR 3, 7/8 et 9 sont des récepteurs de l'ARN simple et double brin ainsi que de l'ADN bactérien.

D'autres récepteurs existent, les NOD1 et NOD2. Il s'agit de récepteurs cytosoliques qui reconnaissent des petits motifs du peptidoglycane bactérien.

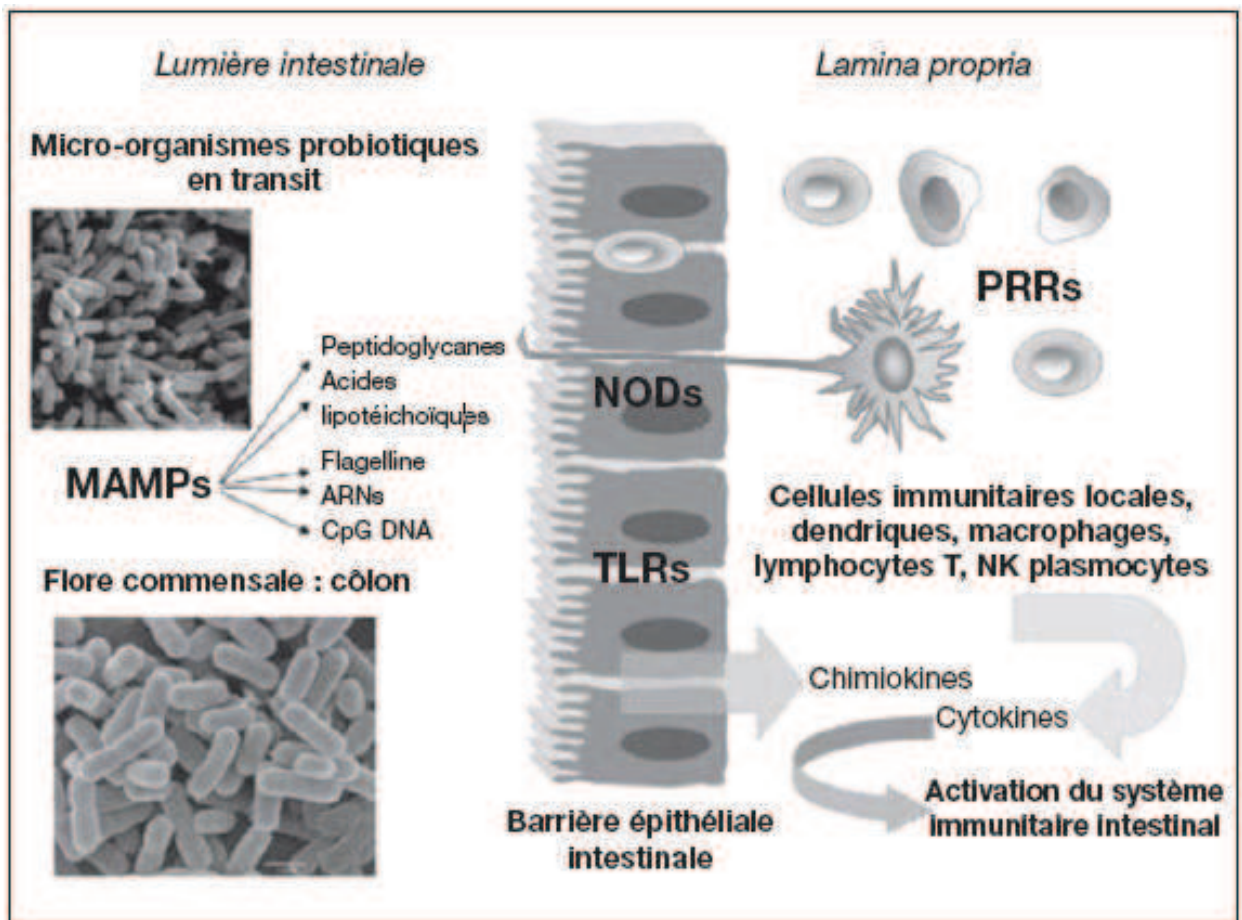


Figure 43: Activation de l'immunité innée par les probiotiques. (HEYMAN, 2007)

Les études *in vitro* indiquent que des probiotiques peuvent entraîner une stimulation de la sécrétion de cytokines, Th1 le plus généralement (IFN γ , TNF α , IL1 β), par les cellules immunitaires, avec des effets dépendant des souches. Cependant, ces études impliquent un contact direct bactérie/cellule immunitaire, ce qui n'est probablement pas représentatif de la physiologie intestinale. Néanmoins, l'ensemble des études cliniques chez l'homme converge vers une modulation de l'immunité innée (activation de la phagocytose et de lymphocytes NK) par l'administration orale de différentes souches de lactobacilles et de bifidobactéries.

3.6.2. Les effets des probiotiques sur l'immunité adaptative.

L'immunité adaptative est spécifique d'un antigène et plus lente à mettre en œuvre que l'immunité innée. Après un contact avec un antigène ou un microorganisme, le système immunitaire répond par la production d'anticorps protecteurs (IgG, IgA) et par l'activation de cellules T CD4 $^{+}$ ou CD8 $^{+}$. Cette immunité spécifique peut être locale pour la protection des muqueuses (IgA), ou périphérique (IgG) pour une réponse plus générale de l'organisme.

Lorsque des antigènes infectieux, bactériens ou viraux, pénètrent par voie orale, une réponse IgA sécrétoire est induite, visant à bloquer l'entrée des agents pathogènes dans la muqueuse. L'immunité sécrétoire est liée à la sécrétion active

d'IgA protectrices dans la lumière intestinale. Ces IgA sécrétoires ont pour rôle la neutralisation des particules infectieuses ou des antigènes nocifs, leur maintien dans la lumière intestinale et leur élimination par le péristaltisme. Il a été suggéré que l'administration de probiotiques par voie orale pourrait être utilisée pour activer l'immunité sécrétoire.

3.6.3. Les mécanismes d'actions des probiotiques sur le SI.

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

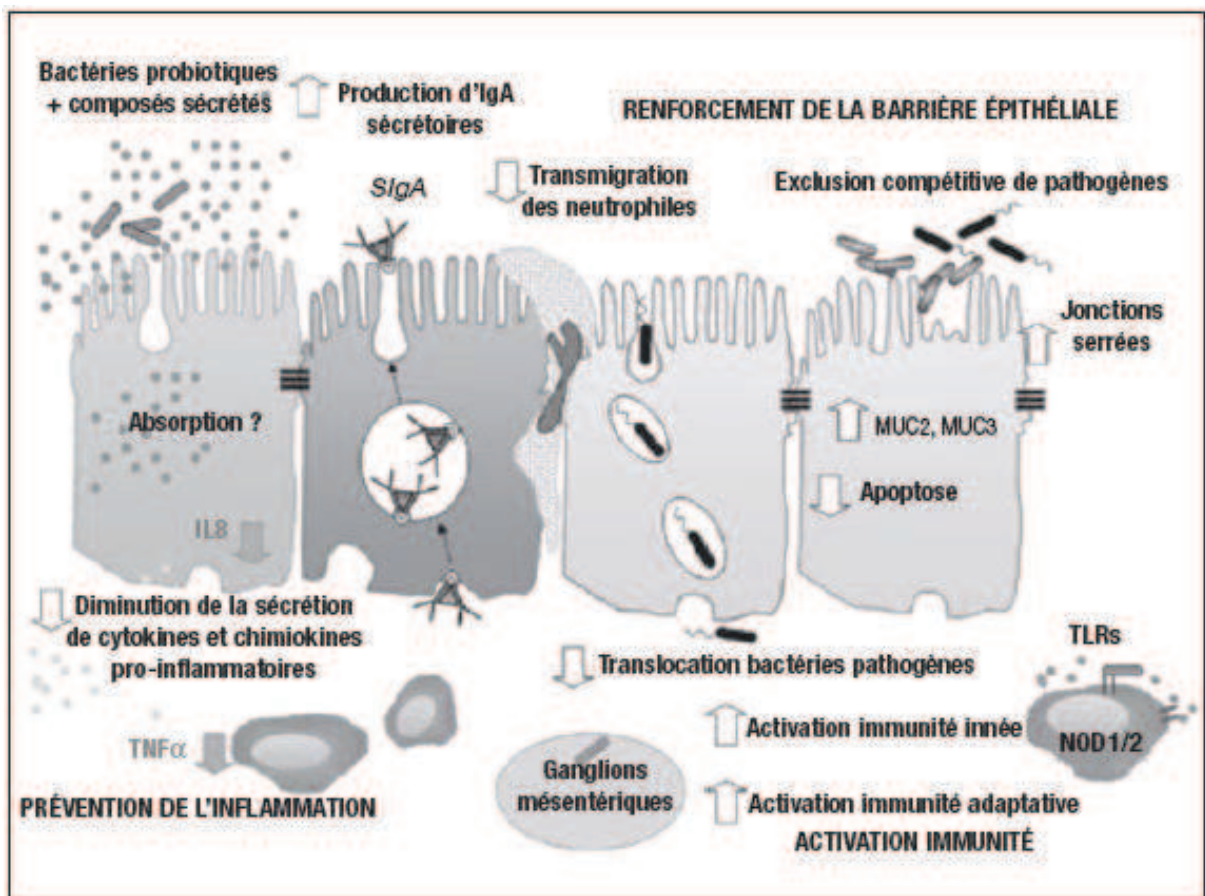


Figure 44: Mécanismes potentiellement responsables de l'effet des probiotiques sur l'immunité. (HEYMAN, 2007)

L'utilisation des probiotiques par voie orale implique un premier contact avec les cellules épithéliales, mais l'expression des récepteurs TLRs non pas à la surface, mais au niveau des compartiments intracellulaires de ces cellules, en condition physiologique, permet d'éviter une réponse inflammatoire inappropriée. Il est possible que quelques micro-organismes probiotiques puissent transloquer à travers la couche épithéliale, notamment au niveau des plaques de Peyer, pour migrer vers

les ganglions mésentériques, entraînant une activation de l'immunité innée et adaptative plus vigoureuse vis-à-vis des pathogènes/antigènes de l'environnement intestinal. Cette propriété pourrait être impliquée dans les défenses contre des agents infectieux et dans l'augmentation de la réponse vaccinale au niveau des muqueuses.

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

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

Voici une figure regroupant les interactions précédemment citées entre l'hôte et les probiotiques :

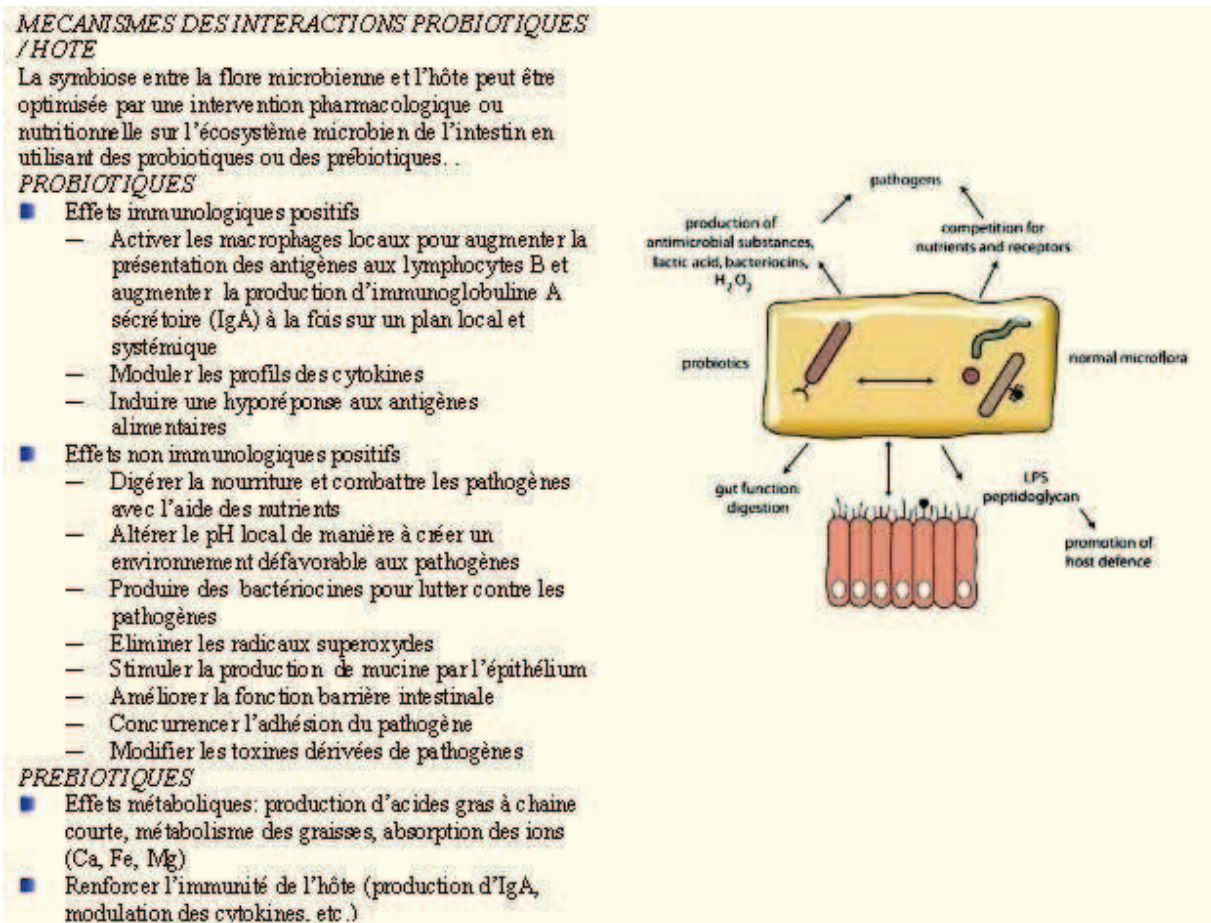


Figure 45: Mécanismes des interactions probiotiques/hôte.

3.7. Les effets indésirables et les contre-indications.

Même si les probiotiques présentent une bonne sécurité d'emploi, des effets indésirables existent et certaines situations contre-indiquent leur emploi.

