



**HAL**  
open science

# Allergie à l'arachide : de la nutrition vers l'immunothérapie

Anaïs Chrétien

► **To cite this version:**

Anaïs Chrétien. Allergie à l'arachide : de la nutrition vers l'immunothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297922

**HAL Id: hal-03297922**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297922>**

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



## 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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2019**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

le 27 juin 2019 sur un sujet dédié à :

**Allergie à l'arachide : de la nutrition vers  
l'immunothérapie**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Anaïs CHRETIEN

née le 28 janvier 1993

**Membres du Jury**

Président :	M. GIBAUD Stéphane	Maitre de conférences, praticien hospitalier
Directeur :	M. VARBANOV Mihayl	Maitre de conférences, responsable ERASMUS
Juges :	M. THOMAS Grégory	Pharmacien d'officine
	Mme. LAURENT Patricia	Médecin généraliste

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2018-2019**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Innovation pédagogique**

Alexandrine LAMBERT

**Référente ADE**

Virginie PICHON

**Référent dotation sur projet (DSP)**

Dominique DECOLIN

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

**Filière Industrie**

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

Xavier BELLANGER

**Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

Luc FERRARI

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

François DUPUIS

**ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie

Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

#### **PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

#### **\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en 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.

**D'**e 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 mon directeur de thèse,  
Monsieur Mihayl VARBANOV, maitre de conférences, responsable ERASMUS  
Je vous remercie pour vos conseils avisés et le temps que vous avez consacré à l'élaboration et la correction de ce travail.

A mon président du jury,  
Monsieur Stéphane GIBAUD, maitre de conférences en pharmacie clinique,  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse,  
Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

A mes juges,  
Monsieur Grégory THOMAS, docteur en pharmacie,  
Pour me faire le plaisir de participer à ce jury de thèse.

Madame Patricia LAURENT, médecin généraliste,  
Merci pour votre présence au sein de ce jury, et du temps que vous avez gentiment accepté de m'accorder.

A mes parents,  
Pour m'avoir toujours soutenue. Merci pour tout ce que vous m'apportez tous les jours, pour l'éducation et l'amour que vous m'avez apportés.  
Papa, pour tout ce qu'on a traversé ensemble, nous sommes soudés et je suis heureuse de pouvoir toujours compter sur toi  
Maman, pour tous ces moments partagés ensemble, je sais également que je peux toujours compter sur toi.

A ma sœur,  
Pour tous les « laisse la petite » que tu as supportés, tout ce qu'on a partagé toutes ces années, et le petit Doudou que tu nous as apporté, je te remercie

A mes grands parents,  
Papy Bernard, je me souviens de tous ces moments quand avec mamie vous vous occupiez de moi à la sortie de l'école. Je te remercie, et je pense fort à mamie Rolande.  
Mamie Cécile, j'ai gardé chacune de tes cartes d'anniversaire, merci pour ces vacances à Lucey, la soupe aux vermicelles et tous les moments partagés. Je te remercie, et je pense fort à papy Robert.  
J'espère que vous serez fiers de moi.

A Norman,  
Mon tout's, mon chéri, pour ton soutien durant ces années d'étude et au quotidien, ta folie et ton amour, je suis très heureuse de partager ta vie chaque jour.

A Marion,  
Mon amie d'enfance, pour nos années de lycée où l'on a tellement partagé, l'écoute, le soutien. Ton amitié m'est précieuse et je n'oublierai jamais tous nos bons moments partagés. Je serai toujours là pour toi.

A mes amis rencontrés à la fac,  
Mylène, ma mymouch grâce à qui la P1 a été plus supportable, la preuve on en a même fait une deuxième !  
Marine ma binôme de choc, Flo et Audrey, les rescapés de la filière off.  
Chrystel, Gwen, Alexis qui sont devenus mes amis par extension,  
Merci à tous pour les bons moments que l'on a passé, les soirées mémorables.

A toute l'équipe de la pharmacie des Arcades,  
Laurie ma voisine préférée la pro de la para, Greg qui nous a si souvent attaquées à coup d'élastique, Sandrine la maman de l'équipe toujours de bon conseil, les 2 Isabelle et les autres,  
Ma première expérience professionnelle... Je vous remercie pour votre patience, pour les goûters tous ensemble et pour nos moments de rigolade.

A toute l'équipe de la pharmacie des Bijoux,  
Monsieur Thibaut MENETRE, pour avoir accepté de me recevoir pour mon stage de 6<sup>ième</sup> année, pour avoir pris le temps de me former, je vous remercie.  
A Mme Corinne LAROCHE, Sébastien, Patrice, Sophie, Emilie, Anaïs et Jeanne, pour m'avoir aidé à acquérir de solides bases, les apéros et les fous rires, merci à tous.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Sapinière,  
Pour ma première expérience en tant qu'adjoint, merci de me faire confiance et de m'aider à évoluer.

A toute ma famille et mes proches,  
Je dédie cette thèse

## TABLE DES MATIERES

Introduction.....	6
1 Allergie alimentaire .....	7
1.1 Epidémiologie .....	7
1.2 Eléments de diagnostic .....	9
1.2.1 Anamnèse .....	9
1.2.2 Symptômes .....	10
1.2.3 Exploration .....	12
1.2.3.1 Tests cutanés .....	12
1.2.3.2 Biologique .....	14
1.2.3.3 Test de provocation .....	15
1.2.4 Prise en charge .....	16
1.3 Mécanisme de l'allergie .....	17
1.3.1 Eléments responsables de l'allergie à l'arachide .....	17
1.3.2 Facteurs génétiques et épi-génétiques.....	20
1.3.3 Immunité .....	21
1.3.3.1 Réponse immunitaire innée .....	21
1.3.3.2 Réponse immunitaire adaptative .....	22
1.3.3.2.1 Immunité humorale .....	22
1.3.3.2.2 Immunité cellulaire .....	24
1.3.4 Allergie vraie, avec mécanisme immunologique .....	27
1.3.5 Réactions non immunitaires .....	30
1.4 Immunité digestive et microbiote intestinal .....	31
1.4.1 Immunité digestive .....	31
1.4.2 Microbiote intestinal .....	33
1.4.2.1 Mise en place du microbiote .....	34
1.4.2.2 Interaction immunité – microbiote, flore digestive et tolérance orale	36
1.4.2.3 A propos de l'allaitement.....	37
1.4.2.4 Quelle est la place des probiotiques ? .....	38
2 Nutrition .....	39
2.1 Education nutritionnelle .....	39
2.1.1 Le régime d'éviction en pratique .....	39
2.1.1.1 Principe du régime d'éviction .....	39
2.1.1.2 Savoir retrouver l'arachide et décrypter les étiquettes .....	39
2.1.2 Protocoles d'induction de tolérance .....	42
2.1.3 Réglementation .....	42
2.1.4 En milieu scolaire, le plan d'accueil individualisé .....	45

2.1.5	Education thérapeutique.....	47
2.2	Les prébiotiques.....	49
2.3	Les probiotiques.....	49
2.3.1	Qu'est ce que c'est ? .....	50
2.3.2	Intérêts.....	51
2.3.3	Précautions d'usage .....	51
2.3.4	Mécanismes d'action .....	52
2.3.5	Pharmacocinétique des probiotiques.....	53
2.3.6	Etude des lactobacilles (LAB) .....	54
3	Immunothérapie.....	58
3.1	Immunothérapie orale aux aliments .....	58
3.1.1	Mécanisme.....	60
3.1.2	Efficacité .....	61
3.1.3	Une piste intéressante : la combinaison à un anti IgE.....	63
3.2	Les autres, en développement .....	66
3.2.1	Immunothérapie sublinguale .....	66
3.2.1.1	Mécanisme .....	66
3.2.1.2	Efficacité .....	67
3.2.2	Immunothérapie épicutanée.....	68
3.2.2.1	Structure de la peau .....	69
3.2.2.2	Etude Viaskin® .....	70
3.3	Immunothérapie orale et probiotiques .....	72
3.3.1	Efficacité .....	73
3.3.2	Qualité de vie.....	75
	Conclusion.....	77
	Bibliographie.....	79

## Liste des figures

Figure 1 : Déroulement d'un <i>prick test</i> .....	13
Figure 2 : Déroulement d'un test par IDR .....	13
Figure 3 : Dispositif pour patch-test.....	14
Figure 4 : Arbre décisionnel de diagnostic d'une allergie alimentaire IgE dépendante .....	15
Figure 5 : Vidal Reco, prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant.....	17
Figure 6 : Structure moléculaire de la vicilline, mode d'association non covalente de trois monomères.....	18
Figure 7 : Structure des légumineuses.....	19
Figure 8 : Structure moléculaire des épitopes des albumines S2 : Ara h2, Ana o3 et Car i1.....	19
Figure 9 : Structure d'une immunoglobuline .....	23
Figure 10 : Interaction antigènes et lymphocytes B .....	24
Figure 11 : Acteurs de la réponse immunitaire adaptative .....	26
Figure 12 : Réaction allergique type I .....	28
Figure 13 : Récapitulatif des hypersensibilités alimentaires.....	30
Figure 14 : Ecosystème intestinal, entité dynamique et complexe.....	32
Figure 15 : Profil d'établissement de la flore durant les premiers jours de la vie	34
Figure 16 : Facteurs influençant l'établissement du microbiote .....	35
Figure 17 : Médicaments contenant de l'huile d'arachide .....	41
Figure 18 : Composition d'un lait pour le corps citron/citronnelle.....	41
Figure 19 : Composition d'une crème visage.....	42
Figure 20 : Composition d'une barre chocolatée, et d'un mélange pour apéritif	42
Figure 21 : Les intermédiaires du PAI .....	45
Figure 22 : L. acidophilus et L. casei en microscopie .....	54
Figure 23 : Mécanisme de l'ITSL.....	67
Figure 24 : Structure de la peau.....	69
Figure 25 : Mécanisme d'action du patch.....	71
Figure 26 : Stade de développement du dispositif Viaskin® Peanut .....	71

## Liste des tableaux

Tableau I : Différents type d'eczéma.....	11
Tableau II : Récapitulatif de la classification des hypersensibilités .....	29
Tableau III : Les aliments pouvant contenir de l'arachide, liste du CICBAA .....	40
Tableau IV : Liste des 14 allergènes à déclaration obligatoire.....	44
Tableau V : Rôle des médecins dans l'établissement du PAI en milieu scolaire pour un enfant avec une allergie alimentaire.....	46
Tableau VI : Recueil des objectifs du GRETAA .....	48
Tableau VII : Quelques exemples de probiotiques.....	50
Tableau VIII : Score de sévérité clinique .....	61
Tableau IX : Présentation des résultats de l'expérience pédiatrique Niçoise.....	62
Tableau X : Données de sécurité .....	65