3.7.1. Les effets indésirables.

Trois types d'effets indésirables potentiels peuvent être envisagés : infections, activités métaboliques délétères et immuno-modulation excessive. (Luquet & Corrieu, 2005)

3.7.1.1. Le risque d'infection

Les probiotiques n'étant pas sélectionnés parmi les micro-organismes pathogènes, le risque d'infection est relativement bas. De rares cas d'infections locales ou systémiques incluant des bactériémies ou des endocardites, dues aux lactobacilles ou aux bifidobactéries, ont été rapportés. Pratiquement toutes ces manifestations ont été observées chez des sujets ayant la présence de cathéter pour ce qui est des bactériémies ou des conditions de prédisposition comme des

anomalies valvulaires en cas d'endocardite. Les données concernant les risques des probiotiques restent encore insuffisantes.

3.7.1.2. Le risque d'effets indésirables métaboliques

Si les probiotiques peuvent véhiculer ou promouvoir des activités bénéfiques au niveau du tractus gastro-intestinal, ils pourraient aussi avoir des effets négatifs sur la santé. Chez certains sujets, leur administration en quantité trop importante aurait pour conséquences des diarrhées et des lésions intestinales. Tous les probiotiques peuvent occasionner des ballonnements, notamment durant les 4 à 5 premiers jours de traitement. C'est pourquoi, en cas de problèmes gastro-intestinaux anciens, il est préférable de commencer par prendre des demi-doses, puis d'augmenter progressivement la posologie.

3.7.1.3. Le risque d'effets indésirables immunologiques

Un seul effet indésirable a été observé chez l'homme : l'ingestion d'une très forte quantité de yaourts aurait aggravé une hépatite auto-immune. La modulation potentielle de maladies auto-immunes par ingestion de probiotiques mérite donc des travaux plus approfondis.

3.7.2. Les contre-indications

Dans certaines situations physiopathologiques, un avis médical s'avère nécessaire : déficit immunitaire (virus de l'immunodéficience humaine, lymphome) ; immunodépression iatrogène (corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) ; fièvre, nausées, vomissements, diarrhées sanglantes ou douleurs abdominales importantes dont les causes sont inconnues (**Bernier, 2010**).

4. L'intérêt des probiotiques dans les traitements des IA et AA.

L'idée de l'utilisation de probiotiques dans le traitement de l'allergie alimentaire est basée sur le fait que cette pathologie pourrait être associée à une dysrégulation des réponses lymphocytaires Th1/Th2 vis-à-vis des antigènes exogènes. Plusieurs théories incluant l'hypothèse de l'hygiène ont suggéré qu'un style de vie moderne et aseptisé pouvait être à l'origine de la recrudescence des maladies allergiques. Dans les pays développés, le système immunitaire est moins sollicité par les infections stimulant la réponse Th1 (cytokines pro-inflammatoires, IFN, TNF α). En théorie, une réponse Th1 peut protéger contre le développement de maladies allergiques car les réponses Th1 et Th2 sont considérées comme mutuellement inhibitrices. En l'absence de stimuli infectieux, le système de défense antiparasitaire impliquant les cytokines Th2 (IL4) et la sécrétion d'IgE pourrait être «redirigé» vers les antigènes alimentaires.

4.4. Des probiotiques pour prévenir les allergies alimentaires.

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

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

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

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

4.5. Des probiotiques dans la prise en charges de certains signes cliniques de l'allergie alimentaire.

4.5.1. La dermatite atopique.

Les probiotiques sont à la fois utilisés dans la prévention de la DA mais aussi pour atténuer ses symptômes. Les conclusions des études concernant l'impact des probiotiques sur la DA déjà installé sont contradictoires. Alors qu'en 2008, une méta-analyse de 10 études cliniques évoquait un léger effet dans le traitement de l'eczéma atopique chez les enfants, en particulier dans le cas d'atteintes modérées à grave, un rapport de 2009 conclut que les probiotiques ne peuvent pas être recommandés pour traiter l'eczéma, l'hétérogénéité des études à ce sujet étant citée. Pourtant les auteurs n'excluent pas l'efficacité de certaines souches de probiotiques... qui restent à découvrir.

4.5.2. La rhinite allergique.

Les probiotiques, en régulant le système immunitaire, pourraient atténuer l'intensité de la rhinite allergique, en particulier chez les enfants. Une étude taïwanaise de 2004 a ainsi confirmé qu'une administration de lait fermenté contenant des probiotiques *Lactobacillus paracasei-33* (LP-33), pendant 30 jours, pouvait améliorer la qualité de vie des enfants souffrant de rhinite allergique et pourrait servir d'alternative aux traitements usuels.

4.6. Des probiotiques dans la prise en charge des intolérances alimentaires.

Comme nous l'avons détaillé précédemment, il existe des traitements aux intolérances alimentaires, cependant ils consistent surtout à un dépistage précoce puis à une éviction total de l'aliment responsable.

Toutefois plusieurs laboratoires proposent quelques produits à base de probiotiques pour certaines intolérances alimentaires.

Nous verrons que seul l'intolérance au lactose pourrait être traité uniquement par les probiotiques puisque qu'ils vont remplir la mission de l'enzyme absente.

Pour les autres intolérances les probiotiques tendent à traiter les symptômes mais n'empêchent pas l'intolérance.

Nous détaillerons certain des produits de différents laboratoire plus loin dans cette thèse.

4.6.1. Des probiotiques dans l'intolérance au lactose (Rouen, Les Probiotiques, 2008).

L'intolérance au lactose est provoquée par l'absence de synthèse de la lactase ou β -galactosidase par les cellules de la surface épithéliale de l'intestin. De ce fait, n'étant pas assimilé, le lactose est responsable de troubles intestinaux. Les bactéries lactiques produisent la β -galactosidase qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose.

Plus de 50 % du lactose du lait est utilisé par les *Lactobacillus*. L'utilisation des bactéries lactiques comme probiotique facilite la digestibilité du lactose chez les personnes atteintes d'intolérance.

Des expériences ont été menées sur des sujets atteints d'intolérance au lactose. Les patients recevaient une quantité égale de lactose contenu soit dans du yaourt, soit dans du lait ou de l'eau. Le taux de lactose dans le côlon des sujets consommant les yaourts est réduit d'un tiers par rapport à celui des autres groupes. De plus, ce groupe alimenté avec les yaourts souffre beaucoup moins de troubles intestinaux ; ceci suggère que la β -galactosidase excrétée par les micro-organismes présents dans le yaourt favorise la digestion du lactose chez les patients.

L'administration de yaourts contenant des cellules bactériennes vivantes et de yaourts chauffés montre que les meilleurs résultats sont obtenus avec les yaourts dont les ferments sont vivants.

Les yaourts ou les laits fermentés avec des souches *Bifidobacterium bifidum* n'améliorent pas significativement l'assimilation du lactose chez les patients. Seules des souches de *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* et *Streptococcus thermophilus* ont une action positive sur la digestion du lactose.

Clairement pour cette intolérance les probiotiques sont efficaces. Mais pas autant que l'éviction des produits laitiers crus.

4.6.2. Des probiotiques dans l'intolérance au gluten.

Certaines souches peuvent être bénéfiques pour l'intolérance au gluten.

Elles sont capables de cliver le gluten en peptides moins toxiques. Des études menées en Finlande ont démontré que des *Bifidobacterium* et des *Lactobacillus* peuvent modérer les lésions des cellules intestinales après consommation de gluten dans l'alimentation. (D'Arienzo, 2008) De plus certains probiotiques ont la capacité de favoriser la réparation des jonctions serrées des cellules de la muqueuse intestinale, ce qui a pour effet de réduire les transferts directs de peptides toxiques vers la circulation sanguine.

Les produits des laboratoires Pileje®, Nutergia®, et Bion® proposent des souches diminuant les symptômes consécutif à l'ingestion de gluten (Weber, 2012) :

- Ballonnements ;
- Douleurs intestinales ;
- Diarrhées.

Toutefois, les quantités nécessaires de probiotiques à une digestion complète d'un biscuit aux céréales sont impossibles à apporter par l'alimentation. L'éviction reste le traitement le plus efficace. Les probiotiques sont un second choix en vue d'améliorer les symptômes.

Pour les diarrhées fréquentes dans cette maladie les *Saccharomyces cerevisiae* Hansen CBS 5926, appelée *Saccharomyces boulardii* ou levure boulardii (levure de bière) permettent de réduire leurs intensités. Les *Lactobacillus rhamnosus* GG sont aussi reconnu pour leur activité anti-colique.

4.6.3. Des probiotiques dans l'intolérance au glucose et au galactose.

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est la malabsorption de ces sucres qui peut causer des symptômes d'intolérance chez certains individus en raison de la

fermentation provoqué par la flore en contact avec ces sucres en grande quantités dans le gros intestin.

Ainsi les symptômes les plus courants sont :

- Des diarrhées ;
- Des acidoses ;
- Des crampes d'estomac ;
- La production de gaz en excès ;
- Des vomissements.

Pour traiter les différentes manifestations clinique, un apport en probiotique capable de métaboliser les sucres serait efficace. Les *Lactobacillus*, excrètent la β -galactosidase souvent déficiente dans le tractus digestif de l'hôte, facilitant ainsi la digestion du glucose. Les différents laboratoires propose des produits contenant ces probiotiques.

Pour traiter la diarrhée les *Lactobacillus rhamnosus GG* ou les *Saccharomyces boulardii*, à raison de 6 à 12 milliards UFC en une prise pour les premiers et 10 à 30 milliards UFC pour les seconds.

4.6.4. Des probiotiques dans l'intolérance au fructose.

Lorsque le fructose est absorbé de manière incomplète, il fermente sous l'action de la flore intestinale et provoquent la formation de gaz et de substances chimiques, comme les acides gras à chaîne courte.

Les symptômes comprennent le ballonnement, les crampes et les douleurs abdominales, les diarrhées et ou la constipation et l'augmentation des gaz. Pour ces symptômes les probiotiques proposé par les différents laboratoires sont intéressants.

Ainsi *Lactobacillus acidophilus* permet de réduire les gaz, *Lactobacillus reuteri* permet de réduire les diarrhées bien que son mécanisme d'action, peu connu, semble suggérer qu'il agit d'avantage lors des diarrhées virales aux *rotavirus* (Savino F., 2007)

Toutefois dans le cas de l'intolérance commune au fructose, seul une diminution de l'apport permet d'éviter l'intolérance

QUATRIEME PARTIE
LES PROBIOTIQUES EN
PRATIQUE A L'OFFICINE :
CONSEILS D'UTILISATION DES
PROBIOTIQUES FACE A UNE
INTOLERANCE OU UNE
ALLERGIE ALIMENTAIRE

De nombreux produits à base de probiotiques sont disponibles en pharmacie. A travers une description succincte de certains de ces produits, nous allons comparer les souches de probiotiques présentes dans ces derniers et leurs indications thérapeutiques revendiquées aux résultats des différentes études citées précédemment. Notre choix c'est porté sur les produits revendiquant des effets thérapeutiques sur la prévention et/ou le traitement des AA et des intolérances alimentaire. Cette liste est non exhaustive.

1. Les spécialités à base de probiotiques et prébiotiques.

Il existe un grand nombre de produits contenant des prébiotiques et probiotiques. Nous allons citer quelques un de ces produits vendu en pharmacie. Nous axerons notre choix sur 4 laboratoires fréquemment présents dans les pharmacies de France. Cette liste est non exhaustive.

1.1 Les laboratoires PILEJE®.

Le groupe PILEJE® existe depuis 20 ans et est un des leaders en France des probiotiques et prébiotiques. La gamme de produit proposée s'étoffe d'avantage chaque année. Nous ne traiterons que des produits de la gamme utiles à cette thèse.

1.1.1. LACTIBIANE Référence®



Figure 46: Lactibiane Référence®. (PILEJE, 2013)

1.1.1.1. La composition et la présentation

Il contient 4 souches de probiotiques dosées à 4 milliards par gramme. Cette spécialité se présente sous forme de sachet ou de gélule.

| Les probiotiques | Les prébiotiques |
|--|-------------------------------------|
| <i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102 | Dextrose |
| <i>Bifidobacterium longum</i> LA 101 | Fructo-oligosaccharides de chicorée |
| <i>Lactococcus lactis</i> LA 103 | |
| <i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104 | |

Tableau 8: Les probiotiques dans LACTIBIANE Référence®. (PILEJE, 2013)

1.1.1.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

LACTIBIANE Référence® contribue à renforcer la flore intestinale, à améliorer le confort digestif et le transit. La posologie est d'1 gélule ou 1 sachet (diluer dans un verre d'eau) par jour à avant un repas pendant un mois puis 1 sachet ou 1 gélule tous les 2 jours, 2 mois. Ce produit peut être pris en dose d'attaque à raison de 3 sachets ou 3 gélules par jour pendant 2 jours puis 2 sachets ou 2 gélules par jour pendant 2 jours.

1.1.2. LACTIBIANE Tolérance®



Figure 47: LACTIBIANE Tolérance®. (PILEJE, 2013)

1.1.2.1. La composition et la présentation.

LACTIBIANE Tolérance® est composé de 5 souches microbiotiques. Cette spécialité se présente sous forme de sachet ou de gélule avec les dosages suivants :

- Des sachets ou gélules de 2,5g dosés à 10 milliards ;
- Des sachets de 5g dosés à 20 milliards ;
- Des sachets de 1g dosés à 4 milliards.

| Les probiotiques | Les prébiotiques |
|---|----------------------------|
| <i>Bifidobacterium lactis</i> LA 303 | <i>Inuline de chicorée</i> |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201 | |
| <i>Lactobacillus plantarum</i> LA 301 | |
| <i>Lactobacillus salivarius</i> LA 302 | |
| <i>Bifidobacterium lactis</i> LA 304 | |

Tableau 9: Les probiotiques dans LACTIBIANE Tolérance®.

1.1.2.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

LACTIBIANE Tolérance® contribue au bien-être digestif en cas d'intolérances alimentaires et d'allergies. La posologie dépend de la forme utilisée :

- Pour 2,5g : prendre 1 sachet (dilué dans un grand verre d'eau) ou 1 gélule par jour pendant 1 ou 3 mois renouvelable ;
- Pour 5g : 1 sachet par jour pendant 10 jours à 1 mois renouvelable ;
- Pour 1g : 1 sachet par jour pendant 1 à 3 mois.

1.1.3. LACTIBIANE Enfant®.



Figure 48: LACTIBIANE Enfant®. (PILEJE, 2013)

1.1.3.1. La composition et la présentation.

LACTIBIANE Enfant® est composé de 5 souches de probiotiques spécifiques dosées à 4 milliards, de prébiotiques et de vitamines D. Cette spécialité se présente sous forme de sachet.

| Les probiotiques | Les prébiotiques |
|--|-------------------------------------|
| <i>Bifidobacterium longum</i> LA 101 | Dextrose |
| <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102 | Fructo-oligosaccharides de chicorée |
| <i>Lactococcus lactis</i> LA 103 | |
| <i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104 | |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA 801 | |

Tableau 10: La composition du LACTIBIANE Enfant®.

1.1.3.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

Cette spécialité s'adresse aux enfants et aux nourrissons afin d'améliorer leur confort digestif. La posologie est d'un sachet par jour à diluer dans un verre d'eau pendant 10 jours à 1 mois renouvelable. La prise doit s'effectuer avant un repas. Dans le cas spécifique des nourrissons encore nourris au sein, le contenu du sachet peut être mis sur l'aréole avant la tétée.

1.1.4. LACTIBIANE Défenses®



Figure 49: LACTIBIANE Défenses. (PILEJE, 2013)

1.1.4.1. La composition et la présentation.

Cette spécialité est un mélange de 3 souches microbiotiques, d'andrographis, de zinc et de vitamine C. cette spécialité se présente sous forme de gélule.

Les probiotiques utilisés sont :

- *Lactobacillus acidophilus* LA 201 ;
- *Lactobacillus helveticus* LA 102 ;
- *Bifidobacterium longum* LA 101.

1.1.4.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

Son objectif est de contribuer au fonctionnement normal du système immunitaire. La posologie est d'1 gélule par jour, 10 jours par mois à renouveler plusieurs mois. Cette spécialité ne convient pas aux enfants et aux femmes enceintes.

1.1.5. LACTIBIANE H-Py®



Figure 50: LACTIBIANE H-Py. (PILEJE, 2013)

1.1.5.1. La composition et la présentation.

LACTIBIANE H-Py® est composé de 2 souches microbiotiques dosées à 10 milliards par gélule, de réglisse et d'OPC de cannelle. Dans cette présentation, nous trouvons deux sortes de gélules, des gélules blanches contenant les ferments lactiques et des gélules contenant la cannelle et le réglisse.

Les probiotiques utilisés sont :

- *Lactobacillus plantarum* LA 301;
- *Lactobacillus salivarius* LA 302.

1.1.5.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

Cette spécialité favorise et renforce les fonctions des muqueuses de l'estomac et de l'intestin. La réglisse favorise le maintien des fonctions des muqueuses de l'estomac et de l'intestin. La posologie est d'une gélule blanche et de deux gélules marron par jour pendant deux semaines à renouveler. Cette spécialité ne convient pas aux personnes présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale.

1.1.6. LACTIBIANE Iki®



Figure 51: LACTIBIANE Iki®.

1.1.6.1. La composition et la présentation. (PILEJE, 2013)

LACTIBIANE Iki® est composé de 3 souches microbiotiques dosées à 40 milliards par sachet.

- *Bifidobacterium lactis* LA 304
- *Lactobacillus acidophilus* LA 201
- *Lactobacillus salivarius* LA 302

1.1.6.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

LACTIBIANE Iki® contribue à renforcer l'équilibre de la microflore et à améliorer le confort intestinal chez les personnes sujettes à des troubles conséquents. La posologie d'attaque est de deux sachets par jour et la posologie d'entretien est d'un sachet par jour pendant un mois.

1.1.7. LACTIBIANE ALR®



Figure 52: LACTIBIANE ALR®. (PILEJE, 2013)

1.1.7.1. La composition et la présentation

LACTIBIANE ALR® est composé d'une souche microbiotique spécifique *Lactobacillus salivarius* LA 302 dosée à 4 milliards par gélule, d'extraits d'oignon et de romarin. Dans cette présentation, nous retrouvons deux sortes de gélules, des gélules blanches contenant les ferments lactiques et des gélules jaunes contenant l'extrait d'oignon et de romarin.

1.1.7.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

LACTIBIANE ALR® contribue au fonctionnement normal du système immunitaire. Il est destiné aux personnes présentant une sensibilité aux pollens en début de printemps. La posologie est d'une gélule blanche et d'une gélule jaune par jour pendant un mois puis un jour sur deux pendant deux mois.

1.1.8. BIOFILM®



Figure 53: BIOFILM®. (PILEJE, 2013)

1.1.8.1. La composition et la présentation

BIOFILM® est une spécialité riche en fibres solubles d'inuline et de FOS dont la fermentation produit des butyrates et des propionates. Cette spécialité se présente sous forme de sachet contenant 6g de prébiotiques.

1.1.8.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

Les prébiotiques contenus dans cette spécialité sont d'origine végétale issue de chicorée et ont pour but de stimuler la croissance des bactéries bénéfiques et ainsi potentialiser les effets des probiotiques, c'est-à-dire renforcer de l'effet barrière du microbiote intestinal contre les germes pathogènes, moduler le système immunitaire et produire des métabolites protecteurs de la paroi du côlon.

La posologie est d'un sachet par jour pendant 14 jours.

1.1.9. PERMEALINE Intégral®



Figure 54: PERMEALINE Intégral®. (PILEJE, 2013)

1.1.9.1. La composition et la présentation

PERMEALINE Intégral® est composé de prébiotique tel que l'inuline de chicorée dosée à 3,9g ainsi que du zinc, de l'extrait de thé vert et de la vitamine A. cette spécialité se présente sous forme de stick.

1.1.9.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

PERMEALINE Intégral® est la solution face à l'inconfort digestif pouvant être lié à la consommation de certains aliments, en contribuant à l'équilibre de différents éléments de l'écosystème intestinal. La vitamine A contribue au maintien de muqueuses normales et le zinc contribue au fonctionnement normal du système immunitaire. Les prébiotiques contribuent à la croissance des bifidobactéries de la flore intestinale. La posologie est d'un stick par jour pendant 14 jours renouvelables, le stick est à diluer dans 150ml d'eau à prendre en une fois ou en deux prises aux cours des deux principaux repas. Cette spécialité est déconseillée aux femmes enceintes et aux enfants.

1.2. Les laboratoires NUTERGIA®

Ils sont également spécialisés dans la recherche et le développement de compléments nutritionnels à base de probiotiques et de prébiotiques.

1.2.1. ERGYPHILUS® Plus



Figure 55: ERGYPHILUS Plus®. (Nutergia)

1.2.1.1. La composition et la présentation.

ERGYPHILUS® Plus est composé de lactobacilles et de bifidobactéries :

- *Lactobacillus rhamnosus GG* ;
- *Lactobacillus paracasei* ;
- *Lactobacillus acidophilus* ;
- *Bifidobacillus bifidum*.

1.2.1.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

Ce produit contribue à améliorer la résistance de l'organisme. Il convient d'avaler 2 à 4 gélules par jour, avant un repas, de préférence le matin.

1.2.2. ERGYPHILUS® Confort



Figure 56: ERGYPHILUS Confort®. (Nutergia)

1.2.2.1. La composition et la présentation.

Il est composé de lactobacilles et bifidobactéries différents du premier :

- *Lactobacillus plantarum* ;
- *Bifidobacillus longum*.

1.2.2.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

Ces organismes visent à maintenir l'équilibre de la flore intestinale et favoriser le confort intestinal. Il est conseillé d'avaler 2 à 4 gélules par jour de préférence le matin en dehors des repas.

1.2.3. ERGYPHILUS® Enfants



Figure 57: ERGYPHILUS Enfants®. (Nutergia)

1.2.3.1. La composition et la présentation.

C'est un complément alimentaire à base de ferments lactiques :

- *Lactobacillus rhamnosus GG* ;
- *Lactobacillus fermentum* ;
- *Bifidobacillus infanti*.

1.2.3.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

Ce produit tend à améliorer le transit, le confort intestinal des jeunes enfants et des enfants. Pour les enfants de 0 à 6 ans il convient de mettre 1 sachet par jour à diluer dans le premier biberon tiède.

Pour les plus grands, 1 sachet par jour à diluer dans 1/2 verre d'eau de préférence le matin ou en dehors des repas.

1.3. Les laboratoires URGO®.

Les laboratoires URGO® sont connus depuis des années pour leurs pansements et leurs travaux sur la cicatrisation et le traitement des plaies. Aujourd'hui ils proposent à leur tour des produits contenant des pré et probiotiques prétendant améliorer le confort intestinale et optimiser le système immunitaire.

1.3.1. IMMUNOSTIM®



Figure 58: IMMUNOSTIM®. (santé)

1.3.1.1. La composition et la présentation.

IMMUNOSTIM® est constitué de lactobacilles et bifidobactéries identiques aux deux premiers laboratoires. Les souches sont ici dosées à 5 milliards par gélule ou sachet.

1.3.1.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

Cette spécialité vise à contribuer aux défenses immunitaires de l'organisme. Il est conseillé de prendre IMMUNOSTIM® sur plusieurs mois consécutifs de la manière suivante : 10 jours de suite par mois à raison d'1 sachet à verser dans une boisson ou d'1 gélule à avaler avec un grand verre d'eau par jour avant le petit-déjeuner. Ce produit est conseillé à l'enfant de plus de 3 ans, à l'adulte et au senior.

1.3.2. IMMUNOSTIM LEVURE+®



Figure 59: IMMUNOSTIM LEVURE®. (Urgo Santé)

1.3.2.1. La composition et la présentation

Cette spécialité est composée d'une levure *Saccharomyces boulardii* à raison de 250 mg dans 2 gélules et de 3 ferments actifs : *Lactobacillus helveticus Rosell-52*, *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11* et *Bifidobacterium longum Rosell-175* à raison de 5 milliards de ferments actifs dans 2 gélules.

1.3.2.2. L'intérêt thérapeutique et la posologie.

IMMUNOSTIM LEVURE+® permet de renforcer la flore intestinale qui peut être déséquilibrée par des facteurs tels que la prise d'antibiotique, le changement d'alimentation lors de voyages ou encore la consommation excessive de certains aliments. Cette spécialité est conseillée à partir de 6 ans. La posologie est de 2 à 4 gélules par jour à avaler avec un verre d'eau pendant le repas, la gélule peut être ouverte et le contenu mélangé à un yaourt.

1.3.3. ALVITYL Digest®



Figure 60: ALVITYL Digest®. (Uργο Santé)

1.3.3.1. La composition et la présentation

L'ALVITYL Digest® est une formule à base de lactase naturelle. Il ne s'agit donc pas de probiotique à proprement dire mais d'une enzyme extraite d'*Aspergillus Oryzae*. C'est son indication thérapeutique qui justifie notre choix de le présenter.

1.3.3.2. L'intérêt et la posologie.

Ce produit permet de réduire les symptômes liés à une intolérance au lactose. Pour les enfants de 3 à 6 ans, les comprimés doivent être écrasés et dilués dans un fond d'eau. Il faut 2 à 5 comprimés avant le repas suivant la teneur en lactose du repas et de l'importance des désordres intestinaux.

1.4. Les laboratoires Bion filiale du groupe MERCK®

1.4.1. BION® Transit



Figure 61: BION Transit®. (Bion)

1.4.1.1. La composition et la présentation.

BION® Transit contient une souche de ferments spécifique : *Lactobacillus plantarum*. Il y a 10 milliards de ferments Lactobacilles par gélule ou par sachet. NB : en France, nous retrouvons également ce produit avec une autre orthographe : trancit.

1.4.1.2. L'intérêt et la posologie.

Ce produit vise à améliorer le confort intestinal. La posologie est de 1 à 2 gélules ou sachets par jour à prendre avec un verre d'eau avant le petit-déjeuner, pendant 20 jours.

1.4.2. BION Restore®.



Figure 62: BION Restore®. (Bion)

1.4.2.1. La composition et la posologie.

BION® Restore est un complément alimentaire à base de probiotiques. Il en associe 3 :

- *Lactobacillus gasseri PA16/8* ;
- *Bifidobacterium bifidum MF 20/5* ;
- *Bifidobacterium longum SP07/3*.

1.4.2.2. L'intérêt et la présentation.

Le produit vise à améliorer les défenses naturelles en optimisant le système immunitaire. La posologie est de 1 comprimé par jour, à avaler avec un verre d'eau le matin, au petit-déjeuner. Cela pendant 14 à 20 jours.

1.4.3. BION Allesensa®.



Figure 63: BION Allesensa®. (Bion)

1.4.3.1. La composition et la présentation.

BION® Allesensa contient une souche de ferments : *Lactobacillus paracasei* LP-33. Il se présente sous forme de comprimé à croquer et de gélule.

1.4.3.2. L'intérêt et la posologie.

Les comprimés à croquer ne s'adressent qu'aux enfants de plus de 5 ans et les gélules aux adultes de plus de 15 ans. Ils prétendent améliorer les défenses immunitaires et ainsi diminuer les manifestations allergiques saisonnières.

Il faut avaler 1 gélule par jour ou croquer 1 comprimé par jour pendant toute la période à risque.

1.5. Les laboratoires ARKOPHARMA®.

Arkopharma® est un laboratoire formé il y a 30 ans et qui s'est spécialisé dans les traitements phytothérapeutiques majoritairement de fond. Ils font également des produits à base de microorganismes.

1.5.1. ARKOLEVURE®



Figure 64: ARKOLEVURE®. (Arkopharma)

1.5.1.1. La composition et la présentation

ARKOLEVURE® Gélules apporte de la levure : *Saccharomyces boulardii*.

1.5.1.2. L'intérêt et la posologie.

Il vise à améliorer le confort digestif et le transit chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte. Pour les enfants de 3 à 7 ans il existe la forme sachet. Il convient de prendre 1 à 4 gélules par jour à avaler avec un grand verre d'eau.

1.5.2. SUPRAFLOR®



Figure 65: SUPRAFLOR®. (Arkopharma)

1.5.2.1. La composition et la présentation

Il s'agit d'un complément alimentaire sous forme de gélule offrant au minimum une teneur en ferments lactiques de 2 milliards d'UFC. Cette spécialité associe 6 souches de ferments lactiques :

- *Bifidobacterium longum* Rosell-175 ;
- *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 ;
- *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 ;
- *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* Rosell-1058 ;
- *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* LAFTI B94 ;
- *Lactobacillus acidophilus* Rosell-418.