## Liste des abréviations et acronymes

**Ara h** : *Arachis hypogaea*

**CICBAA** : cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**CPA** : cellule présentatrice d'antigène

**DCR** : dose cumulée réactogène

**ELISA** : *enzyme-linked immunosorbent assay*

**EPIT** : immunothérapie épi-cutanée

**Fab** : *fragment antigen binding*

**FAIM** : *food allergy independent measure*

**FAQLQ-PF** : *the food allergy quality of life questionnaire—parent form*

**Fc** : fragment cristallisable

**FISH** : *fluorescence in situ hybridization*

**GALT** : *gut associated lymphoid tissue*

**GRETA** : groupe de réflexion en éducation thérapeutique dans l'allergie alimentaire

**HLA** : *human leukocyte antigen*

**HS** : hypersensibilité

**IFN** : interféron

**Ig** : immunoglobuline

**IL** : interleukine

**INCO** : information des consommateurs

**ITO** : immunothérapie orale

**ITSL** : immunothérapie sublinguale

**LAB** : *lactic acid bacteria*

**LB** : lymphocyte B

**LEAP** : learning early about peanut allergy

**LT** : lymphocyte T

**MAMP** : *microorganism associated molecular patterns*

**MAPK** : *mitogen activated protein kinase*

**MICI** : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

**mMCP-I** : *mouse mast cell protease-I*

**NK** : *natural killer*

**NLR** : *NOD-like receptors*

**NOD** : *nucleotide oligomerization domain receptors*

**PAIT** : projet d'accueil personnalisé

**PAMP** : *pathogen associated molecular patterns*

**PBMC** : *Peripheral Blood Mononuclear Cells*

**PBS** : *phosphate buffered saline* ou tampon phosphate salin

**PCR** : *polymerase chain reaction*

**PPOIT** : *probiotic and peanut oral immunotherapy* ou probiotique et immunothérapie orale

**PRR** : *pathogen recognition receptors*

**SAMU** : service d'aide médicale d'urgence

**SLIT** : *sublingual immunotherapy*

**TCR** : *T cell receptor*

**TIR** : *Toll/IL-1 receptor homology*

**TLR** : *Toll-like receptors*

**TPO** : test de provocation oral

**UFC** : unités formant colonie

# INTRODUCTION

---

L'allergie est une réaction anormale, souvent excessive ou exagérée, de notre système immunitaire lorsqu'il est mis au contact d'un allergène. Un premier contact, appelé sensibilisation à l'antigène, est nécessaire. Il peut se faire par voie cutanée ou muqueuse (digestive, bronchique...). Lors des contacts ultérieurs avec le même antigène, plusieurs réactions en cascade s'activent entraînant alors la production de substances visant à protéger l'organisme (comme par exemple l'histamine) et provoquant les symptômes de l'allergie. Dans le cadre de l'allergie alimentaire, l'allergène est contenu dans l'aliment ou un additif alimentaire. Attention, cette dernière est à différencier de l'intolérance alimentaire, qui est une hypersensibilité non allergique. (1)

L'allergie alimentaire est un sujet qui préoccupe de nombreux parents, mais aussi une plus large population de personnes puisque la plupart des allergies peuvent persister à l'âge adulte. Ceci en fait une question d'actualité car nous savons aussi que la tendance générale est à l'augmentation de la proportion de personnes allergiques. Quant à l'arachide, elle est présente dans de nombreux aliments. Le traitement repose généralement sur la prise d'antihistaminique, mais nous allons voir qu'à côté de ce traitement largement reconnu, se développent de nouvelles pistes par l'immunothérapie et la prise en charge nutritionnelle.

C'est pour ces raisons que nous allons, à travers cette thèse, explorer l'allergie à l'arachide.

Dans une première partie, nous allons tout d'abord faire un point sur l'épidémiologie. Nous verrons comment diagnostiquer l'allergie à travers l'exploration des symptômes, des tests diagnostics et la prise en charge. Ensuite, nous évoquerons les mécanismes de l'allergie, c'est-à-dire ce qu'il se passe dans notre corps lorsque celui-ci entre en contact avec un allergène et comment se met en place la cascade de l'immunité. Il se trouve que l'immunité se construit aussi en grande partie dans l'intestin, nous verrons donc ensuite l'implication de l'immunité digestive, à travers l'étude du microbiote, puis comment ces deux versants s'articulent.

Dans la seconde partie, nous allons aborder la nutrition. Nous nous intéresserons en premier lieu à la prise en charge de base lorsqu'une allergie est découverte : le régime d'éviction, et comment le réaliser en pratique. La prise en charge va ensuite, si possible, dans le sens de la réintroduction de l'aliment qui pose problème, nous détaillerons donc les protocoles d'induction de tolérance. Nous ferons également un point sur la réglementation, afin de découvrir comment celle-ci peut nous aider à retrouver les ingrédients qui peuvent être « cachés ». Nous parlerons aussi des probiotiques et de la place que l'on peut leur accorder dans la prise en charge des allergies.

Enfin, la dernière partie abordera la prise en charge des allergies grâce aux protocoles d'immunothérapie, qu'elle soit orale, sublinguale ou épi cutanée.

# **1 ALLERGIE ALIMENTAIRE**

---

## **1.1 Epidémiologie**

Globalement, nous savons que la fréquence des allergies alimentaires est en constante augmentation dans la plupart des pays du monde.

Plus précisément, dans les industrialisés 1 à 10% de la population serait concernée par une ou plusieurs allergies alimentaires. Aussi appelés pays développés, ils correspondent aux pays dont le développement économique repose essentiellement sur l'industrie et permet aux habitants de pouvoir répondre à la plupart de leurs besoins vitaux, comme l'accès à un logement, à l'eau, ou encore à l'éducation. Nous pouvons citer par exemple l'Allemagne, l'Australie, l'Espagne, la France, etc. Le réseau français d'Allergovigilance (créé en 2001) est en charge de la surveillance et de l'enregistrement des réactions allergiques ainsi que du recueil des données concernant les allergènes.

Le Cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire (CICBAA) publie aussi des données. Nous pouvons tout de même estimer que la prévalence de la population souffrant d'allergies alimentaires en France est comprise entre 1,2 et 5,3%, c'est-à-dire dans la fourchette basse par rapport à la moyenne dans les pays industrialisés. Cependant, ces chiffres sont difficiles à comparer car ils dépendent énormément de la méthode utilisée pour le recueil de données. Pour avoir des chiffres très objectifs, il faudrait pouvoir faire passer des tests de provocation orale (TPO) à toute une population sans exception, ce qui paraît bien évidemment impossible.

Le CICBAA, association basée en France, a étudié une population de 1127 personnes ayant subi des tests de provocation orale. Ces derniers sont un outil permettant de confirmer la présence d'une allergie (nous y reviendrons dans les parties suivantes). Il en est ressorti que la grande majorité des cas d'allergie alimentaire concerne la population pédiatrique et les enfants puisque le pic est atteint entre 1 et 6 ans. (2,3)

Chez les enfants, la majorité des réactions allergiques seraient dues à 8 aliments en particulier : le lait de vache, l'œuf, le blé, le soja, l'arachide, les fruits à coques, les poissons et les fruits de mer.

Les fruits à coque sont un groupe de fruits qui sont contenus dans une coque solide et imperméable qui les protège de l'extérieur. Ils sont aussi appelés fruits à écale. On trouve dans ce groupe, les noix et noisettes ou encore les amandes. L'arachide est très proche mais n'est pas un fruit à coque à proprement parlé car elle n'a pas de coque. Elle appartient à la famille des fabacées aussi appelée légumineuses, sa graine est appelée cacahuète. Cependant, selon les sources, l'arachide peut être rapprochée des fruits à coque car sa composition, en

particulier en protéines, est très proche. C'est aussi pour cela qu'il existe de nombreuses réactions croisées entre les fruits à coque et l'arachide. (4)

L'allergie à l'arachide peut être très dangereuse car les réactions peuvent être très sévères. Elle est un des principaux allergènes alimentaires, et aussi, elle touche surtout les enfants : en 2002 elle représentait 23% des allergies alimentaires chez cette population spécifique. (5) Plus récemment, en 2008, une étude du CICBAA a montré que l'arachide était responsable de 19,1% des cas d'anaphylaxie chez les moins de 1 an.

De plus, la proportion des allergies à l'arachide est en augmentation, elle représente en 2008, 37,6% des allergies chez les 1-3 ans et devient le principal inducteur de réactions d'allergies alimentaires chez les 3-15 ans (49,3% des cas).

En 2010, une étude aux Etats-Unis a confirmé la place importante de l'arachide comme pourvoyeur d'allergie en première place avec 25,2% des cas chez l'enfant, et en particulier chez les 3-5 ans. (6) Je n'ai malheureusement pas pu trouver de données plus récentes concernant l'allergie à l'arachide.

En 2016, l'INSERM estime que 25 à 30% de la population présente au moins une allergie, et concernant les allergies alimentaires, l'institut évalue sa prévalence serait d'environ 2% chez l'adulte et entre 5% et 8% chez l'enfant. (7)

Durant de nombreuses années, le traitement de l'allergie à l'arachide s'est basé sur un régime d'éviction totale. Un problème peut alors se présenter : celle-ci peut être « cachée » dans de nombreux produits industriels. Une étude a mis en évidence une exposition accidentelle annuelle de 12,4% au Canada en 2015, provoquant des réactions de différents stades de gravité. (8)

Aussi, de nombreuses études ont suggéré qu'une exposition précoce est régulière permettrait de réduire le risque de développer une allergie à un fruit à coque : c'est notamment le cas dans l'étude LEAP (*Learning Early About Peanut allergy*), pratiquée sur 640 enfants ayant un grand risque de développer des allergies au Royaume-Uni. Les conclusions préconisent une introduction précoce de l'arachide entre 4 et 11 mois, d'autant plus chez les sujets à risque élevé. Pour cela, l'arachide est introduite en consommant des produits à base d'arachide (qui peuvent bien entendu être broyés pour les plus petits) à raison de 3 fois par semaine. (9,10)

## **1.2 Eléments de diagnostic**

Le diagnostic de l'allergie alimentaire repose sur le recoupement de plusieurs données : tout d'abord l'anamnèse, la clinique et les symptômes. Selon les informations récoltées, une décision sera prise quant à la réalisation ou non de tests d'exploration de l'allergie. (11)

### **1.2.1 Anamnèse**

L'étude de l'anamnèse repose sur la chronologie : l'histoire de l'allergie peut-elle être cohérente avec une réaction à cet aliment ingéré ? Pour répondre à cette question, il faut recueillir plusieurs informations parmi lesquelles :

- Le moment de prise. Il s'agit de vérifier que les symptômes sont apparus en post prandial, après ingestion de l'aliment suspecté.
- Les modalités de prise. Il faut recueillir des informations sur la quantité, la forme (cru/cuit, dans un plat préparé)... (12)

Pour aider à recueillir ces informations, la réalisation d'une enquête alimentaire peut être nécessaire.