1.5.2.2. L'intérêt et la posologie

Ce complément alimentaire vise à améliorer le confort digestif et le transit chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. La posologie est d'1 gélule par jour à avaler avec un grand verre d'eau avant le repas. Il est possible d'ouvrir la gélule pour incorporer les ferments lactiques dans l'alimentation (type yaourt, crème dessert...) notamment pour les enfants.

1.5.3. Les autres produits de la gamme ARKOPHARMA®



Figure 66: ARKO Enzym®. (Arkopharma)

ARKOPHARMA® a développé deux autres spécialités ayant un intérêt dans la prise en charge des intolérances alimentaires. Il s'agit d'ARKO ENZYM CONFORT DIGEST® et d'ARKO ENZYM LACTOSE DIGEST®. Comme leur nom l'indique c'est deux spécialité sont composées d'enzymes telles que des protéases, lipases, lactases, alpha-amylase et cellulase pour ARKO ENZYM CONFORT DIGEST® et des lactases pour ARKO ENZYM LACTOSE DIGEST®. A l'heure actuelle ARKOPHARMA® ne nous a pas communiqué la provenance et les procédés de fabrication de ces enzymes, nous ne pouvons donc pas inclure ces deux spécialités dans les fiches pratiques du chapitre 2 de la troisième partie.

1.6. Les Laboratoires BIOETHIC® avec BIOGAIA®



Figure 67: BIOGAIA®. (Biogaia)

1.6.1. La composition et la présentation

BIOGAIA® est composé d'une souche de ferments actifs isolée du lait maternel, *Lactobacillus reuteri Protectis* qui aide à restaurer l'équilibre de la flore intestinale. Il existe la forme comprimé dosé à 100millions d'UFC pour un comprimé et la forme goutte dosé à 100millions d'UFC pour 5 gouttes.

1.6.2. L'intérêt et la posologie

Chez l'adulte et l'enfant, BIOGAIA® vise à réduire les manifestations de la diarrhée aiguë (y compris la diarrhée à rotavirus), à prévenir la diarrhée induite par l'antibiothérapie et celle du voyageur, à améliorer la motricité digestive et à renforcer les défenses naturelles. Chez le nourrisson, BIOGAIA® vise à soulager les manifestations de la colique infantile, de la diarrhée et des régurgitations. La posologie pour l'adulte et l'enfant est de un comprimé à croquer par jour et pour le nourrisson, la posologie est de 5 gouttes en une prise par jour dans une cuillère ou une boisson.

1.7. Les laboratoires BAUSCH + LOMB® avec BLOXAIR®



Figure 68: BLOXAIR®. (BAUSCH+LOMB)

1.7.1. La composition et la présentation

BLOXAIR® est composé de siméthicone et de probiotiques sous forme de spores, *Lactobacillus sporogenes*. Ce produit est sous forme de suspension buvable.

1.7.2. L'intérêt et la posologie

BLOXAIR® possède action physique et mécanique pour le traitement des flatulences, des ballonnements et des coliques du nourrisson, des enfants et des adultes, même en présence d'altérations de la flore digestive. Il est aussi indiqué dans le traitement du syndrome du côlon irritable et en adjuvant du traitement de *Helicobacter Pylori*. La posologie pour les adultes et enfants est de 20 gouttes, éventuellement diluées dans un liquide, 2 à 4 fois par jour, pour les nourrissons, elle est de 10 gouttes, éventuellement diluées dans un liquide, 2 à 4 fois par jour.

2. Un rappel sur les modalités de prise et la conservation.

Dans un premier temps, il était conseillé de prendre les probiotiques le matin à jeun. Ils seraient ainsi moins dégradés par l'ouverture du sphincter pylorique. D'après la littérature, il a été constaté que le moment de prise a peu d'importance, l'essentiel étant qu'ils soient pris à distance des repas (trente minutes avant ou une heure trente après).

Un bon probiotique étant constitué de bactéries résistantes, celui-ci n'a pas besoin d'être conservé au frais. Néanmoins sur l'étiquetage, il est conseillé de le conserver à une température inférieure à 25°C. Par mesure de précaution, il est toutefois conseillé d'indiquer au patient de les conserver au réfrigérateur.

3. Les cas de comptoir.

3.1. Allergie aux protéines de lait de vache.

Madame X se présente à la pharmacie un lundi en fin d'après-midi en panique. Son bébé de quelques mois vient de régurgiter à grands jets son lait, il se tortille, a de la diarrhée et des plaques rouges apparaissent sur sa peau. Elle nous apprend qu'elle vient d'introduire un lait maternisé à l'alimentation de son bébé, ce dernier a été acheté en grande surface. Cette introduction fait suite à la reprise de son activité professionnelle lui rendant impossible l'allaitement.

L'ensemble des éléments évoqués, le sevrage d'un allaitement maternel exclusif, l'introduction d'un lait maternisé premier âge classique et les symptômes, nous évoquent une allergie aux protéines de lait de vache. Nous lui conseillons de consulter au plus vite un médecin afin que ce dernier puisse établir un réel diagnostic.

Elle nous dit également qu'elle a réussi à joindre son pédiatre qui lui a conseillé d'arrêter le lait qu'elle utilise actuellement et de le remplacer par un hydrolysât, il n'a pas précisé de marque. Nous lui donnons donc les conseils suivants :

- Arrêt du lait acheté en supermarché, en attendant la visite chez le médecin nous lui conseillons de remplacer son lait actuel par PEPTI-JUNIIOR®, ce lait est composé de protéines hydrolysées de lactosérum indiqué dans le cas d'allergie aux PLV.
- Soluté de réhydratation orale (SRO): afin d'éviter une déshydratation liée aux diarrhées, nous lui conseillons de donner à son bébé des sachets de réhydratation de type : VIATOL® des laboratoires du Docteur Boucart ou ADIARIL® des laboratoires Gallia (liste non exhaustive). Les SRO sont des produits constitués d'électrolytes (sodium, potassium, chlore), d'agents alcalinisants (citrate ou bicarbonates) et de glucides (HAS, 2002). Les

électrolytes servent à compenser les pertes, les glucides confèrent à la solution l'essentiel de son osmolarité, permettant un apport énergétique tout en améliorant l'acceptabilité de la solution par l'enfant et la présence de citrates et/ou de bicarbonates vise à prévenir ou à traiter toute acidose.

Le sachet doit être dilué dans 200ml d'eau faiblement minéralisée, sans ajout de sucre ou de sel. La solution peut être préparée à l'avance et conservée 24h au réfrigérateur. La solution doit être proposée à volonté pendant les premières heures, en présentant le biberon à intervalles réguliers, toutes les 5 à 10 minutes au début, puis toutes les 15-30 minutes.

- Le conseil probiotique? Afin de soulager les symptômes évoqués, nous sommes tentés de conseiller la prise de probiotiques. Pour donner ou non ce conseil, nous devons prendre en compte les différentes littératures. Il a été rapporté une intolérance aux probiotiques (choc anaphylactique pour l'un des enfants) chez des enfants allergiques aux protéines de lait de vache (APM, 2006). Il résulte de cette étude que le milieu de croissance des souches utilisées comprenait notamment des protéines de lactosérum et de la caséine et qu'aucun test n'est réalisé pour contrôler la présence résiduelle de protéines de lait. Ces résultats suggèrent que les probiotiques pourraient être contaminés par des résidus de protéines de lait utilisées dans les milieux de culture et être dangereux pour les enfants à risque de réaction anaphylactique. Or lorsque l'ANSES (anciennement AFFSA) a publié son rapport sur les probiotiques, prébiotiques ou symbiotiques chez l'enfant en 2003, aucune manifestation allergique associée à l'ingestion de ces produits n'avait alors été décrite chez des nourrissons et des enfants en bas-âge. Ce rapport n'a pas été modifié depuis. L'usage des probiotiques chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache doit donc être limité aux produits ne contenant pas de lait. Cette recommandation devrait être clairement mentionnée sur l'emballage des probiotiques commercialisés.

Les laboratoires PILEJE certifient l'innocuité des cinq souches retrouvées dans la spécialité LACTIBIANE enfant®, nous pouvons donc la conseiller à cette maman pour prendre en charge les symptômes de son enfant. LACTIBIANE enfant® doit être donné à raison d'un sachet par jour dans un biberon d'eau pendant 10 jours au minimum.

Plusieurs jours plus tard, Madame X se représente à la pharmacie, le diagnostic de l'allergie aux PLV est posé. Madame X se sent un peu dépassée par cette nouvelle.

Nous décidons de revoir avec Madame X la prise en charge des allergies aux PLV. Le traitement repose sur l'éviction des protéines lactées. Elle doit donc continuer d'alimenter son bébé avec un hydrolysate de protéines. Nous lui déconseillons d'emblée d'essayer les laits de soja d'une part parce que ces derniers peuvent provoquer une allergie alimentaire et d'autre part contenant des phyto-

œstrogènes, ils peuvent influencer le développement neuroendocrinien de l'enfant. Nous rappelons à Madame X qu'environ 80% des allergies aux PLV disparaissent avant l'âge de 3 ans, mais quelques troubles digestifs peuvent persister à l'ingestion de produits laitiers. Les tests de réintroduction sont débutés vers 9 mois puis tous les 6 mois en milieu hospitalier. Il est à noter que 35% de ces enfants développent d'autres allergies alimentaires en grandissant, dans 60% des cas de l'asthme et dans 50% des cas des rhinites allergiques.

Au cours de l'interrogatoire, l'antécédent d'allergie aux PLV chez le papa est mis en évidence, ce dernier ignorait le facteur héréditaire de l'allergie alimentaire. Madame X souhaitant rapidement un second enfant se demande s'il n'existe pas un traitement préventif.

Chez les enfants à risques (au moins l'un des parents ou l'un des membres de la fratrie atteint), la prévention réside dans l'allaitement maternel, exclusif si possible, pendant 4 mois au moins. Le relais se fait le plus souvent par un lait hypoallergénique contenant des protéines partiellement hydrolysées, et cela de façon exclusive jusqu'à la diversification alimentaire à 6 mois.

Nous lui parlons également des études en cours sur les probiotiques et la prévention des allergies alimentaires. Ces dernières ont été réalisées sur la souche *Lactobacillus rhamnosus GG*. Cette souche a été donnée à la femme au cours de la grossesse, de l'allaitement et au nouveau-né jusqu'à l'âge de 2 ans. Ce protocole réduirait les manifestations cutanées liées aux allergies alimentaires. Cette souche peut être trouvée entre autre dans des spécialités des Laboratoires Nutergia avec ERGYPHILUS Confort® pour la femme et ERGYPHILUS Enfant® pour le nouveau-né jusqu'à deux ans.

3.2. Intolérance au gluten.

Mademoiselle W, 25 ans, se présente à la pharmacie. Elle nous explique que l'on vient de lui diagnostiquer une intolérance au gluten aussi appelé maladie cœliaque. Elle nous précise qu'elle suit toutes les mesures d'éviction des aliments contenant du gluten. Cependant, parfois au restaurant ou chez des amis, elle n'est pas sûre de manger exclusivement des aliments sans gluten car peu de temps après elle souffre de diarrhées, de douleurs intestinales et de ballonnements douloureux. De plus elle est sujet à des diarrhées et des douleurs intestinales au moins une fois par semaine.

Ses questions sont les suivantes : « j'ai entendu parler de probiotiques pour améliorer mon transit et limiter mes symptômes. Est-ce compatible avec ma maladie ? Que me conseillez-vous ? »

3.2.1. Rappel de la pathologie.

La maladie cœliaque est une entéropathie intestinale de plus en plus fréquente dans le monde. C'est une maladie auto-immune induite par l'ingestion de gluten

contenu dans les protéines du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine, chez les individus génétiquement prédisposés. Classiquement, il s'ensuit une dégradation des villosités intestinales pouvant aller jusqu'à l'atrophie totale, une malabsorption et d'autres manifestations cliniques.

3.2.2. Le conseil.

Nous comprenons que l'éviction totale du gluten de l'alimentation est difficile à appliquer dans son mode de vie. Ainsi pour les manifestations intestinales nous lui proposons des produits contenant :

- *S. boulardii* ;
- *L. rhamnosus GG* ;
- *S. thermophilus* ;
- *L. acidophilus*.

En effet comme nous l'avons développé précédemment, ces souches sont indiquées pour les diarrhées infectieuses ou non. Les produits concernés ont un rôle intéressant car ils ne bloquent pas le péristaltisme et ne provoqueront pas de constipation mécanique.

Ainsi nous lui proposons :

- ERGYPHILUS Plus® à raison de 2 à 4 gélules le matin de préférence et à distance du repas ;



Figure 69: ERGYPHILUS Plus®.

- ARKOLEVURE® à raison de 4 gélules avec un grand verre d'eau pendant plusieurs jours ;



Figure 70: ARKOLEVURE®.

- LACTIBIANE Référence® à raison de 3 sachets ou 3 gélules par jour pendant 2 jours puis 2 sachets ou 2 gélules par jour pendant 2 jours ;



Figure 71: LACTIBIANE Référence®.

- LACTIBIANE Tolérance® à raison d'un sachet par jour pendant 10 jours.



Figure 72: LACTIBIANE Tolérance®.

Nous lui rappelons également qu'une hydratation à la hauteur des pertes hydriques dues aux diarrhées est essentielle.

En prévention nous lui proposons PERMEALINE Intégral® qui grâce à ses souches permet de limiter les manifestations digestives. Il est préconisé de prendre un stick par jour pendant 14 jours renouvelables.



Figure 73: PERMEALINE Intégral®.

3.3. Intolérance au lactose.

Monsieur Z se plaint depuis plusieurs mois de troubles intestinaux, ceux-ci survenant après la consommation de produits laitiers. Suite à une consultation médicale le médecin lui recommande fortement d'exclure tous les aliments contenant du lactose.

Monsieur Z se présente à la pharmacie car il se sent perdu. Il a lu sur internet qu'il existe des produits à base de probiotiques qui pourraient réduire ses symptômes. Sa question est la suivante : que pouvez-vous me proposer pour limiter les manifestations douloureuses consécutives à la prise (accidentelle) de produit laitier ?

3.3.1. Rappel de la pathologie.

Il s'agit de l'incapacité à digérer le lactose et cela à cause d'une diminution voire d'une absence d'une enzyme : la lactase.

Le lactose est un glucide que l'on trouve dans le lait des mammifères. Il est dégradé dans le tube digestif par la lactase. Celle-ci le dissocie en galactose et en glucose. Chez certaines personnes la production de lactase diminue voir s'arrête à l'âge adulte. Le lactose n'est alors plus absorbé et reste ainsi dans le tube digestif où il est métabolisé par certains germes avec production de gaz et de certains composants.

3.3.2. Le conseil.

Nous expliquons au patient que ces symptômes seront présents lorsqu'il consommera des produits laitiers. Toutefois certains probiotiques peuvent l'aider à limiter leurs intensités. Nous insistons sur le fait que les probiotiques ne peuvent pas empêcher totalement la survenue de ces troubles et que seul une éviction total, du lactose, constitue un traitement efficace.

Les probiotiques intéressants doivent contenir au moins l'une de ces souches (en quantité suffisante) :

- *S. thermophilus* ;
- *L.delbrueckii subsp. Bulgaricus* ;
- *Lactobacillus acidophilus*.

Ces souches sont présente dans :

- LACTIBIANE Référence®.



Figure 74: LACTIBIANE Référence®.

Il faut prendre une gélule ou un sachet (diluer dans un verre d'eau) par jour à avant un repas pendant un mois puis un sachet ou une gélule tous les deux jours, deux mois.

- LACTIBIANE Enfant®.



Figure 75: LACTIBIANE Enfant®.

La posologie est d'un sachet par jour à diluer dans un verre d'eau pendant 10 jours à mois renouvelable. La prise doit s'effectuer avant un repas.

- LACTIBIANE Tolérance®.



Figure 76: LACTIBIANE Tolérance®.

Il faut prendre un sachet par jour pendant 10 jours, renouvelable.

Chez les laboratoires Pileje on peut également citer :

- LACTIBIANE Iki® ;

- LACTIBIANE Défenses®.
- ERGYPHILUS® Plus.



Figure 77: ERGYPHILUS Plus®.

Il faut prendre 2 à 4 gélules par jour, avant un repas, de préférence le matin.

- SUPRAFLOR®.



Figure 78: SUPRAFLOR®.

Avec Supraflor® des laboratoires Arkopharma il faut avaler une gélule par jour avec un grand verre d'eau avant le repas.

- ARKO ENZYM LACTOSE DIGEST®.



Figure 79 : ARKO ENZYM Lactose Digest®.

Ce produit contient des enzymes ayant l'activités des lactases. Il ne s'agit pas de bactéries.

3.4. Allergie aux noix et fruits à coque.

Madame Z a eu plusieurs « accidents » liés à son allergie aux noix et aux fruits à coque. A chaque fois ces « accidents », se manifestant par des plaques d'eczéma et des troubles digestifs, sont dus à son manque d'attention pour la lecture des listes d'ingrédients lorsqu'elle fait ses courses, par manque de temps. En naviguant sur des forums internet, elle apprend l'existence de probiotiques pouvant diminuer les symptômes de ses allergies. Elle se rend donc à la pharmacie pour s'en procurer.

Nous faisons un rapide point avec Madame Z sur les effets des probiotiques sur le système immunitaire et le bénéfice qu'elle peut en attendre. Nous insistons bien sur le fait que les études effectuées doivent être confirmées par des contre-études afin de démontrer l'intérêt thérapeutique des probiotiques dans le prise en charge des allergies alimentaires.

Dans un premier temps nous lui conseillons de prendre PERMEALINE intégral®, à raison d'un stick par jour pendant 14 jours dans 150ml d'eau à prendre en une fois ou en deux prises aux cours des deux principaux repas.

Dans un second temps, nous lui conseillons de prendre de façon régulière des probiotiques afin de stimuler son système immunitaire. Les produits que nous lui conseillons sont :

- LACTIBIANE tolérance® 2,5g : cette spécialité contribue au bien-être digestif en cas d'intolérances et d'allergies alimentaires. La posologie est d'un

sachet par jour dans un verre d'eau en dehors des repas pendant 3 mois renouvelable ;

- Ou ERGYPHILUS confort® : cette spécialité vise à maintenir l'équilibre de la flore intestinale et favoriser le confort intestinal. La posologie est de 2 à 4 gélules par jour de préférence le matin en dehors des repas.

CONCLUSION

Cette thèse ne prétend pas démontrer l'efficacité des pré- et probiotiques. Comme nous l'avons vu, les études tendent à prouver les effets bénéfiques des souches dans le traitement des allergies alimentaires et des intolérances alimentaires. Les différents produits présentés, de façon non exhaustive, revendiquent, à travers leur composition, l'amélioration de certains troubles intestinaux. Les pharmacies peuvent formuler leurs conseils à travers ces spécialités contenant des pré- et probiotiques.

Au vu des rares et contradictoires études, l'innocuité des souches employées n'est pas évidente à l'heure actuelle. Il convient donc de moduler le conseil en pharmacie en fonction de chaque patient. Comme nous l'avons vu précédemment, certaines souches et surtout certaines concentrations de probiotiques sont inadaptées aux jeunes enfants et à plus forte raison aux nourrissons.

De plus, les procédés de fabrication de ces spécialités relèvent du secret industriel. Ainsi il est difficile, voire, impossible de connaître le niveau de contamination des souches par les protéines présentes dans les milieux de cultures.

Puisque certains soupçons planent encore sur de possibles effets néfastes des pré- et probiotiques, le principe de précaution s'impose naturellement à nous. Il nous pousse à préférer conseiller le patient à se rendre chez son médecin. Surtout s'il s'agit d'un nourrisson d'une femme enceinte ou d'une personne présentant des symptômes trop prononcés. Seul le diagnostic d'un médecin permettra une prise en charge optimale des allergies alimentaires et des intolérances alimentaires.

Les pré- et probiotiques ne sont pas à considérer comme un traitement unique des allergies alimentaires et des intolérances alimentaires. Comme nous l'avons expliqué, l'éviction des allergènes responsables reste la meilleure prévention et surtout le meilleur traitement. Les pré- et probiotiques sont à proposer, lors du conseil, pour améliorer de façon ponctuelle les troubles intestinaux liés aux allergies et intolérances alimentaires.

Les probiotiques deviendront-ils un traitement préventif de premier choix pour les allergies? Si, comme nous l'avons constaté il est encore trop tôt pour l'affirmer avec certitude, les chercheurs présents au symposium de Montréal octobre 2010 se sont montrés résolument optimistes. Toutefois, il convient de continuer à étudier leurs intérêts dans les allergies et les intolérances alimentaires et l'impact sur la santé.

Nous espérons avoir été clairs et précis. Nous souhaitons avoir réussi à vous présenter de nouvelles pistes de réflexions pour les prescriptions, de nouvelles voies de recherches pour les études, et de nouveaux conseils à formuler à tous les patients.

ANNEXE

LES HYDROLYSATS

| Nature de l'hydrolysat | Produit | Indication | Précautions |
|--|----------------------|---------------------------------------|---|
| Protéines hydrolysées de lactosérum | Alfaré® | Allergie aux PLV | A n'utiliser que sur avis médical ; Après ouverture, conserver au frigo et utiliser dans le mois qui suit l'ouverture ; Surveillance rapprochée de la croissance du fait d'un métabolisme protéique réduit en comparaison du lait normal. |
| | Pepti-junior® | | |
| Protéines hydrolysées de caséine | Galliagène Progress® | | |
| | Nutramigen® | | |
| | Pregestimil® | | |
| | Novalac Allernova® | | |
| Hydrolysats de protéines de soja et de collagène | Prégomine® | | |
| Acides aminés de synthèse | Neocate® | Allergie aux hydrolysats de protéines | |

Tableau 11: Principaux hydrolysats extensifs disponibles

Cette liste non exhaustive présente les hydrolysats pris en charge par la sécurité sociale. Leurs caractéristiques sont: une hydrolyse poussée (PM $\hat{}$ 6000d) du lactose à l'état de trace et un contenu lipidique riche en TG à chaînes moyennes ce qui permet d'améliorer la digestibilité de ces laits (40 à 55 % sauf pour le Nutramigen® qui n'en contient que 12 %) L'indication de ces laits est l'allergie aux PLV et la prévention de celle-ci chez les enfants de moins de trois mois ayant une diarrhée aiguë.

À noter: le Prégomine est un hydrolysat partiel de protéine de soja et de collagène de porc et donc doit être considéré comme un lait HA et non un hydrolysat, le Néocate (et Néocate Advance pour les plus de 1 an) n'a lui aucun peptide et donc n'a aucun pouvoir allergénique, il est donc indiqué pour les rares cas d'allergie aux hydrolysats de PLV.

SOMMAIRE

| | |
|--|----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DE L'INTESTIN | 3 |
| CHAPITRE I L'appareil digestif | 4 |
| 1.1. La bouche. | 5 |
| 1.1.1. La morphologie. | 5 |
| 1.1.1.1. La cavité buccale | 5 |
| 1.1.1.2. Les dents. | 5 |
| 1.1.1.3. La langue. | 5 |
| 1.1.1.4. Les glandes salivaires. | 6 |
| 1.2. L'estomac. | 6 |
| 1.2.1. La morphologie. | 7 |
| 1.2.2. La digestion. | 7 |
| 1.3. Le pancréas. | 7 |
| 1.3.1. Les acini pancréatiques. | 7 |
| 1.3.2. Les canaux excréteurs. | 8 |
| 1.4. Le foie. | 8 |
| 1.4.1. La morphologie. | 8 |
| 1.4.2. Les fonctions du foie. | 10 |
| 1.5. L'intestin grêle. | 10 |
| 1.5.1. L'architecture. | 11 |
| 1.5.2. La structure. | 12 |
| 1.5.2.1. La muqueuse. | 12 |
| 1.5.2.2. Les villosités. | 12 |
| 1.5.3. Les cellules de la muqueuse. | 14 |
| 1.5.3.1. Les entérocytes ou cellules absorbantes. | 14 |
| 1.5.3.2. Les desmosomes. | 15 |
| 1.5.3.3. Les cellules à mucus. | 15 |
| 1.5.3.4. Les peptides trifoliés. | 15 |
| 1.5.3.5. Le mucus. | 16 |
| 1.5.3.6. Les cellules de Paneth. | 16 |
| 1.5.3.7. Les cellules M. | 16 |
| 1.5.4. Les rôles de l'intestin grêle. | 16 |
| 1.5.4.1. La digestion des aliments. | 16 |
| 1.5.4.2. L'absorption des aliments. | 17 |
| 1.5.4.3. La progression du chyle | 17 |
| 1.5.5. La flore bactérienne du grêle. | 17 |
| 1.5.6. Les défenses du grêle. | 19 |
| 1.5.6.1. Les défenses non immunes. | 19 |
| 1.5.6.2. Les défenses immunes. | 20 |
| 1.5.6.2.1. Les immunoglobulines A sécrétoires. | 21 |
| 1.5.6.2.2. Les Iga1 protéases. | 22 |
| 1.5.6.2.3. Le G.A.L.T. | 22 |
| 1.5.7. L'hyperperméabilité du grêle. | 22 |
| 1.5.7.1. Les méthodes de mesure de la perméabilité du grêle. | 22 |
| 1.5.7.2. Les causes de l'hyperperméabilité. | 23 |
| 1.5.8. La tolérance orale. | 23 |

| | | |
|----------|--------------------|----|
| 1.6. | Le gros intestin. | 24 |
| 1.6.1. | Le cæcum. | 25 |
| 1.6.1.1. | La morphologie. | 25 |
| 1.6.1.2. | La situation. | 25 |
| 1.6.2. | Le côlon. | 25 |
| 1.6.2.1. | La morphologie. | 25 |
| 1.6.3. | Le rectum. | 25 |
| 1.6.3.1. | La situation. | 25 |
| 1.6.3.2. | La morphologie. | 26 |
| 1.6.3.3. | L'ampoule rectale. | 26 |

CHAPITRE II : La digestion et l'absorption **27**

| | | |
|------------|---|----|
| 2.1. | Les glucides. | 28 |
| 2.1.1. | La digestion. | 28 |
| 2.1.1.1. | Les polysaccharides. | 28 |
| 2.1.1.2. | Les disaccharides. | 29 |
| 2.1.1.3. | Les monosaccharides. | 30 |
| 2.1.1.3.1. | Dans la bouche. | 31 |
| 2.1.1.3.2. | Dans l'intestin grêle. | 31 |
| 2.1.2. | L'absorption. | 32 |
| 2.1.2.1. | Les Hexoses et les pentoses. | 32 |
| 2.1.2.2. | Le glucose et le galactose. | 32 |
| 2.1.2.3. | Le fructose. | 33 |
| 2.2. | Les protéines. | 33 |
| 2.2.1. | La digestion. | 33 |
| 2.2.1.1. | Dans l'estomac. | 33 |
| 2.2.1.1.1. | Les pepsines. | 33 |
| 2.2.1.1.2. | L'activité des pepsines. | 33 |
| 2.2.1.1.3. | Les gélatinases. | 33 |
| 2.2.1.2. | Dans l'intestin. | 33 |
| 2.2.1.2.1. | Les endopeptidases. | 34 |
| 2.2.1.2.2. | Les exopeptidases. | 34 |
| 2.2.2. | L'absorption. | 34 |
| 2.2.2.1. | Vers les entérocytes. | 34 |
| 2.2.2.1.1. | Les di et tri peptides. | 34 |
| 2.2.2.1.2. | Les gros peptides. | 34 |
| 2.2.2.2. | Depuis les entérocytes. | 34 |
| 2.2.2.3. | Le côlon et les fèces. | 35 |
| 2.2.2.3.1. | Le côlon. | 35 |
| 2.2.2.3.2. | Les fèces. | 35 |
| 2.3. | Les lipides. | 35 |
| 2.3.1. | La digestion. | 35 |
| 2.3.1.1. | Dans la salive. | 35 |
| 2.3.1.2. | Dans l'estomac. | 35 |
| 2.3.1.3. | Dans le duodénum. | 35 |
| 2.3.1.3.1. | La lipase pancréatique. | 35 |
| 2.3.1.3.2. | La colipase. | 35 |
| 2.3.1.3.3. | La lipase activée par les sels biliaires. | 35 |
| 2.3.1.4. | Dans l'intestin grêle. | 36 |
| 2.3.2. | L'absorption. | 36 |

| | | |
|----------|--|----|
| 2.4. | L'eau et les électrolytes. | 37 |
| 2.4.1. | L'absorption de l'eau du sodium du potassium et du chlorure. | 37 |
| 2.4.1.1. | L'absorption du sodium. | 38 |
| 2.4.1.2. | L'absorption du chlorure. | 38 |
| 2.4.1.3. | L'absorption du potassium. | 38 |