Cette enquête est un outil permettant d'évaluer les apports alimentaires d'une personne afin, dans notre cas précis, de mettre en évidence la relation entre l'ingestion de l'aliment incriminé et l'apparition des symptômes.

La méthode la plus couramment utilisée est l'enregistrement alimentaire. Pour cela, le patient note sur un carnet ses consommations alimentaires (aliments solides ainsi que les boissons) en détail, et sur une période donnée (souvent de 3 ou 4 jours, mais elle peut être poussée jusqu'à 7 jours). En pratique, l'enregistrement est réalisé sur plusieurs jours consécutifs comprenant au moins un jour de week-end. Il est nécessaire de reporter le type et les horaires de consommation, et même les quantités dans certains cas (par exemple à l'aide d'une pesée ou d'une quantification en unités ménagères type cuillère/bol...). Pour obtenir des données de qualité, il faut préciser au patient que la description doit être complète : pour les préparations il faut reporter la recette complète, si des aliments industriels sont consommés l'étiquette du produit peut être collée ou reportée dans le carnet. Evidemment, si une réaction apparaît, elle doit être scrupuleusement décrite dans le carnet en indiquant des horaires précis.

L'exploitation des données permettra ensuite d'avoir une piste de suspicion. Ainsi cela permettra de pouvoir décider du sens vers lequel diriger des tests supplémentaires, s'ils sont nécessaires. Pour cela, il faudra évaluer la corrélation entre les consommations et la clinique. (13)

L'interrogatoire du patient doit aussi concerner les antécédents dans la famille, notamment les antécédents d'atopie (que nous approfondirons par la suite).

## 1.2.2 Symptômes

L'allergie alimentaire peut se manifester par une multitude de symptômes, de plusieurs types. Ceux-ci peuvent être :

- Respiratoires : pouvant aller de la crise d'asthme à l'œdème pharyngé ou laryngé (par avant appelé œdème de Quincke)
- Cutanés : avec des signes comme par exemple le prurit ou la dermatite allergique
- Digestifs : par exemple des douleurs abdominales, sensations de nausées, vomissements, ballonnements, régurgitations (14)

Dans le cadre de l'allergie à l'arachide, la dermatite allergique est un symptôme très fréquemment observé. Nous allons donc nous y arrêter un instant. C'est une dermatose érythémateuse et prurigineuse qui forme des lésions que l'on appelle eczéma. L'eczéma peut être aigu ou chronique. Lorsque celui-ci est aigu, c'est-à-dire se manifeste par poussées, nous pouvons observer différentes phases. La phase initiale est érythémato-œdémateuse ; puis, va souvent suivre une phase vésiculeuse (avec des vésicules surélevées contenant un liquide séreux clair) ; ensuite, viendra la phase suintante avec rupture des vésicules ; et enfin, la phase crouteuse. L'eczéma peut aussi devenir chronique. Dans ce cas, il peut se présenter sous diverses formes : sec (plaques érythématokératosiques mal limitées avec desquamations), craquelé (plaques érythémateuses puis kératosiques, aspect grisâtre, on y trouve souvent des fissures), lichenifié, impétiginisé...

Voici quelques exemples de lésions eczématiformes :

Type de lésion	Image
Eczéma sec	
Eczéma craquelé	
Eczéma liquénié	

**Tableau I : Différents type d'eczéma (15,16)**

Les lésions sont la plupart du temps symétriques, prennent un aspect de placards eczématiformes, c'est-à-dire réparties sur de grandes zones, et se retrouvent sur les zones convexes du visage et des membres (front, joue, menton, cuisse) et dans les plis cutanés (coude, creux poplité, poignet, cheville). Il existe des facteurs favorisant l'apparition des poussées comme le froid, le temps sec, les vêtements en laine, les aliments histamino-libérateurs. (17)

Si l'allergène est en contact avec la peau, il peut se produire une réaction qui va alors former localement un eczéma de contact. Il existe aussi l'eczéma atopique, aussi appelé dermatite atopique qui est une maladie inflammatoire chronique de la peau. L'eczéma atopique est un terrain favorable au développement des

allergies, c'est pourquoi ces 2 types d'eczéma cohabitent souvent chez une même personne. (17)

L'allergie peut aussi provoquer un syndrome de Lessof, aussi appelé syndrome oral. Celui-ci est très fréquent chez l'adulte. Il se manifeste par un prurit (picotements), ou un gonflement au niveau du palais des lèvres ou de la gorge. Ces manifestations sont dues à l'exposition des muqueuses oropharyngées à des allergènes. Il est la plupart du temps bénin, car les réactions restent localisées et régressent rapidement. (17)

Parmi les symptômes les plus graves, on peut aussi citer le choc anaphylactique. C'est une réaction allergique forte qui se caractérise par la richesse de ses signes cliniques. Attention, celui-ci peut mettre en jeu le pronostic vital s'il n'est pas pris en charge rapidement. C'est une réaction généralisée qui touche plusieurs systèmes : le système cardiovasculaire en provoquant une hypotension artérielle (c'est même le stigmate spécifique), des troubles du rythme (le plus fréquemment une tachycardie sinusale), mais aussi le système neurologique avec des malaises. Les symptômes respiratoires et cutanés ou le syndrome oral, vus précédemment, peuvent aussi apparaître. Une hypersécrétion au niveau oculaire, nasal, bronchique et cutané peut aussi être décrite. (14,17)

### 1.2.3 Exploration

Les tests d'explorations de l'allergie alimentaire peuvent être divisés en plusieurs catégories : les tests cutanés, les tests biologiques et enfin les tests oraux aussi appelés tests de provocation orale.

#### 1.2.3.1 Tests cutanés

Les *prick tests* sont de petites piqûres intradermiques. L'allergène est introduit dans l'épiderme sans effraction des vaisseaux dermiques. Ils sont souvent utilisés en première intention. Ils témoignent d'une sensibilisation IgE dépendante qui va engendrer la libération de médiateurs chimiques. (Nous reviendrons sur la définition et le rôle des immunoglobulines dans la partie concernant l'immunité humorale).

Il s'agit d'un test simple, rapide, indolore. Il doit être réalisé sur peau propre et saine de la manière suivante :

- Sur la peau du bras ou du dos, il faut déposer une goutte d'extrait glyciné de l'allergène, ou directement le produit incriminé lorsque cela est possible. Ensuite, il faut ponctionner la peau par une lancette. L'espace entre les tests doit être supérieur à 3 cm.
- La lecture des résultats est faite 15 min après par mesure du diamètre de la papule (lésion en relief indurée de laquelle ne s'écoule pas de liquide) et celui de l'érythème (rougeur).
- Enfin, il suffit ensuite de les interpréter : le test est positif si le diamètre de la papule est supérieur d'au moins 3 mm par rapport au contrôle négatif.



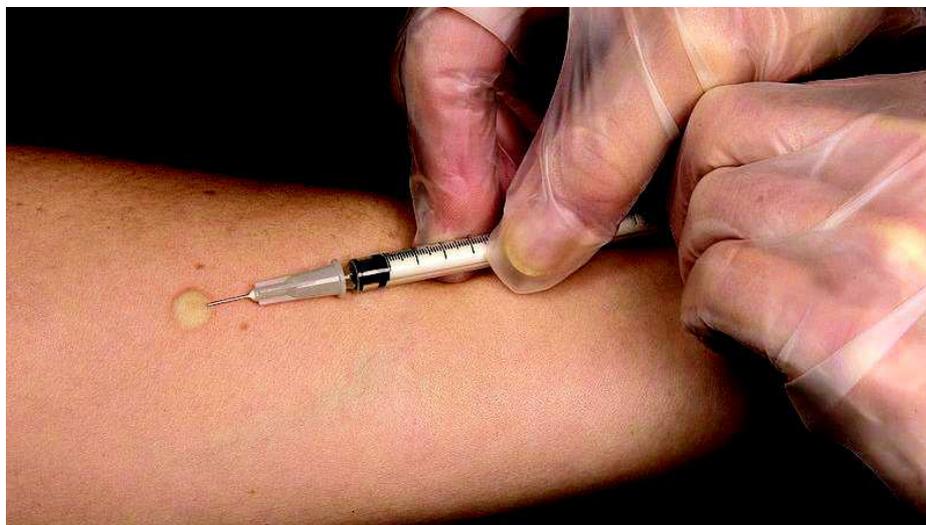
**Figure 1 : Déroulement d'un *prick test* (18)**

Pour aller plus loin, un test par intradermo-réaction (IDR) peut être réalisé. Attention celui-ci doit toujours être précédé d'un *prick test* négatif.

Il faut utiliser plusieurs dilutions croissantes du produit provoquant l'allergie puis une dose pure, afin d'essayer de déterminer un seuil possiblement toléré.

Le test doit être réalisé de la manière suivante :

- Il faut injecter en sous-cutané (le moins profondément possible) une solution aqueuse contenant l'allergène. A l'aide d'une seringue à tuberculine (petite seringue d'une capacité maximale de 2 ml), il faut réaliser une injection de 0,02 ml de solution entraînant une papule initiale d'environ 5 mm (afin de pouvoir comparer pour les résultats, il faut mesurer précisément chaque papule).
- La lecture des résultats est faite 20 min plus tard, par mesure du diamètre de la papule et de l'érythème. Ceci permet de tester une réaction immédiate, et les mesures seront à nouveau réalisées le lendemain afin de mettre en évidence ou non une réaction retardée.
- Concernant l'interprétation, le test est positif si la papule a augmenté de plus de 3 mm et si un érythème est apparu. (19)



**Figure 2 : Déroulement d'un test par IDR (20)**

Ces deux premiers tests sont surtout utilisés afin de mettre en évidence une réaction immédiate.

Pour tester une réaction retardée, les *patch tests*, ou tests épicutanés sont couramment utilisés. Ils sont surtout réalisés lorsque l'allergie se manifeste par une dermatite (que ce soit allergique ou atopique). Le test est réalisé de la manière suivante :

- Il faut appliquer un *patch test*, c'est-à-dire un patch sur lequel on a précédemment placé les produits à tester. Il est plus souvent positionné sur le dos car cet endroit est difficilement atteignable par le patient qui souhaiterait se gratter.
- Celui-ci est laissé en place 48 à 72 h. Dans certains cas l'aliment suspecté peut être directement collé sur la peau à l'aide d'un timbre adhésif. Attention le patch ne doit être ni mouillé, ni gratté, ou arraché avant la lecture.
- Le résultat est ensuite interprété par mesure de l'érythème provoqué, l'apparition d'éventuelles papules ou d'œdèmes, de suintements ou croûtes, ou encore la présence d'un prurit et son intensité.