DEUXIEME PARTIE : LES ALLERGIES ET LES INTOLERANCES ALIMENTAIRES 39

CHAPITRE I : Les généralités sur les allergies alimentaire 40

| | | |
|------------|--|----|
| 1.1. | La définition. | 41 |
| 1.1.1. | L'allergie alimentaire « vraie ». | 43 |
| 1.1.2. | Les fausses allergies alimentaires. | 45 |
| 1.1.3. | L'intolérance alimentaire. | 45 |
| 1.1.4. | Les allergies croisées. | 45 |
| 1.1.4.1. | La définition. | 45 |
| 1.1.4.2. | Les différentes allergies croisées. | 46 |
| 1.1.4.2.1. | Les allergies croisées aliments/ pollens. | 46 |
| 1.1.4.2.2. | Les allergies croisées aliments/ latex. | 46 |
| 1.1.4.2.3. | Les allergies croisées entre aliments de la même famille. | 47 |
| 1.2. | Les mécanismes immunologiques de l'allergie alimentaire vraie. | 47 |
| 1.2.1. | Les mécanismes de l'hypersensibilité de type I. | 48 |
| 1.2.1.1. | La sensibilisation. | 49 |
| 1.2.1.2. | La phase de déclenchement. | 49 |
| 1.2.1.3. | L'impact des différentes molécules relarguées. | 50 |
| 1.2.2. | Mécanisme de l'hypersensibilité de type IV. | 52 |
| 1.3. | Les facteurs favorisant l'allergie alimentaire. | 53 |
| 1.3.1. | L'hérédité. | 53 |
| 1.3.2. | « L'hyper-perméabilité » intestinale. | 53 |
| 1.3.3. | L'excès d'hygiène : la théorie hygiéniste. | 53 |
| 1.3.4. | L'environnement fœtal. | 54 |

CHAPITRE II : Les allergènes alimentaires 55

| | | |
|--------|--|----|
| 2.1. | Les trophallergènes : définition. | 56 |
| 2.2. | Les déterminants allergéniques. | 56 |
| 2.3. | Les caractéristiques des trophallergènes. | 56 |
| 2.3.1. | La résistance à la chaleur. | 57 |
| 2.3.2. | La résistance à la protéolyse. | 57 |
| 2.3.3. | La résistance au pH. | 57 |
| 2.4. | La nomenclature des allergènes. | 58 |
| 2.5. | La classification des allergènes. | 58 |
| 2.6. | Les voies d'exposition. | 58 |
| 2.7. | Les allergènes alimentaires : les aliments responsables. | 59 |
| 2.8. | Les principaux allergènes d'origines animales. | 59 |
| 2.8.1. | Le lait de vache. | 59 |
| 2.8.1. | L'œuf. | 61 |
| 2.8.1. | Le poisson. | 61 |
| 2.8.1. | Les crustacés et mollusques. | 62 |
| 2.9. | Les principaux allergènes d'origines végétales. | 63 |
| 2.9.1. | L'arachide. | 63 |
| 2.9.1. | Les noix. | 64 |
| 2.9.1. | Le sésame. | 64 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.9.1 | Le soja. | 65 |
| 2.9.1 | Les céréales. | 65 |
| 2.9.1 | Les fruits et légumes. | 66 |
| 2.10 | Les additifs alimentaires. | 66 |
| 2.11 | Les organismes génétiquement modifiés. | 67 |
| 2.12 | Le problème de l'alimentation moderne. | 67 |
| 2.12.1 | Les modifications des habitudes alimentaires. | 67 |
| 2.12.2 | Les modifications des technologies agro-alimentaires. | 68 |
| 2.12.3 | Les allergènes alimentaires masqués. | 68 |

CHAPITRE III : Les manifestations cliniques des allergies alimentaires _____ **69**

| | | |
|---------|--|----|
| 3.1 | Les manifestations systémiques : anaphylaxie et chocs anaphylactiques. | 70 |
| 3.2 | Les manifestations digestives. | 71 |
| 3.2.1 | Les manifestations oro-pharyngées. | 72 |
| 3.2.1.1 | Le syndrome oral de Lessof. | 72 |
| 3.2.1.2 | L'aphtose buccal. | 73 |
| 3.2.2 | Les manifestations gastro-intestinales. | 73 |
| 3.2.2.1 | Les manifestations aiguës. | 73 |
| 3.2.2.2 | Les manifestations chroniques. | 73 |
| 3.3 | Les manifestations cutané-muqueuses. | 74 |
| 3.3.1 | La dermatite atopique. | 74 |
| 3.3.2 | L'urticaire aiguë | 77 |
| 3.3.3 | L'œdème de Quincke. | 78 |
| 3.4 | Les manifestations respiratoires. | 78 |
| 3.4.1 | L'asthme. | 78 |
| 3.4.2 | La rhinite. | 79 |
| 3.5 | Les manifestations oculaires ou conjonctivite allergique. | 79 |
| 3.6 | Les autres manifestations. | 79 |

CHAPITRE IV : L'épidémiologie des allergies alimentaires _____ **81**

CHAPITRE V : Le diagnostic de l'allergie alimentaire. _____ **84**

| | | |
|---------|--|----|
| 5.1 | L'interrogatoire. | 85 |
| 5.1.1 | Les antécédents familiaux d'atopie. | 85 |
| 5.1.2 | Le délai d'apparition des symptômes. | 86 |
| 5.1.3 | L'association de symptômes. | 86 |
| 5.1.4 | La pollinose préexistante. | 86 |
| 5.1.5 | L'allergie au latex. | 86 |
| 5.1.6 | Les manifestations à l'effort. | 86 |
| 5.1.7 | Les particularités alimentaires. | 86 |
| 5.1.8 | Les dégoûts alimentaires de l'enfant. | 87 |
| 5.1.9 | L'exposition cutanée et respiratoire à des aliments. | 87 |
| 5.1.10 | L'enquête alimentaire. | 87 |
| 5.2 | Les tests allergologiques. | 87 |
| 5.2.1 | Les tests cutanés. | 87 |
| 5.2.2 | Les pricks-test. | 87 |
| 5.2.2.1 | Le principe. | 87 |
| 5.2.2.2 | La technique. | 88 |
| 5.2.2.3 | La lecture et l'interprétation. | 88 |
| 5.2.3 | Les patchs-tests d'atopie. | 88 |
| 5.2.3.1 | Le principe. | 88 |

| | | |
|---------|--|----|
| 5.2.3.2 | La technique. | 89 |
| 5.2.3.3 | La lecture et l'interprétation. | 89 |
| 5.3 | Les tests biologiques de dépistage. | 89 |
| 5.3.1 | Le dosage des IgE sériques totales. | 89 |
| 5.3.2 | Le dosage des IgE sériques spécifiques. | 89 |
| 5.3.3 | Les autres tests biologiques. | 89 |
| 5.4 | Les tests de provocation labiale et orale. | 90 |
| 5.4.1 | Les tests de provocation labiale. | 90 |
| 5.4.2 | Les tests de provocation orale. | 90 |
| 5.4.2.1 | La définition. | 91 |
| 5.4.2.2 | La technique. | 91 |
| 5.4.2.3 | Les résultats. | 92 |
| 5.5 | Les autres tests. | 92 |
| 5.6 | Le régime d'éviction d'épreuve. | 92 |

CHAPITRE V : La prévention et les traitements des allergies alimentaires 93

| | | |
|-----------|---|-----|
| 6.1 | La prévention de l'AA. | 94 |
| 6.1.1 | La prévention primaire. | 94 |
| 6.1.1.1 | L'intervention sur l'alimentation de la mère pendant la grossesse et l'allaitement. | 94 |
| 6.1.1.2 | L'intervention sur l'alimentation du nourrisson | 94 |
| 6.1.1.2.1 | L'allaitement. | 94 |
| 6.1.1.2.2 | La diversification alimentaire. | 95 |
| 6.1.2 | La prévention secondaire : les régimes d'éviction. | 97 |
| 6.2 | Les traitements des réactions allergiques. | 97 |
| 6.2.1 | Le traitement du choc anaphylactique : une urgence médicale. | 97 |
| 6.2.2 | Les autres traitements des épisodes aigus. | 99 |
| 6.2.2.1 | Les bronchodilatateurs. | 99 |
| 6.2.2.2 | Les antihistaminiques H1. | 100 |
| 6.2.2.3 | Les corticoïdes. | 100 |
| 6.2.2.4 | La trousse d'urgence en allergologie. | 100 |
| 6.2.3 | Les autres médicaments utiles. | 101 |
| 6.2.3.1 | Les dermocorticoïdes. | 101 |
| 6.2.3.2 | Le cromoglycate disodique. | 101 |
| 6.3 | Le traitement de fond ou L'immunothérapie. | 102 |
| 6.3.1 | L'immunothérapie par voie injectable | 102 |
| 6.3.2 | L'immunothérapie par voie sublinguale. | 102 |
| 6.3.3 | L'immunothérapie par voie orale. | 103 |
| 6.3.4 | L'immunothérapie par voie épicutanée. | 103 |
| 6.4 | Les nouvelles thérapeutiques. | 104 |
| 6.4.1 | Les anti-IgE. | 104 |
| 6.4.2 | Immunomodulation, rôle des probiotiques et prébiotiques. | 104 |

CHAPITRE VII : Les intolérances alimentaires 105

| | | |
|-------|---------------------------|-----|
| 7.1 | La définition. | 106 |
| 7.2 | Les chiffres. | 107 |
| 7.3 | L'intolérance au gluten. | 108 |
| 7.3.1 | Les causes. | 108 |
| 7.3.2 | La physiopathologie. | 109 |
| 7.3.3 | Les conséquences. | 109 |
| 7.3.4 | Les traitements. | 110 |
| 7.4 | L'intolérance au lactose. | 110 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 7.4.1 | Les chiffres. | 110 |
| 7.4.2 | Les causes et la physiopathologie. | 111 |
| 7.4.3 | Les conséquences. | 112 |
| 7.4.4 | Les traitements. | 113 |
| 7.5 | L'intolérance au glucose et au galactose. | 113 |
| 7.5.1 | Les causes et la physiopathologie. | 113 |
| 7.5.2 | La prévalence. | 114 |
| 7.5.3 | Les traitements | 114 |
| 7.6 | L'intolérance au fructose. | 114 |
| 7.6.1 | Les chiffres. | 114 |
| 7.6.2 | Les causes et la physiopathologie. | 114 |
| 7.6.3 | Le traitement | 115 |

TROISIEME PARTIE : LES PROBIOTIQUES DANS LA LITTERATURE _____ 116

| | | |
|-----------|--|------------|
| 1. | Les définitions et le résumé des connaissances actuelles. | 117 |
| 1.1. | Les définitions. | 117 |
| 1.1.1. | La Micronutrition. | 117 |
| 1.1.2. | Les probiotiques. | 118 |
| 1.1.3. | Les prébiotiques. | 118 |
| 1.1.4. | Les symbiotiques. | 118 |
| 1.1.5. | Les micro-organismes tués | 119 |
| 1.2. | Le résumé des connaissances actuelles. | 119 |
| 1.2.1. | La flore microbienne intestinal. | 119 |
| 1.2.2. | L'histoire des probiotiques. | 120 |
| 1.2.3. | La classification des probiotiques. | 120 |
| 1.2.4. | La nomenclature des probiotiques | 121 |
| 1.2.5. | Intérêt des produits contenant des micro-organismes vivants par rapport aux produits contenant des micro-organismes tués. | 122 |
| 1.2.6. | La survie des probiotiques alimentaires en transit dans le tube digestif humain. | 122 |
| 1.2.6.1. | La résistance des probiotiques aux sécrétions gastriques et bilio-pancréatiques. | 122 |
| 1.2.6.2. | La quantité de probiotiques à ingérer. | 123 |
| 1.2.6.3. | La durée de survie des probiotiques dans le tube digestif. | 123 |
| 1.2.7. | Le concept d'adhésion des probiotiques aux cellules intestinales. | 123 |
| 1.2.8. | Le concept de colonisation de l'intestin par les probiotiques. | 124 |
| 2. | Les recommandations des experts FAO/OMS concernant les probiotiques. | 124 |
| 2.1. | La sélection des souches | 124 |
| 2.2. | L'évaluation du risque sanitaire. | 125 |
| 2.3. | L'étiquetage. | 125 |
| 2.4. | Les allégations santé. | 126 |
| 3. | Les mécanismes d'action des probiotiques et des prébiotiques. | 126 |
| 3.1. | Les effets des probiotiques sur la flore intestinale. (Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, 2005) | 128 |
| 3.1.1. | L'effet barrière. | 128 |
| 3.1.1.1. | L'exclusion des pathogènes intestinaux par compétition pour les récepteurs. | 128 |
| 3.1.1.2. | La diminution de l'hyperperméabilité intestinale et de la translocation bactérienne. | 129 |
| 3.1.2. | L'effet anti-apoptotique. | 129 |
| 3.2. | Les activités antibactériennes . | 130 |
| 3.3. | Les activités antitoxiques. | 130 |
| 3.4. | Les effets des probiotiques sur la digestion.) | 130 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 3.4.1. | L'amélioration de la digestion et de l'assimilation. | 130 |
| 3.4.1.1. | La digestion du lactose. | 130 |
| 3.4.1.2. | La digestion de saccharose. | 131 |
| 3.4.1.3. | L'absorption du lactose. | 131 |
| 3.4.1.4. | L'absorption hydro-minérale. | 131 |
| 3.4.1.4.1. | L'eau et le sodium. | 131 |
| 3.4.1.4.2. | Les minéraux. | 132 |
| 3.4.1.5. | L'absorption des protéines et de l'azote. | 132 |
| 3.5. | Les effets des probiotiques et des prébiotiques sur la motricité et le transit intestinal.) | 132 |
| 3.6. | Les effets des probiotiques sur le SI (Système Immunitaire). | 132 |
| 3.6.1. | Les effets des probiotiques sur l'immunité innée. | 133 |
| 3.6.2. | Les effets des probiotiques sur l'immunité adaptative. | 134 |
| 3.6.3. | Les mécanismes d'actions des probiotiques sur le SI. | 135 |
| 3.7. | Les effets indésirables et les contre-indications. | 137 |
| 3.7.1. | Les effets indésirables. | 137 |
| 3.7.1.1. | Le risque d'infection | 137 |
| 3.7.1.2. | Le risque d'effets indésirables métaboliques | 138 |
| 3.7.1.3. | Le risque d'effets indésirables immunologiques | 138 |
| 3.7.2. | Les contre-indications | 138 |
| 4. | L'intérêt des probiotiques dans les traitements des IA et AA. | 138 |
| 4.4. | Des probiotiques pour prévenir les allergies alimentaires. | 139 |
| 4.5. | Des probiotiques dans la prise en charges de certains signes cliniques de l'allergie alimentaire. | 139 |
| 4.5.1. | La dermatite atopique. | 139 |
| 4.5.2. | La rhinite allergique. | 140 |
| 4.6. | Des probiotiques dans la prise en charge des intolérances alimentaires. | 140 |
| 4.6.1. | Des probiotiques dans l'intolérance au lactose (Rouen, Les Probiotiques, 2008). | 140 |
| 4.6.2. | Des probiotiques dans l'intolérance au gluten. | 141 |
| 4.6.3. | Des probiotiques dans l'intolérance au glucose et au galactose. | 141 |
| 4.6.4. | Des probiotiques dans l'intolérance au fructose. | 142 |