**Figure 3 : Dispositif pour patch-test**

### 1.2.3.2 Biologique

Dans certains cas d'allergie, un dépistage sanguin peut être réalisé. Pour cela, il faut effectuer un dosage des IgE sériques spécifiques de l'allergène.

Cependant ce dosage n'est pas légitime dans tous les cas. Il faut avoir la quasi certitude du diagnostic, car du fait des nombreuses réactions croisées aux protéines alimentaires avec des pneumallergènes, des pollens ou alimentaires entre elles, le résultat du test peut conduire à des interprétations erronées (surtout dans le sens des faux positifs).

Ces tests biologiques peuvent avoir leur intérêt, lorsque l'allergologue le décide, lorsque les *prick tests* n'ont pas révélé suffisamment d'informations ou que l'état de la peau ne permet pas leur réalisation. Ils peuvent, dans ce cas, être réalisés en complément. (9,17)

### 1.2.3.3 Test de provocation

Il s'agit d'introduire des doses progressives d'aliment afin de déterminer s'il y a ou non sensibilisation. Ce test peut être oral (ingestion de l'aliment) ou labial (par frottement sur la lèvre).

Le test de provocation orale (TPO) est plus largement utilisé et fait l'objet de procédures standardisées. L'aliment est donné à une concentration croissante toutes les 20 minutes afin de déterminer un seuil de tolérance, ou seuil réactogène, c'est-à-dire la dose provoquant les symptômes. Ceci va permettre d'adapter le traitement et de mesurer la gravité des réactions. Attention : il doit être réalisé sous étroite surveillance en milieu hospitalier.

Concernant le test de provocation labiale, l'aliment suspecté est préalablement écrasé dans l'eau puis est frotté sur la lèvre. Ensuite la bouche doit rester semi ouverte pendant 15 min. Après ce quart d'heure, il faut lire le résultat en vérifiant s'il y a une rougeur, un gonflement ou encore un prurit. La réaction sera considérée comme positive si un de ces symptômes apparaît. (17)

En résumé, voici l'arbre décisionnel lors d'une suspicion d'allergie alimentaire :

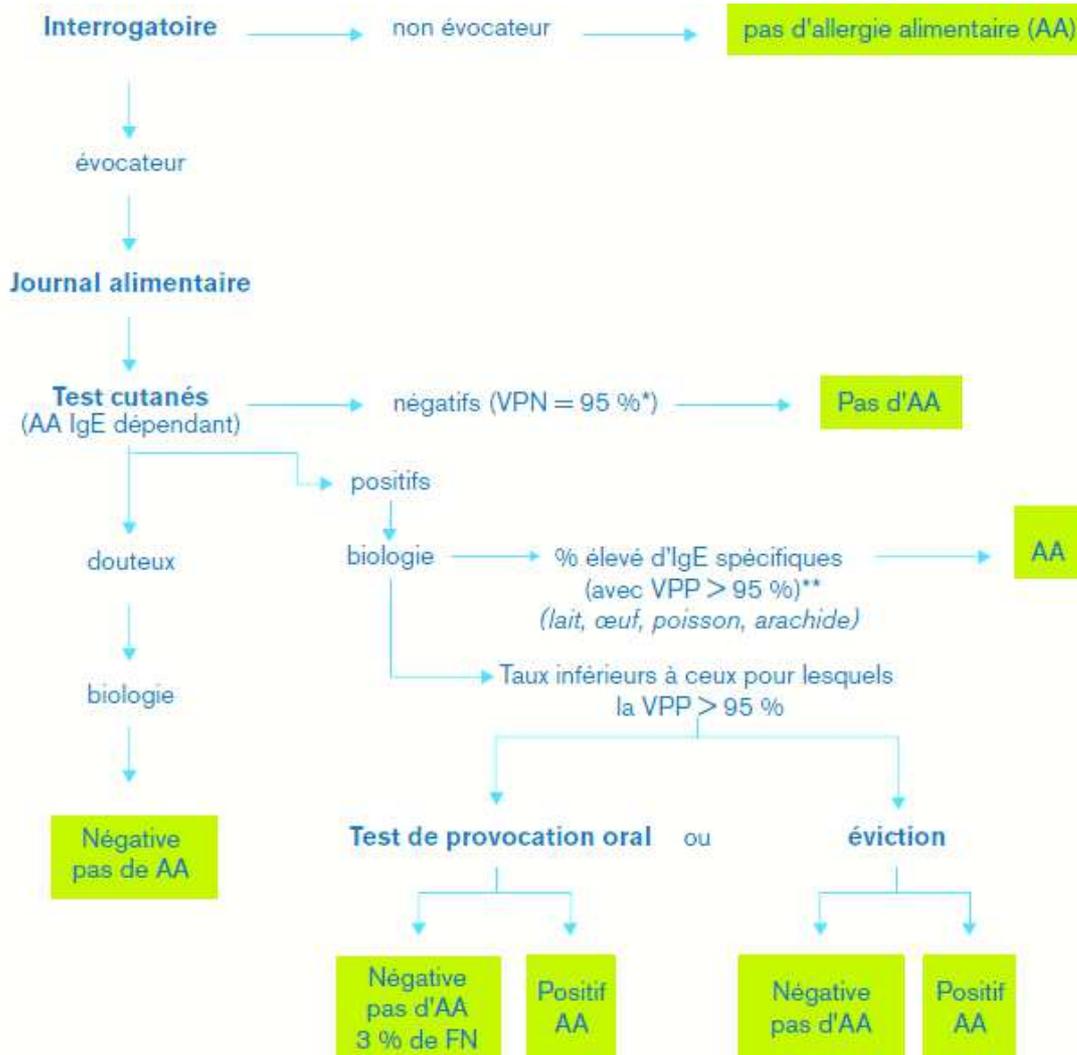


Figure 4 : Arbre décisionnel de diagnostic d'une allergie alimentaire IgE dépendante (21)

La VPN, la valeur prédictive négative, mesure la capacité du test à isoler les sujets sains. La VPP, la valeur prédictive positive, mesure la capacité du test à isoler les sujets malades. Par exemple, une VPP supérieure à 95% signifie que le patient a 95 chances sur 100 d'être allergique à l'aliment testé. Enfin, concernant le dosage des IgE spécifiques pour l'allergie à l'arachide, le seuil est fixé à 15 UI/mL.L

#### 1.2.4 Prise en charge

La prise en charge des allergies dépend surtout des symptômes ressentis par le patient. Le traitement symptomatique repose généralement en première intention par la prise d'antihistaminique. Ceux-ci peuvent être administrés au patient par voie orale (en comprimé, lyophilisat oral ou solution buvable), comme par exemple loratadine, desloratadine, levocetirizine, cetirizine... Mais aussi, lorsque cela est nécessaire par voie intraveineuse comme par exemple la substance active dexchlorphéniramine (Polaramine®)

Selon la gravité de la réaction, des corticoïdes peuvent être ajoutés. De la même manière ils peuvent être administrés par voie orale, on trouve entre autres les principes actifs suivant : prednisolone (Solupred®), prednisone (Cortancyl®), bétaméthasone (Célestène®). Si la voie injectable doit être utilisée, les médecins pourront par exemple opter pour les substances suivantes : méthylprednisolone (Solumédrol®), bétaméthasone.

Selon les cas, la prise en charge peut aussi consister en l'éviction de l'allergène. Dans le cadre des allergies alimentaires il s'agit évidemment de ne plus consommer l'aliment mis en cause.

Concernant l'allergie à l'arachide, la dermatite atopique est un symptôme courant. Le traitement est généralement une cure de dermocorticoïdes à forte action utilisée sur une courte durée, avec selon les cas, ajout ou non d'antihistaminique par voie orale. Nous pouvons également transmettre aux patients quelques conseils simples comme l'utilisation d'émollients, de pains dermatologiques sans savon.

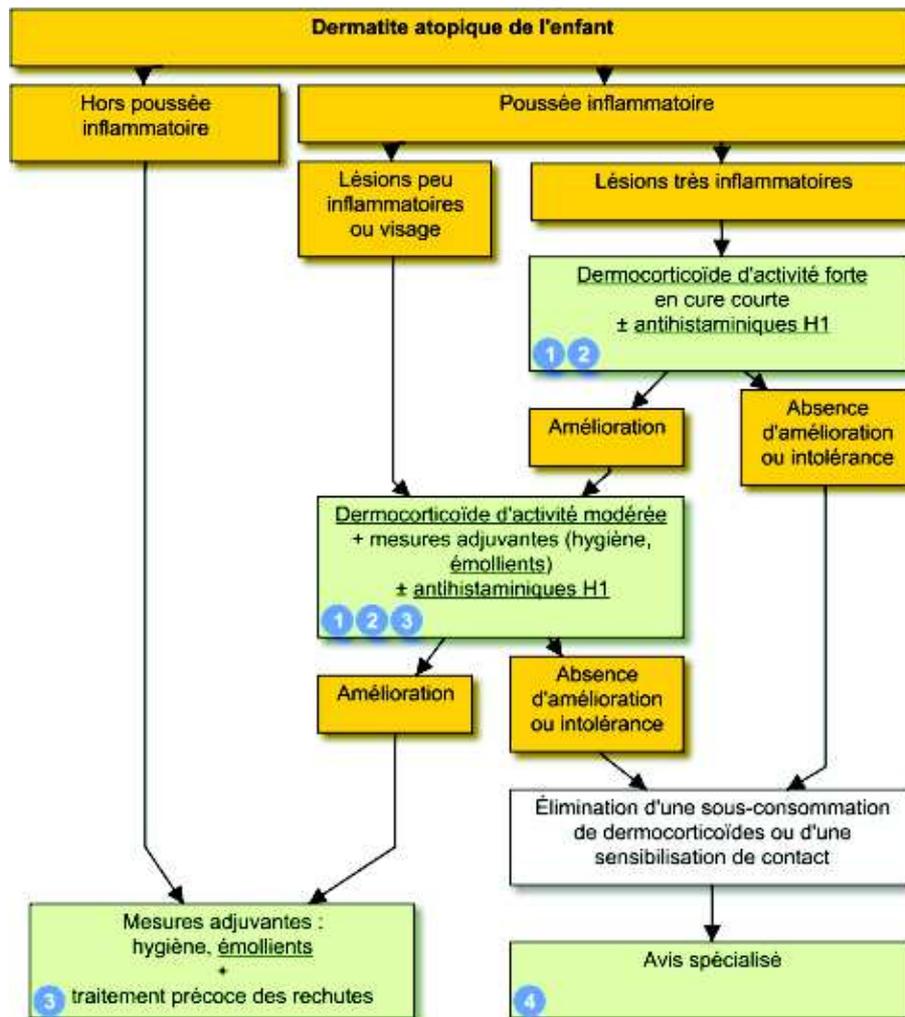


Figure 5 : Vidal Reco, prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant (22)

Concernant le choc anaphylactique, le traitement d'urgence et de première intention est l'utilisation d'adrénaline (sous forme de stylo pré rempli auto injectable type Anapen®, Jext®).

L'indication de l'adrénaline est le traitement des anaphylaxies graves avec pronostic vital engagé, que ce soit en cas d'œdème laryngé asphyxiant, de choc anaphylactique, de réactions systémiques sévères, ou d'asthme aigu grave sans réponse aux beta 2 stimulants dans les 5 premières minutes.

L'adrénaline doit être injectée en intra musculaire sur la face antérolatérale de la cuisse. La dose recommandée chez l'adulte est de 0,30 mg. Chez l'enfant de plus de 15 kg, selon le poids et la décision du médecin la dose peut être diminuée à 0,15 mg. (17)

## 1.3 Mécanisme de l'allergie

### 1.3.1 Éléments responsables de l'allergie à l'arachide

Avant de rentrer dans les mécanismes immunologiques à proprement dit, parlons de notre substance allergisante : l'arachide. Rappelons-nous qu'un allergène est une substance capable de susciter une allergie. Ce phénomène est appelé

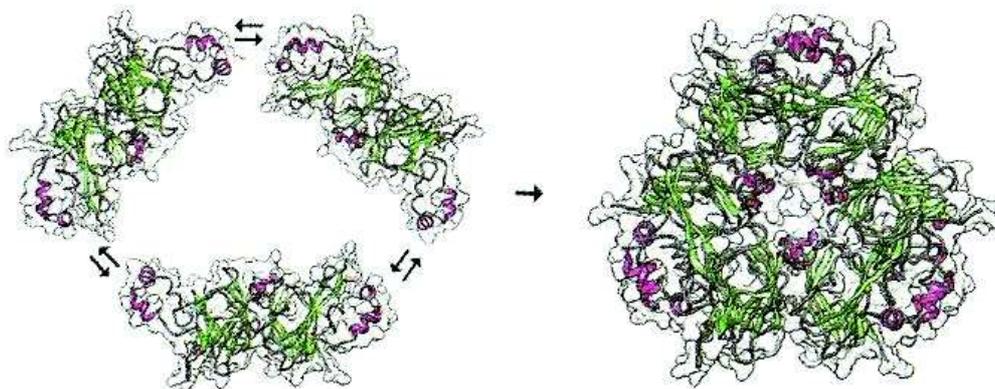
l'allergénicité. Les allergènes sont des protéines que l'on nomme pneumoallergènes (s'ils sont véhiculés dans l'air), trophoallergènes (lorsqu'ils sont alimentaires), ce peut aussi être des substances naturelles, synthétiques... On les classe en allergènes majeurs ou mineurs en fonction du taux de sensibilisation. (17) Une liste des allergènes les plus couramment identifiés est dressée et régulièrement révisée. (14)

Revenons à l'arachide. C'est une plante légumineuse. Elle contient un certain nombre de protéines allergisantes, on décrit notamment les protéines Ara h pour *Arachis hypogaea* numérotées 1 à 9. Toutes les protéines de réserve Ara sont contenues dans la graine d'arachide où elles vont s'accumuler au cours de son développement. Ces protéines sont thermostables, le rôtissage à une température supérieure ou égale à 180°C semblerait même augmenter l'allergénicité. Les 3 protéines les plus fréquemment impliquées dans les allergies sont les protéines Ara h1, h2 et h3. Certaines études citent cependant aussi fréquemment la protéine Ara h6. (21)

Ara h1 appartient à la famille des vicillines, Ara h2 à celle des conglutines, Ara h3 à celle des légumines. (22,23)

Depuis quelques années de nombreuses études ont pu mettre en évidence la structure de ces allergènes. Le groupe des cupines possède une organisation particulière à laquelle il doit son nom. Les cupines se subdivisent en 2 groupes : les vicillines aussi appelées globulines 7S et les légumines ou globulines 11S.

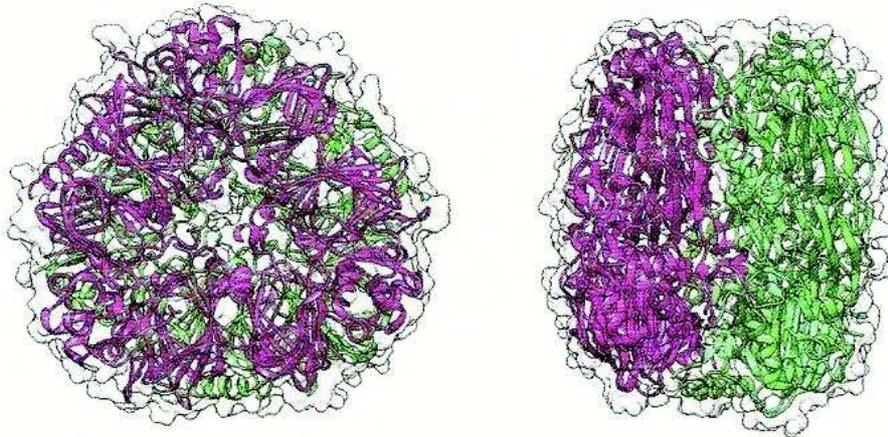
Parlons d'abord des vicillines. Ce sont des homotrimères qui possèdent trois monomères associés de manière non covalente formant ainsi une structure triangulaire aplatie. L'association de ces monomères s'effectue par chevauchement de leurs bras. (22,23)



**Figure 6 : Structure moléculaire de la vicilline, mode d'association non covalente de trois monomères (7)**

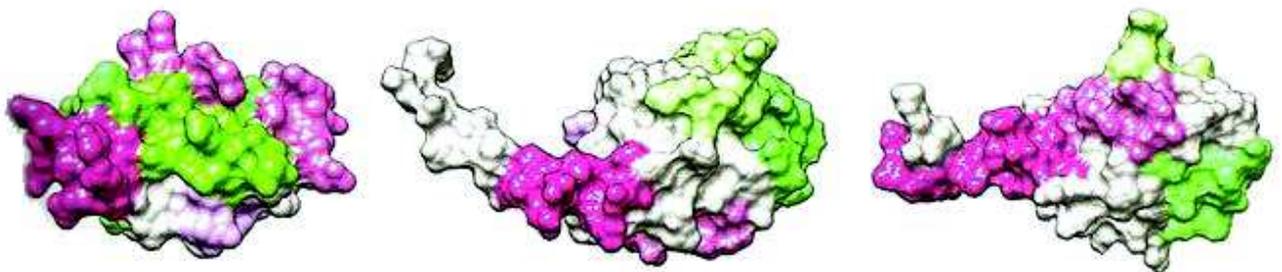
Les cupines vont s'empiler dans le corps protéique jusqu'à former un réseau pseudo-cristallin très concentré.

Venons-en aux légumines. Ce sont des hexamères qui résultent de l'assemblage par des liaisons électrostatiques de deux homotrimères identiques.



**Figure 7 : Structure des légumines (7)**

Enfin, les conglutines aussi appelées albumines 2S sont aussi d'importants allergènes de l'arachide. Ce sont des monomères peu volumineux constitués de 2 sous unités alpha et une grande sous unité beta reliées par des ponts disulfures. Elles vont-elles aussi s'accumuler dans la graine de l'arachide. (22,23)



**Figure 8 : Structure moléculaire des épitopes des albumines S2 : Ara h2, Ana o3 et Car i1 (7)**

Ara h2 occupe un rôle particulier. En effet, cette protéine à un potentiel allergénique très fort. Elle est considérée comme un des principaux et plus puissants allergènes de l'arachide.

Voici pour les allergènes majeurs. D'autres peuvent être cités comme les profilines (par exemple Ara h5, Ara h8) surtout responsables des syndromes oraux, ou les lectines (Ara h9).

En résumé, les protéines de l'arachide se divisent en 2 groupes : les cupines et conglutines aussi appelées albumine 2S.

Les cupines se subdivisent en vicillines aussi appelées globulines 7S et légumines aussi appelées globulines 11S.

L'arachide, présente même sous forme de traces, pourrait enclencher la réaction allergique puisque la dose provoquant les symptômes est estimée à 100 µg.

Concernant l'huile d'arachide, on considérait jusqu'à quelques années qu'elle n'était pas allergisante, cependant l'huile, même non raffinée, peut contenir une quantité suffisante pour provoquer une réaction, même si celle-ci est infime (3-11 µg/mL) (22-24)

Des études concernant la sensibilisation par voie cutanée ont été menées, cependant les résultats sont contradictoires. Nous pouvons tout de même conseiller par précaution aux patients allergiques d'être attentifs à la présence de dérivés d'arachide dans certains cosmétiques. Aussi, il existe de nombreuses analogies structurales entre les épitopes (qui sont les déterminants antigéniques servant à la reconnaissance par les anticorps) de plusieurs fruits à coque, ceci peut expliquer les allergies croisées. (25)

### 1.3.2 Facteurs génétiques et épi-génétiques

L'histoire familiale est un facteur prédictif très important dans l'allergie alimentaire. Selon les études le pourcentage d'héritabilité varie entre 18 et 82%. Il a été montré que les enfants ayant un parent allergique auraient 2 fois plus de chance de développer une allergie, et les chiffres montent de 4 à 6 fois si les deux parents sont allergiques.

L'allergie n'est pas enclenchée par un seul gène ou un seul phénotype, mais une multitude de facteurs à réunir.

Concernant l'allergie à l'arachide, celle-ci a été ciblée dans une étude génétique, cependant peu de gènes ont été identifiés car beaucoup de biais potentiels ont été mis en évidence. Le gène codant pour la filaggrine (une protéine retrouvée dans la peau) a tout de même été mis en cause.

Une région du chromosome 6, contenant les gènes tels que HLA (*human leukocyte antigen*) DB et DR, serait aussi liée à l'allergie à l'arachide. Des variations génétiques dans ces zones pouvaient expliquer l'allergie dans 20% des cas.

De manière plus générale, le rôle de l'interleukine 9 a aussi été démontré : une augmentation du taux intestinal a été découverte chez les patients atopiques possédant une allergie alimentaire. (6)

Le rôle des facteurs épi-génétiques commence à être étudié, et l'accent est particulièrement mis sur le rôle de la méthylation des gènes de la famille des MAPK (*mitogen activated protein kinase*), qui sont associés à une diminution de la réponse immunitaire. Concernant l'allergie à l'arachide, en plus des variations précédemment citées, une variation des méthylations sur ces sites pourrait aussi être un facteur à prendre en compte.