**QUATRIEME PARTIE : LES PROBIOTIQUES EN PRATIQUE A L'OFFICINE : CONSEILS
D'UTILISATION DES PROBIOTIQUES FACE A UNE INTOLERANCE OU UNE ALLERGIE
ALIMENTAIRES.**

143

| | | |
|-----------|--|------------|
| 1. | Les spécialités à base de probiotiques et prébiotiques. | 144 |
| 1.1 | Les laboratoires PILEJE®. | 144 |
| 1.1.1. | LACTIBIANE Référence® | 144 |
| 1.1.1.1. | La composition et la présentation | 144 |
| 1.1.1.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 145 |
| 1.1.2. | LACTIBIANE Tolérance® | 145 |
| 1.1.2.1. | La composition et la présentation. | 146 |
| 1.1.2.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 146 |
| 1.1.3. | LACTIBIANE Enfant®. | 146 |
| 1.1.3.1. | La composition et la présentation. | 147 |
| 1.1.3.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 147 |
| 1.1.4. | LACTIBIANE Défenses® | 147 |
| 1.1.4.1. | La composition et la présentation. | 147 |
| 1.1.4.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 148 |
| 1.1.5. | LACTIBIANE H-Py® | 148 |
| 1.1.5.1. | La composition et la présentation. | 148 |

188

| | | |
|----------|--|-----|
| 1.1.5.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 148 |
| 1.1.6. | LACTIBIANE Iki® | 149 |
| 1.1.6.1. | La composition et la présentation. | 149 |
| 1.1.6.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 149 |
| 1.1.7. | LACTIBIANE ALR® | 150 |
| 1.1.7.1. | La composition et la présentation | 150 |
| 1.1.7.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 150 |
| 1.1.8. | BIOFILM® | 151 |
| 1.1.8.1. | La composition et la présentation | 151 |
| 1.1.8.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 151 |
| 1.1.9. | PERMEALINE Intégral® | 152 |
| 1.1.9.1. | La composition et la présentation | 152 |
| 1.1.9.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 152 |
| 1.2. | Les laboratoires NUTERGIA® | 152 |
| 1.2.1. | ERGYPHILUS® Plus | 153 |
| 1.2.1.1. | La composition et la présentation. | 153 |
| 1.2.1.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 153 |
| 1.2.2. | ERGYPHILUS® Confort | 154 |
| 1.2.2.1. | La composition et la présentation. | 154 |
| 1.2.2.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 154 |
| 1.2.3. | ERGYPHILUS® Enfants | 155 |
| 1.2.3.1. | La composition et la présentation. | 155 |
| 1.2.3.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 155 |
| 1.3. | Les laboratoires URGO®. | 155 |
| 1.3.1. | IMMUNOSTIM® | 156 |
| 1.3.1.1. | La composition et la présentation. | 156 |
| 1.3.1.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 156 |
| 1.3.2. | IMMUNOSTIM LEVURE+® | 157 |
| 1.3.2.1. | La composition et la présentation | 157 |
| 1.3.2.2. | L'intérêt thérapeutique et la posologie. | 157 |
| 1.3.3. | ALVITYL Digest® | 158 |
| 1.3.3.1. | La composition et la présentation | 158 |
| 1.3.3.2. | L'intérêt et la posologie. | 158 |
| 1.4. | Les laboratoires Bion filiale du groupe MERCK® | 159 |
| 1.4.1. | BION® Transit | 159 |
| 1.4.1.1. | La composition et la présentation. | 159 |
| 1.4.1.2. | L'intérêt et la posologie. | 159 |
| 1.4.2. | BION Restore®. | 160 |
| 1.4.2.1. | La composition et la posologie. | 160 |
| 1.4.2.2. | L'intérêt et la présentation. | 160 |
| 1.4.3. | BION Allesensa®. | 161 |
| 1.4.3.1. | La composition et la présentation. | 161 |
| 1.4.3.2. | L'intérêt et la posologie. | 161 |
| 1.5. | Les laboratoires ARKOPHARMA®. | 161 |
| 1.5.1. | ARKOLEVURE® | 162 |
| 1.5.1.1. | La composition et la présentation | 162 |
| 1.5.1.2. | L'intérêt et la posologie. | 162 |
| 1.5.2. | SUPRAFLOR® | 163 |
| 1.5.2.1. | La composition et la présentation | 163 |
| 1.5.2.2. | L'intérêt et la posologie | 163 |

| | | |
|---------------------------|---|------------|
| 1.5.3. | Les autres produits de la gamme ARKOPHARMA® | 164 |
| 1.6. | Les Laboratoires BIOETHIC® avec BIOGAIA® | 165 |
| 1.6.1. | La composition et la présentation | 165 |
| 1.6.2. | L'intérêt et la posologie | 165 |
| 1.7. | Les laboratoires BAUSCH + LOMB® avec BLOXAIR® | 166 |
| 1.7.1. | La composition et la présentation | 166 |
| 1.7.2. | L'intérêt et la posologie | 166 |
| 2. | Un rappel sur les modalités de prise et la conservation. | 167 |
| 3. | Les cas de comptoir. | 167 |
| 3.1. | Allergie aux protéines de lait de vache. | 167 |
| 3.2. | Intolérance au gluten. | 169 |
| 3.2.1. | Rappel de la pathologie. | 169 |
| 3.2.2. | Le conseil. | 170 |
| 3.3. | Intolérance au lactose. | 173 |
| 3.3.1. | Rappel de la pathologie. | 173 |
| 3.3.2. | Le conseil. | 174 |
| 3.4. | Allergie aux noix et fruits à coque. | 177 |
| CONCLUSION | | 179 |
| ANNEXE | | 180 |
| SOMMAIRE | | 182 |
| BIBLIOGRAPHIE | | 191 |
| TABLE DES FIGURES | | 198 |
| TABLE DES TABLEAUX | | 201 |

BIBLIOGRAPHIE

AMFE. (2013). *association maladies foie enfants*. Récupéré sur <http://www.maladie-de-foie-enfant.org/les-maladies/description-du-foie/>

André, C. (1994). L'allergie alimentaire, de la clinique aux recommandations. *Dossier scientifique de l'IFN (Institut Français pour la nutrition)*, 3-7.

APM, I. (2006, mars 1). ALLERGIE PEDIATRIE COMPLEMENT ALIMENTAIRE NUTRITION. *Allergy*, pp. 507-08.

Arkopharma. (s.d.). *Arkopharma*. Récupéré sur <http://www.arkopharma.fr/produits/complements-alimentaires/arkolevure.html>

Auger, H. (2005). *Probiotiques et aliments fonctionnels: intérêt en prévention nutritionnelle*. Nantes.

Ballard S.C., H. J. (1995). régulation of tight junction permeability during nutrient absorption across the intestinal epithelium. *nutrition*.

BAUSCH+LOMB. (s.d.). *Bloxair*. Récupéré sur http://www.bausch.fr/OTC/site/Produits/Gastro-enterologie/GASTRO-ENTEROLOGIE-Fiches-produits-et-mentions-legales/BLOXAIR-Dispositif-Medical_828_1123.html

Bengmark, S. (1998). Ecologica control of the gastrointestinal tract: the role of probiotic. 2-7.

Bernier, L. (2010). *Les probiotiques en 2010: une revue de la littérature scientifique*. Angers: Thèse de Pharmacie.

Bidat, E. (2009). Bilan allergologique d'allergie alimentaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(1), pp. 65–72.

Biogaia. (s.d.). *Biogaia*. Récupéré sur <http://www.biogaia.com/>

Bion. (s.d.). *Bion*. Récupéré sur <http://www.bion.fr/>

Bjarnason, I., Macpherson, A., & Hollander, D. (1995). *Intestinal permeability: an overview*. Gastroentérol.

Cerf M. (1991). diarrhées aiguës bactériennes. Aspects physiopathologiques. paris: 69.

CICBAA. (2009, Juin). *Banque de données*. Récupéré sur [CICBAA: http://www.cicbaa.com/pages_fr/donnees/frequence.html](http://www.cicbaa.com/pages_fr/donnees/frequence.html)

Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. (2001). Préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines de Soja.

D.A. Moneret-vautrin, G. M. (2006). *Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Paris: Masson.

D'Arienzo, R. e. (2008). *Adjuvant effect of Lactobacillus casei in a mouse model of gluten sensitivity*. Clinical and Experimental Immunology.

Desprez, V. (2007). *Prise en charge nutritionnelle de l'intolérance au lactose du nourrisson à l'officine*.

Dubuisson, C., La Vieille, S., Ambroise, M. (2002, Janvier). Allergies alimentaires: Etat des lieux et propositions d'orientations.

Dubuisson, C., La Vieille, S., & martin, A. (2011, 11 21). *Allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations*. Récupéré sur AFSSA: <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-AllergiesAlimentaires.pdf>

Ducluzeau R. (1993). *quoi de neuf dans l'écosystème bactérien du tube digestif?* 371-382: euromedecine 93.

Dutau, G. (2001). *Allergoguide : du symptôme au traitement*.

Dutau, G. (2006). *Allergologie*. Issy Les Moulineaux: Masson.

Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. (2005, février). Récupéré sur ANSES: <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>

Fairclough, P. (1980). Comparisons of absorption of two protein hydrolysates and their effects on water and electrolyte movements in the human jejunum. . *Gut*, 829-834.

Floc M.H., M. K. (198). Probiotics and dietary fiber. *the clinical coming of age of intestinal microecology*, 99-100.

Fuller, R. (1989). *Probiotics in man and animals*. J Appl Bacteriol.

Ganong, W. (2005). *Physiologie médicale*. les presses de l'université Laval.

Ganz T. (2000). *paneth cells. guardians of the gut cell hatchery*. nature Immunol.

Gaussorgues, R., Kerdranvat, H. (s.d.). Contribution de la biologie dans l'aide au diagnostic en allergologie. *Revue Française d'Allergologie*, 50, pp. S55–S63.

Gressler, B. (2009, Mars 1). *Dermatite atopique*. Récupéré sur Docvadis: http://www.docvadis.fr/bertrand-gressler/page/mon_guide_medical/la_maladie/eczema_atopique2.html

Gum J.R., B. J. (190). Molecular cloning of human intestinal mucine cDNAs. *biologic chemistry*, 264.

Haffen K., K. M.-a. (1990). *Mécanisme du renouvellement et de la différenciation cellulaires de l'intestin.*

HAS. (2002, Octobre 16). *Solutés de réhydratation orale (SRO) dans la diarrhée aiguë du nourrisson et du petit enfant.* Récupéré sur Haute Autorité de Santé: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020117.pdf>

Heyman, M. (2007). Effets des probiotiques sur le système immunitaire: mécanismes d'action potentiels. *Les cahiers de la nutrition et de la diététique*, pp. 69-75.

Institut Européen de Diététique et de Micronutrition. (2010, 10). Récupéré sur IEDM: <http://www.iedm.asso.fr/Qu-est-ce-que-la-Micronutrition#nb3>

Johansson, S. (2004). Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue) : Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 44(2), 218–230.

Kanny, G. (2007). Allergie alimentaire. *La revue du praticien*, 57(12), 1331-1338.

Kanny, G., Moneret-Vautrin, D.-A., Flabbee, J. (2001). Population study of food allergy in France. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(1), pp. 133–140.

Kokkonen, J., & Tikkanen, S. (2001). Residual intestinal diseases after milk allergy in infancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 156-161.

Labayle, D. (2000). *hepato-gastro 4eme edition.* groupe liaison.

Latour, I. (2012). les intolérances alimentaires. *Le Moniteur des Pharmacie.*

Le tube digestif. (s.d.). Récupéré sur <http://www.er.uqam.ca/nobel/m237510/letube.html>

Lilly, D., & Stillwell, R. (1965). *Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms.* Science.

Luquet, F., & Corrieu, G. (2005). *Probiotiques et alicaments.* Paris: Tec & Doc Lavoisier.

Martin Catala, J.-M. A. (2007, novembre). *Histologie : organes, systèmes et appareils.* Consulté le juillet 2013, sur université Pierre & Marie CURIE: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/index.html>

MemoBio. (s.d.). *ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).* Récupéré sur MemoBio: http://www.memobio.fr/html/immu/im_au_eli.html

Minaire Y., F. J. (1990). *Digestion et absorption dans l'intestin grêle.*

MOLKHOUE, P. (2002). Allergies alimentaires chez l'enfant. *In AKOS Traité de Médecine.*

Moneret-Vautrin, D. (2001). *Epidémiologie de l'allergie alimentaire et prévalence relative des trophallergènes en France*. Paris.

Moneret-Vautrin, D. (2003). Le risque allergique des aliments transgéniques : stratégies de prévention. *Bull Acad Nat Med*.

Moneret-Vautrin, D., Kanny, G., & Morisset, M. (2006). *Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Masson.

Moneret-Vautrin, D., Rance, F., & Kanny, G. (1998). Food allergy to peanuts in France- evaluation of 142 observations. *Clinical and Experimental Allergy*, 1113-1119.

Moneret-vautrin, D.-A. (2008). Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 48(3), pp. 171–178.

Moneret-Vautrin, D.-A. (2011). Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques. *Revue Française d'Allergologie*, 286–294.

Morisset, M. (2010). Induction de tolérance au lait de vache. *Revue Française d'Allergologie*, 563–567.