Les facteurs environnementaux ont aussi évidemment un rôle très important dans le développement des allergies alimentaires. Nous en reparlerons en abordant le microbiote intestinal et le développement du système immunitaire. (6)

Nous l'avons vu, la dermatite atopique, très fréquemment retrouvée dans le cadre des allergies alimentaires, peut être héréditaire. En effet, un parent atteint représente un facteur de risque important : risque de transmission de 50%, et même 80% si ce sont les 2 parents. (17)

### 1.3.3 Immunité

Avant de pouvoir rappeler le mécanisme de la tolérance et de la réponse immunitaire, nous avons besoin de quelques notions d'immunologie générale.

La maladie allergique fait suite à une rupture de tolérance immunologique vis-à-vis de substances appelées les allergènes.

La tolérance orale est définie comme la réponse physiologique normale suite à l'exposition à un allergène. Il s'agit dans le cas des allergies alimentaires de limiter toute réponse immunitaire potentiellement inflammatoire ou délétère pour l'organisme. Cette tolérance se développe dès le plus jeune âge par l'exposition à ces substances pouvant provoquer des allergies. Dans le cadre des allergies alimentaires, l'exposition se fait naturellement par l'ingestion par la voie orale. (6)

Lors d'une rupture de la tolérance, les allergènes vont être reconnus par le système immunitaire, c'est l'étape de la réponse immunitaire innée. Par la suite vient l'étape de la réponse immunitaire adaptative et la production de différents effecteurs. (26)

#### 1.3.3.1 Réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense, rapidement mise en place (dans les 4 jours). Elle est non spécifique, le but va être de tenter de détruire (par phagocytose notamment) l'agent pathogène rapidement. Cette première réponse va également permettre de moduler la réponse immunitaire adaptative. En même temps, la réponse inflammatoire est induite grâce à la libération de cytokines. (27) Les cytokines sont des peptides qui peuvent être sécrétées par un grand nombre de cellules comme les lymphocytes et les macrophages. Elles ont pour fonction de moduler les réactions immunitaires. Elles peuvent comme nous l'avons vu être pro inflammatoires, mais aussi immunorégulatrices (en contrôlant la formation de cellules du système immunitaire et leur activation), ou effectrices (en assurant la défense de l'organisme). (28)

L'immunité innée repose sur la reconnaissance de motifs potentiellement pathogènes appelés PAMP (*pathogen associated molecular patterns*) et/ou MAMP (*microorganism associated molecular patterns*) par des récepteurs spécifiques : les PRR (*pathogen recognition receptors*). Il existe plusieurs catégories de PRR. Dans le cadre de l'allergie nous nous intéresserons aux récepteurs TLR (*Toll-like receptors*) et aux récepteurs de NOD (*nucleotide oligomerization domain receptors*). Ceux-ci sont exprimés au niveau de différentes cellules de l'organisme comme les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules NK (*natural killer*), les polynucléaires, les mastocytes...

Les TLR sont des récepteurs transmembranaires formés d'un domaine extracellulaire permettant la reconnaissance du ligand et la réception du signal et d'un domaine cytoplasmique appelé TIR (*Toll/IL-1 receptor homology*) qui permet la mise en marche de la cascade immunitaire et la transduction du signal d'activation, et d'un domaine transmembranaire. Les TLR détectent des composants microbiens, des virus, des champignons ou des parasites. Ils peuvent pour cela être présents à la surface des cellules de l'immunité mais peuvent aussi être intracellulaires, dans ce cas ils vont reconnaître des acides nucléiques.

Les récepteurs de NOD, NLR (*NOD-like receptors*) ont une action dans le contrôle de la densité bactérienne, c'est-à-dire qu'ils aident à réguler la quantité de bactéries. (29)

La réponse immunitaire innée fait intervenir les cellules NK. Ce sont des lymphocytes particuliers qui vont pouvoir participer à l'immuno-surveillance tumorale et au contrôle précoce des infections microbiennes. Pour cela, elles vont pouvoir synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma ou l'interleukine.

Un autre acteur de l'immunité innée à citer est le complément. C'est un composant du plasma qui assure la défense contre les infections. Il complète l'effet antibactérien des anticorps.

Il y a 3 voies d'activation du complément :

- La voie classique, spécifique, qui se déclenche avec les complexes Ag-Ac
- La voie des lectines, non spécifique, qui se déclenche avec les groupements mannoses à la surface du pathogène
- La voie alterne, avec une activation spontanée via les substances d'origine bactérienne comme les lipopolysaccharides (LPS).

Ces 3 voies vont conduire à l'activation de la C3 convertase et il va pouvoir en découler la cascade du complément. Ce sont des réactions enzymatiques en cascade qui vont avoir pour conséquence : l'opsonisation des antigènes (c'est un processus visant à recouvrir la membrane de la cellule cible afin de faciliter sa phagocytose), la lyse directe des cellules cibles (donc la mort des pathogènes), le recrutement des cellules de l'inflammation. (30)

### 1.3.3.2 Réponse immunitaire adaptative

Lorsque la réponse immunitaire innée n'est pas suffisante, la réponse immunitaire spécifique se met en place. Celle-ci est certes plus lente, mais beaucoup plus spécifique. Elle dépend de l'agent pathogène.

La réponse immunitaire adaptative est divisée en deux catégories : l'immunité humorale qui va elle faire appelle aux lymphocytes B et l'immunité cellulaire qui va faire intervenir les lymphocytes T. L'activation et l'expansion de ces 2 populations lymphocytaires sont extrêmement liées.

#### 1.3.3.2.1 Immunité humorale

L'immunité humorale repose sur les lymphocytes B qui vont synthétiser les immunoglobulines en réponse à la présence d'éléments étrangers, et en particulier les IgE responsables de la dégranulation des mastocytes dans le cadre de l'allergie. (26,29).

Les lymphocytes B vont se développer dans la moelle osseuse, lieu de leur maturation à partir du stade pro-B. Le répertoire des lymphocytes B est très étendu et va permettre d'acquérir la tolérance du soi.

Ils sont constitués d'une forme soluble (l'anticorps) et d'une forme membranaire (BCR) qui sera acquise lors de la maturation. Les BCR sont des récepteurs membranaires qui permettent de reconnaître l'antigène de manière spécifique, en effet un lymphocyte B ne va exprimer qu'un seul type de BCR. Le lymphocyte B mature naïf est le stade ultime de développement dans la moelle où l'on trouvera une étape de sélection négative, afin d'éliminer les auto-anticorps. Par la suite, il y aura migration vers les organes lymphoïdes secondaires où ils vont

pouvoir rencontrer un antigène, c'est le stade de l'hypermutation somatique. C'est un processus de mutations ponctuelles qui a lieu sur les régions variables des chaînes lourdes et légères du BCR après la liaison à un antigène, ceci va permettre une sélection des LB afin d'améliorer leur efficacité, et leur spécificité. (31)

En résumé, les épitopes présents sur les allergènes vont être reconnus par les anticorps présents à la surface des lymphocytes B naïfs (qui n'ont jamais rencontré d'antigène). C'est l'étape de sélection clonale, ou activation. Puis vient l'étape de multiplication, et celle de différenciation. Au stade mature, les lymphocytes B vont se différencier en lymphocytes B mémoires ou en plasmocytes. Les plasmocytes vont ensuite pouvoir fabriquer puis libérer les anticorps circulants (principalement les IgM, et fonction du stimulus les IgG, IgA ou IgE) qui vont pouvoir aller agir auprès des agents pathogènes en les neutralisant (en s'y accrochant) : on parle alors de complexe immun. Ce complexe immun va ensuite être phagocyté (par exemple par un macrophage).

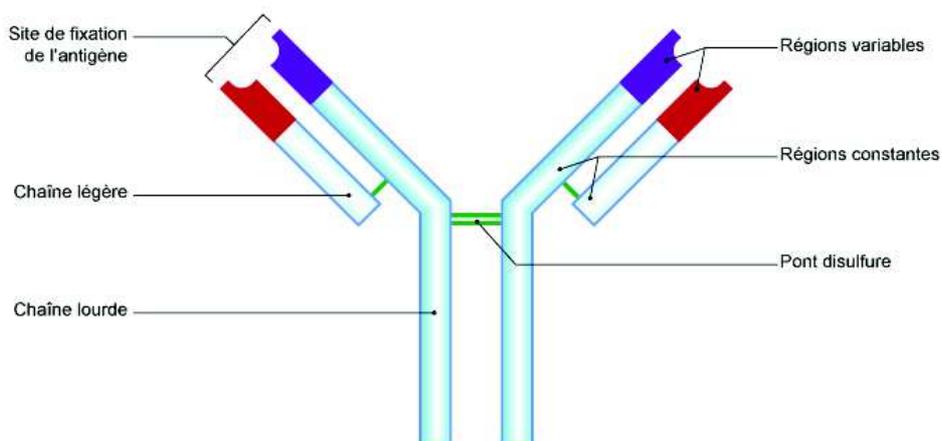
Les immunoglobulines (Ig), aussi appelées anticorps, sont des glycoprotéines. Elles participent à la mise en place de l'immunité humorale (nous y reviendrons). Comme nous l'avons déjà vu, elles sont synthétisées par les plasmocytes.

Un mot sur leur structure. Les Ig sont constituées de 4 chaînes polypeptidiques dont 2 chaînes lourdes (H) et 2 chaînes légères (L), identiques 2 à 2.

On identifie 5 types de chaînes lourdes :  $\mu$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  ou  $\epsilon$  et 2 types de chaînes légères :  $\kappa$  ou  $\lambda$ . Ces chaînes sont reliées par l'intermédiaire de ponts disulfures.

Les chaînes sont constituées de boucles protéiques que l'on appelle les domaines. On compte 4 domaines pour les chaînes lourdes, 3 constants et 1 variable, et 2 domaines pour les chaînes légères, 1 constant et 1 variable. Les domaines sont séparés par une région flexible que l'on nomme région charnière.