Morisset, M. (2011). Immunothérapie orale et allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie*, 295-300.

Mouton, G. (2007). *Ecosystème intestinal et santé optimale*. Embourg: Résurgence.

Nancey, S., Moussata, D., Roman, S., & al, e. (2005). L'allergie alimentaire et digestive chez l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 29(3), pp. 255–265.

Ninane, V., Mukandayambaje, R., & Berben, G. (2009). Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir: le point sur la situation en Belgique et sur les avancés scientifiques en matière d'évaluation des effets de santé du kéfi. *Biotechnol Agron Soc Environ*, pp. 459-466.

Nutergia. (s.d.). *Nutergia*. Récupéré sur <http://www.nutergia.fr/?menu=2&sMenu=0&action=4&produit=71>

Otroka, I. (s.d.). *Langue géographique*. Récupéré sur vitaba: <http://nt.vitaba.com/langue-geographique-7>

Owen, R.-L. (1994). M cells. Entryways of opportunity for enteropathogens. *J. Exp. Med.*, 7-9.

Paquel, J.-B. (2008). *Le lait, cet aliment réservé aux mutants*. BE Danemark.

PILEJE®. (2013). *La Micronutrition*. Récupéré sur PILEJE.

PNNS. (s.d.). *Allergies alimentaires : connaissances, cliniques et prévention*. Récupéré sur santé.gouv: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/actions42_allergies.pdf

Porchet, N. (1991). *Les mucines humaines : pourquoi une telle hétérogénéité peptidique?* 1024-1030.

Rancé, F. (2006). Les régimes d'éviction : pour qui, comment ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 221–226.

Rancé, F. (2004). *Les allergies alimentaires*. Paris: Expansion Scientifique Française.

Rancé, F. (1998). Allergie à l'arachide chez l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture vol. 11, n° 5*, 276–281.

Rancé, F. (2005). *Allergie pédiatrique*. Paris: Jphn Libbey Eurotext.

Rancé, F. (2010). Comment se passer du test de provocation par voie orale en cas d'allergie alimentaire ? *Revue Française d'Allergologie*, 220-225.

Rancé, F. (2010). Existe-t-il de nouvelles prises en charge pour les allergiques à l'arachide ? *Revue Française d'Allergologie*, 417–418.

Rancé, F. Bidat, E. (2000). *Allergie alimentaire chez l'enfant*. Médecine et Hygiène.

Rancé, F. Bidat, E. (2001). *Allergie alimentaire chez l'enfant*. Medecine&hygiène.

Rancé, F., Deschildre, A. (2008). Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 48, n° 2, 73–90.

Règlement (CE) n° 432-2012 de la commission du Parlement européen du 16 mai 2012. (s.d.). Récupéré sur <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:FR:PDF>

Roberfroid M. (s.d.). *Dossier : Prébiotiques, probiotiques, synbiotiques et inflammation intestinale*. Récupéré sur Institut Danone: <http://www.institutdanone.org/objectif-nutrition/prebiotiques-probiotiques-synbiotiques-et-inflammation-intestinale/dossier-prebiotiques-probiotiques-synbiotiques-et-inflammation-intestinale/>

Robert, L. (2006). *Résumé de l'anatomie de la sphère ORL- Les glandes salivaires* . Récupéré sur <http://www.aktl.org/resume-de-lanatomie-de-la-sphere-oral-les-glandes-salivaires-les-ganglions-lymphatiques-de-la-tete-et-du-cou-421>

Rouen, u. d. (2008). *Les Probiotiques*. Récupéré sur <http://www.univ-rouen.fr/ABISS/L3CAB/probiotique2/site.html>

Rouen, u. d. (s.d.). *Les probiotiques : Intolérance au lactose*. Récupéré sur <http://www.univ-rouen.fr/ABISS/L3CAB/probiotique2/site.html>

- Sands B.-E. (1996). The trefoil peptide family.
- Santos C., (2008). Les régimes d'éviction : indications et modalités. *Archives de Pédiatrie*, 878-879.
- Santos, C., Deschildre, A., Paty, E. (2006). Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 659–669.
- Sarker S. (1992). non immunological defence mechanisms of the gut. *gut*, 987-993.
- Savino, F. (2007). *Lactobacillus reuteri versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study*. *pediatrics*.
- Scheinmann, P., De Blic, J. (2007). *Allergologie pédiatrique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences.
- Schwartz, R. (1992). Allergy, intolerance, and over adverse reactions to foods. *Pediatric Annals*, 654-674.
- Seignalet J., J. H. (2004). *l'alimentation ou la troisième médecine*. ecologie humaine.
- Société Canadienne du cancer*. (2013). Récupéré sur Anatomie et physiologie: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/anatomy-and-physiology/?region=ns&p=1>
- T., B. (2007). Le choc anaphylactique chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, 1347–1352.
- Theriaque. (s.d.). *Theriaque*. Récupéré sur <http://www.theriaque.org>
- Tordjman, C. (2006). *Neutropénie chronique et maladie coeliaque de l'adulte*.
- UMVF, (. M. (2011, 03 1). *Item 114 : Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : urticaire*. Récupéré sur Campus dermatologique: http://umvf.univ-nantes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_15/site/html/1.html
- Urgo Santé. (s.d.). *immunostim*. Récupéré sur <http://www.urgo-soins-et-sante.fr/91-immunostim>
- Weber, A-L. (2012). *la maladie coeliaque :« guide » de conseils pour le pharmacien*. Nance: université de lorraine.
- WGO. (2008). *Probiotiques et Prébiotiques*.
- Witt-Deguillaume, C. (2008, Mars 22). Le mécanisme de l'allergie alimentaire vraie. *Le moniteur des pharmacies*, 2(2722), p. 4.

TABLE DES FIGURES

| | |
|---|-----|
| Figure 1: Cavité buccale | 6 |
| Figure 2: Les îlots de Langerhan | 8 |
| Figure 3: Le foie..... | 10 |
| Figure 4: L'intestin grêle..... | 11 |
| Figure 5: La structure de la paroi de l'intestin grêle | 13 |
| Figure 6: La structure d'une villosité..... | 13 |
| Figure 7: Les jonctions..... | 15 |
| Figure 8: La structure d'une IgA..... | 20 |
| Figure 9: La structure d'une cellule M | 21 |
| Figure 10: Le gros intestin | 24 |
| Figure 11: Une molécule de glucose..... | 28 |
| Figure 12: Le glycogène..... | 28 |
| Figure 13: L'amylopectine..... | 29 |
| Figure 14: Le lactose..... | 29 |
| Figure 15: Le sucrose..... | 30 |
| Figure 16: Le fructose..... | 30 |
| Figure 17: Le glucose..... | 31 |
| Figure 18: L'absorption des graisses dans les cellules de la muqueuse intestinale..... | 37 |
| Figure 19: Classification des hypersensibilités alimentaires selon l'EAACI | 42 |
| Figure 20: Résumé des réactions alimentaires anormales, immunologique ou non | 42 |
| Figure 21: L'hypersensibilité..... | 48 |
| Figure 22: Phase tardive et phase précoce de la réaction allergique de type I..... | 51 |
| Figure 23: Mécanisme de l'allergie IgE-dépendante..... | 52 |
| Figure 24: Fréquence relative de 7 tableaux cliniques dans l'ensemble des formes cliniques selon l'âge..... | 70 |
| Figure 25: La langue géographique | 73 |
| Figure 26: Eczéma au niveau de plis | 75 |
| Figure 27: DA chez le nourrisson..... | 75 |
| Figure 28: Sévérité de la DA évaluée par l'indice du SCORAD..... | 76 |
| Figure 29: Urticaire aiguë..... | 77 |
| Figure 30: Angio-œdème..... | 78 |
| Figure 31: Incidence de l'allergie alimentaire selon le sexe et l'âge : 1487 cas | 82 |
| Figure 32: Cas d'anaphylaxie sévère déclarés au Réseau allergovigilance de 2002 à 2007. | 83 |
| Figure 33: Arbre de décision du diagnostic d'une allergie alimentaire | 85 |
| Figure 34: Mode d'emploi du stylo Anapen..... | 99 |
| Figure 35: Les allergies..... | 107 |
| Figure 36: Pourcentage 1 | 108 |
| Figure 37: Pourcentage 2 | 108 |
| Figure 38: La répartition des intolérances au lactose dans le monde | 111 |
| Figure 39: L'hydrolyse du lactose..... | 112 |
| Figure 40 : Le fructane..... | 115 |
| Figure 41: Les mécanismes d'action des prébiotiques et des probiotiques | 127 |
| Figure 43: Activation de l'immunité innée par les probiotiques | 134 |
| Figure 44: Mécanismes potentiellement responsables de l'effet des probiotiques sur l'immunité | 135 |
| Figure 42: Mécanismes des interactions probiotiques/hôte..... | 137 |
| Figure 46: LACTIBIANE Référence®..... | 144 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Figure 47: LACTIBIANE Tolérance®..... | 145 |
| Figure 48: LACTIBIANE Enfant®..... | 146 |
| Figure 49: LACTIBIANE Défenses..... | 147 |
| Figure 50: LACTIBIANE H-Py..... | 148 |
| Figure 51: LACTIBIANE Iki®..... | 149 |
| Figure 52: LACTIBIANE ALR®..... | 150 |
| Figure 53: BIOFILM®..... | 151 |
| Figure 54: PERMEALINE Integral®..... | 152 |
| Figure 55: ERGYPHILUS Plus®..... | 153 |
| Figure 56: ERGYPHILUS Confort®..... | 154 |
| Figure 57: ERGYPHILUS Enfants®..... | 155 |
| Figure 58: IMMUNOSTIM®..... | 156 |
| Figure 59: IMMUNOSTIM LEVURE®..... | 157 |
| Figure 60: ALVITYL Digest®..... | 158 |
| Figure 61: BION Transit®..... | 159 |
| Figure 62: BION Restore®..... | 160 |
| Figure 63: BION Allesensa®..... | 161 |
| Figure 64: ARKOLEVURE®..... | 162 |
| Figure 65: SUPRAFLOR®..... | 163 |
| Figure 66: ARKO Enzym®..... | 164 |
| Figure 67: BIOGAIA®..... | 165 |
| Figure 68: BLOXAIR®..... | 166 |
| Figure 68: ERGYPHILUS Plus®..... | 170 |
| Figure 69: ARKOLEVURE®..... | 171 |
| Figure 70: LACTIBIANE Référence®..... | 171 |
| Figure 71: LACTIBIANE Tolérance®..... | 172 |
| Figure 72: PERMEALINE Integral®..... | 173 |
| Figure 73: LACTIBIANE Référence®..... | 174 |
| Figure 74: LACTIBIANE Enfant®..... | 175 |
| Figure 75: LACTIBIANE Tolérance®..... | 175 |
| Figure 76: ERGYPHILUS Plus®..... | 176 |
| Figure 77: SUPRAFLOR®..... | 176 |
| Figure 78 : LACTOSE DIGEST®..... | 177 |

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau 1: Classification de Gell et Coombs..... | 44 |
| Tableau 2: Les principales réactions croisées rencontrées..... | 47 |
| Tableau 3: Clinique du syndrome oral de Lessof | 72 |
| Tableau 4: Les principales manifestations cliniques de l'AA | 80 |
| Tableau 5: Laits hypoallergéniques, pré- et probiotiques | 95 |
| Tableau 6: Diversification alimentaire du nourrisson. | 96 |
| Tableau 7: Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques | 121 |
| Tableau 9: Les probiotiques dans LACTIBIANE Référence®. | 145 |
| Tableau 10: Les probiotiques dans LACTIBIANE Tolérance® | 146 |
| Tableau 11: La composition du LACTIBIANE Enfant®..... | 147 |

N° d'identification :

TITRE

LES ALLERGIES ET INTOLERANCES ALIMENTAIRES. EXISTE-T-IL UN INTERÊT DES PROBIOTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ?

Thèse soutenue le 30 Octobre 2013

Par Lucie LIGNON et Pierre CHINY

RESUME :

Depuis une dizaine d'années, l'allergie alimentaire est devenue un véritable problème de santé publique en particulier dans les pays industrialisés. Le développement du commerce international a entraîné l'apparition de nouveaux allergènes et l'émergence de nouvelles habitudes alimentaires. Cette dernière peut être définie comme une réaction d'hypersensibilité à un aliment selon un mécanisme immunologique. L'intolérance alimentaire est à dissocier de l'allergie alimentaire car elle ne répond pas à un mécanisme immunologique. Toutes deux semblent dépendre d'un déséquilibre du microbiote intestinal. Il est donc légitime de se demander si l'administration de pré- et probiotiques peut être un moyen de prévention et/ou de traitement de ces pathologies. Les spécialités à base de pré- et pro-biotiques sont en plein essor dans les pharmacies. Leur composition prétend répondre aux symptômes provoqués par les allergies et les intolérances alimentaires. Quand est-il réellement ? L'utilisation de ces souches est-elle justifiée ? A travers cette thèse nous allons analyser différentes études afin de définir la notion de probiotiques et des prébiotiques et de vérifier l'intérêt de ces derniers dans le traitement préventif et curatif des allergies et intolérances alimentaires. Cela en vue de proposer des pistes de réflexion pour une meilleure prescription et un conseil personnalisé.

MOTS CLES : Allergie alimentaire, intolérance alimentaire, probiotiques, prébiotiques, prise en charge thérapeutique, allégation santé.

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|----------------------------------|-----------------------------------|---|
| <u>Professeur Pierre LABRUDE</u> | <u>Laboratoire de Physiologie</u> | Expérimentale <input type="checkbox"/> |
| | | Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | Thème <input type="checkbox"/> |

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
 4 – Alimentation – Nutrition
 6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : MERCREDI 30 OCTOBRE 2013 A 14H

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : LIGNON LUCIE & CHINY PIERRE

Sujet : LES ALLERGIES ET INTOLERANCES
ALIMENTAIRES. EXISTE-T-IL UN INTERÊT DES
PROBIOTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE ?

Jury :

Président : M.LABRUDE, Professeur
Directeur : M.LABRUDE, Professeur
Juges : Mme LEROY , Docteur en Pharmacie
Mme NOELLE, Docteur en Pharmacie
Mme BOUCHE-ANTUNES. Docteur en Médecine

Vu,

Nancy, le 25 SEPTEMBRE 2013



Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Vu et approuvé,

Nancy, le 1. 10. 13

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 10. 10. 2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :

6650