Les immunoglobulines permettent la reconnaissance des antigènes grâce à la présence d'un fragment Fab (*fragment antigen binding*) qui permet la liaison à l'antigène, mais ont aussi une fonction effectrice grâce à la présence d'un fragment Fc (fragment cristallisable) permettant par exemple l'activation du complément, la liaison à des récepteurs spécifiques, le transport des anticorps au niveau transplacentaire. (32,33)

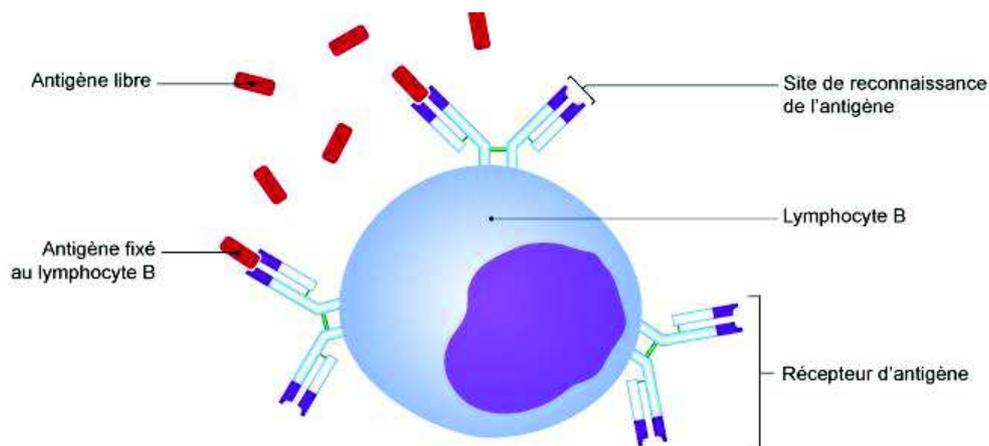


**Figure 9 : Structure d'une immunoglobuline (34)**

On classe les immunoglobulines en 5 types :

- Les IgG ou gammaglobulines. Elles représentent 75% des Ig totales sériques. On distingue 4 sous isotypes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 (qui diffèrent par certains points sur la région constante). Elles permettent l'activation du complément, et sont capable de se fixer à la surface des polynucléaires et macrophages afin d'enclencher la phagocytose. Elles ont une très forte affinité pour l'antigène. Elles sont les seules à pouvoir passer la barrière placentaire.
- Les IgM représentent 10% des Ig totales sériques. Elles sont synthétisées en premier lors de la réponse humorale, sont capables d'activer la voie du complément. Ils sont présents à la surface des lymphocytes B matures. Elles ont une faible affinité pour l'antigène.
- Les IgA représentent 15% des Ig totales sériques. Elles sont présentes au niveau des sécrétions muqueuses dans un rôle de protection.
- Les IgE sont très peu présentes en conditions physiologiques. Elles sont synthétisées dans le cas de mise en route de l'immunité contre les parasites, mais aussi en cas d'hypersensibilité dans le cadre des allergies.
- Les IgD représentent moins d'1% des Ig sériques totales. Elles sont présentes à la surface des lymphocytes B. (33)

Voici un schéma présentant l'interaction entre les immunoglobulines des lymphocytes B et les antigènes :



**Figure 10 : Interaction antigènes et lymphocytes B (34)**

### 1.3.3.2.2 Immunité cellulaire

L'immunité cellulaire permet l'activation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T auxiliaires, aussi appelées T *helper* (Th1, Th2, Th17) ou en T cytotoxiques. Pour cela, nous avons besoin des cellules dendritiques qui ont un rôle particulier : celles-ci sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) que l'on trouve au niveau de multiples interfaces avec notre environnement comme la peau, les muqueuses ou encore les différents épithéliums.

Les CPA vont pouvoir interagir avec les antigènes grâce au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). En effet, après avoir phagocyté c'est-à-dire internalisé et digéré l'allergène, la CPA va présenter à sa surface des peptides de l'allergène associés à ce CMH. Ceci va permettre la reconnaissance entre la CPA et les lymphocytes.

La reconnaissance se fait grâce à un récepteur spécifique présent sur les membranes que l'on appelle le TCR pour *T cell receptor*. Avant la rencontre avec les CPA, on trouve au niveau du thymus les cellules qui vont pouvoir évoluer en lymphocytes T que l'on appelle les thymocytes. A ce stade ils sont incapables de reconnaître un antigène libre dans le sérum. Si le thymocyte reconnaît le CMH avec une faible affinité, alors il recevra le signal de survie, sinon il sera détruit. C'est une étape que l'on appelle la sélection positive, entre les TCR des thymocytes et le CMH exprimé sur la CPA. Ensuite ces thymocytes vont migrer vers la médulla où a lieu la sélection négative à l'aide des CPA. Dans ce cas si le thymocyte reconnaît le peptide présenté par le CMH avec une forte affinité, il sera considéré comme délétère pour le soi et recevra un signal d'apoptose. Ces 2 sélections ont pour but d'éliminer les LT auto-réactifs (c'est-à-dire qui reconnaissent les antigènes du soi, et pourraient donc déclencher des réactions auto-immunes). (35)

La maturation des lymphocytes T a lieu au niveau du thymus, et a pour but de parvenir à l'expression fonctionnelle du TCR grâce à des réarrangements somatiques.

Les TCR peuvent être de 2 types :

- Les TCR-1 sont exprimés en premiers et sont surtout associés au *cluster* de différenciation CD3 (indispensable à l'expression du TCR car il permet la transmission de son signal d'activation).
- Les TCR-2 sont exprimés en seconds, et sont associés au *cluster* de différenciation CD3 et un *cluster* CD4 ou CD8

En résumé, la CPA est le pilier de cette cascade. Elle va permettre l'activation des lymphocytes que l'on classe en plusieurs types en fonction de leurs marqueurs de surface. Le *cluster* CD3 vu précédemment est commun à tous les lymphocytes. Ensuite, les autres *clusters* vont permettre de différencier des sous familles.

- Les lymphocytes T CD4 qui vont évoluer en LT *helper* (aussi appelés auxiliaires) qui vont posséder le cluster de différenciation CD4 et vont pouvoir libérer des interleukines qui vont pouvoir venir stimuler les autres lymphocytes. Certains vont pouvoir se différencier en LT mémoires.
- Les lymphocytes T CD8 qui vont attendre le stimulus de l'interleukine pour se multiplier et évoluer en LT cytotoxiques qui posséderont le cluster de différenciation CD8 et le TCR-2, vont pouvoir entraîner la lyse des cellules infectées par un antigène.

Dans le cadre des allergies, la différenciation des lymphocytes penche vers la voie des Th2 au dépend de la voie des autres. Ceci aura pour conséquence de booster la réponse de l'immunité humorale. Cette déviation vers le profil Th2 a, durant de nombreuses années, pu être expliquée par un déficit de stimulation de la voie des Th1 par un manque d'exposition à des agents pathogènes durant l'enfance. Cependant, cette seule théorie ne peut expliquer cela. Il semblerait que les cellules T régulatrices, qui ont un rôle prépondérant, seraient également stimulées de façon inadéquate.

Voici un schéma présentant les principaux acteurs de l'immunité adaptative :

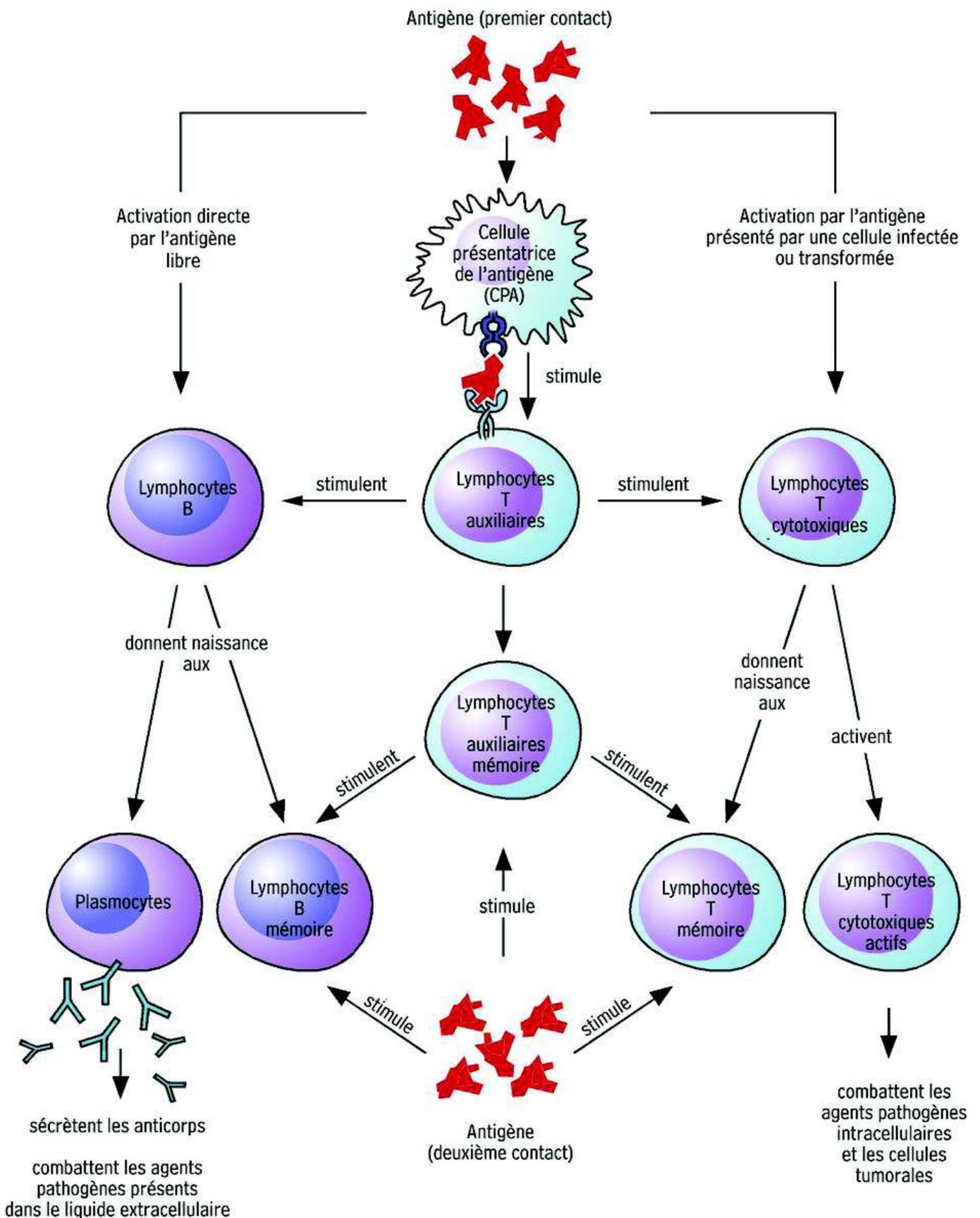


Figure 11 : Acteurs de la réponse immunitaire adaptative (36)

Mais que se passe-t-il lorsqu'il y a rupture de la tolérance orale ?

Comme nous l'avons vu précédemment, en cas de défaut d'induction de tolérance, la maturation des cellules lymphocytaires sera orientée vers Th2, ayant pour résultat une sensibilisation allergique. Cependant les facteurs induisant cette différenciation préférentielle ne sont pas encore totalement compris. Plusieurs hypothèses mettent en avant le rôle d'une fonction barrière altérée (infections, alcool dans le cadre d'allergies se présentant chez l'adulte, anti inflammatoires comme le naproxene...), d'une mauvaise maturation du système immunitaire ou encore de certains facteurs environnementaux. Il semblerait également que la présence d'une autre allergie et le déclenchement d'une réaction pourrait être un facteur favorisant. Une théorie souligne que le micro environnement riche en Th2 pourrait favoriser la néosensibilisation. Plus simplement résumé, c'est une spirale, une allergie favorisant l'apparition d'une autre.

La rupture de la tolérance peut aussi être induite par une rupture de l'homéostasie au niveau intestinal. Nous reviendrons un peu plus tard sur le rôle du microbiote intestinal. (6)

#### 1.3.4 Allergie vraie, avec mécanisme immunologique

L'hypersensibilité à une substance représente l'ensemble des symptômes provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose normalement tolérée par les sujets sains. Les réactions d'hypersensibilité regroupent les allergies et les intolérances. (17)

Gell et Coombs ont proposé une classification des hypersensibilités. On distingue 4 catégories sur le plan immunologique :

Hypersensibilité type I : elle est aussi appelée hypersensibilité immédiate ou IgE dépendante. Les principaux acteurs sont les IgE, les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles sur lesquels vont être fixés ces IgE. Elle se fait en 2 étapes : il y a d'abord la sensibilisation avec la production de lymphocytes B mémoires. Cette phase est silencieuse, c'est-à-dire sans symptôme. Ensuite, lors du second contact, la fixation de ces IgE sur les mastocytes va émettre un signal qui va faire éclater ces derniers et engendrer la libération de médiateurs comme l'histamine (majoritairement), les prostaglandines ou les leucotriènes induites. La libération aiguë de ces médiateurs induit donc la réaction allergique avec différents symptômes selon le médiateur, par exemple l'histamine va induire une contraction des muscles lisses (intestin, bronches), une hausse de la perméabilité vasculaire, une vasodilatation et une hausse des sécrétions gastriques. Si la stimulation par l'allergène se prolonge dans le temps, on peut observer la mise en place d'une réaction inflammatoire pouvant même devenir chronique (surtout dans le cas des allergies respiratoires). (17,37)

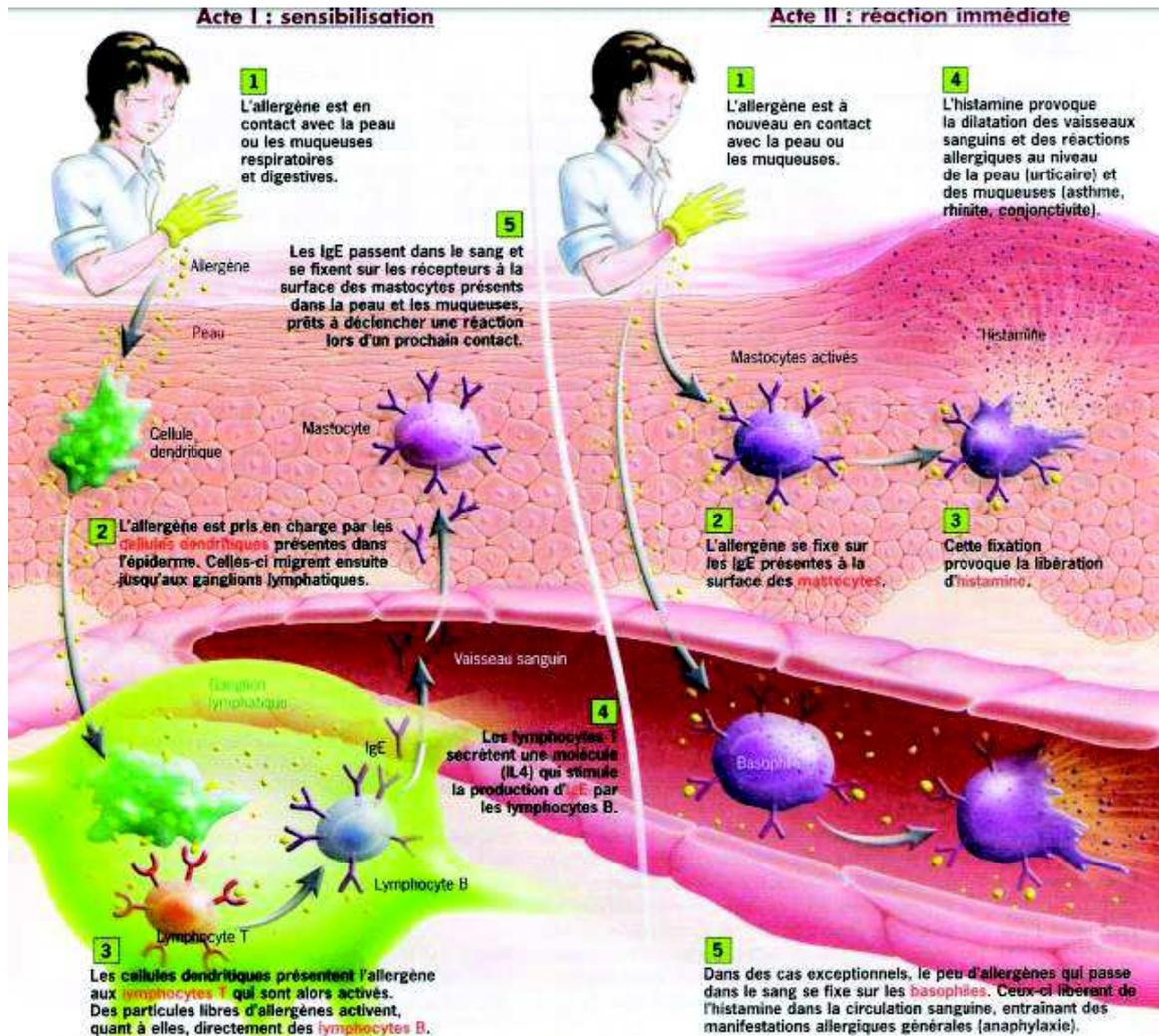


Figure 12 : Réaction allergique type I (38)

Hypersensibilité de type II : elle est aussi appelée hypersensibilité cytotoxique. Elle est induite par les anticorps et dirigée contre les antigènes cellulaires. On distingue 2 sous types, IIa (les anticorps sont dirigés contre des antigènes naturels exogènes fixés à la surface des cellules) et IIb (les anticorps sont dirigés contre des récepteurs cellulaires). La cytotoxicité est dépendante des anticorps et est due aux cellules NK, aux polynucléaires et aux macrophages. Il y a aussi activation du complément qui va jouer un rôle important dans l'induction de lésions tissulaires (*via* libération de molécules appelées anaphylatoxines ayant des capacités chimiotactiques sur les cellules inflammatoires ou l'hydrolyse des phospholipides membranaires).

Hypersensibilité de type III : elle est induite par des anticorps et est dirigée contre des antigènes solubles induisant la formation de complexes immuns (il y a donc une association antigènes solubles – anticorps). Le dépôt de ces complexes immuns sur les tissus ou les organes (parmi les vaisseaux sanguins, les articulations, la membrane basale glomérulaire du rein par exemple dans le cadre de réactions généralisées) va activer la voie du complément qui provoque

la formation de lésions tissulaires *via* les anaphylatoxines. Les réactions de type III peuvent être localisées comme généralisées.

Hypersensibilité de type IV : elle est aussi appelée hypersensibilité retardée. Elle est, elle aussi, composée d'une phase de sensibilisation silencieuse et d'une phase de révélation. Durant la sensibilisation, l'allergène est présenté au système immunitaire aboutissant sur une expansion clonale de lymphocytes T. Puis durant la phase de révélation, ces mêmes lymphocytes libèrent cytokines et chémokines. La libération de ces substances chimiotactiques induit le recrutement de cellules sur le site de l'inflammation : macrophages (principaux effecteurs de l'hypersensibilité retardée), mastocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles entre autres. Les symptômes cliniques apparaissent 24 à 72 h après l'introduction de l'antigène.

On distingue trois sous-types de réactions d'hypersensibilité retardée : tuberculinique, granulomateuse et de contact. (17)

Type	Dénomination	Délai de survenue	Effecteurs	Mécanisme	Principales maladies
<b>I</b>	Hypersensibilité immédiate	<30 min	IgE spécifiques, mastocytes, polynucléaires basophiles, éosinophiles tissulaires	- Pontage des IgE spécifiques cellulaires - Activation des cellules effectrices - Libération de médiateurs (histamine, tryptase, leucotriènes, prostaglandines)	Choc anaphylactique, allergies respiratoires (rhinite, asthme), urticaire aiguë, angio-œdème
<b>II</b>	Hypersensibilité par cytotoxicité	4 à 6h	IgG IgM Complément	- Réactivation Ag Ac - Activation du complément suivie d'une lyse cellulaire	Cytopénies médicamenteuse
<b>III</b>	Hypersensibilité semi-retardée	8 à 16h	IgG IgM Complément Polynucléaire neutrophiles et leurs médiateurs	- Formation d'immuno-complexes activant le complément et créant des lésions tissulaires	Pneumopathie d'HS, maladie sérique, maladie à immuno complexes circulants : vascularites et glomérulopathies par exemple
<b>IV</b>	Hypersensibilité retardée	24 à 48h	Lymphocytes T	- Action pro-inflammatoire des cytokines libérées par les L T sensibilisés	Eczéma de contact, hypersensibilité à la tuberculine et à d'autres agents infectieux

**Tableau II : Récapitulatif de la classification des hypersensibilités (38)**

Une autre classification, celle de Johanson, a aussi été mise en place. Elle comprend les réactions :

- IgE médiée, qui correspond à une réaction d'hypersensibilité de type I
- IgE non médiée, qui correspond à une réaction d'hypersensibilité de type IV
- Mixte

Il est important de noter que dans le cadre de l'allergie alimentaire, la réaction de type I, aussi appelée IgE dépendante, est la plus fréquente. (39)

### 1.3.5 Réactions non immunitaires

La « fausse allergie » est une réaction non immunitaire, c'est-à-dire qu'elle ne déclenche pas la mise en place de la cascade de l'immunité. La confusion peut être faite notamment parce que les symptômes peuvent être très ressemblants à ceux d'une allergie vraie.

Elles sont classées en 3 types :

- Mécanisme métabolique : il s'agit d'un déficit enzymatique, prenons comme exemple une insuffisance en lactase dans le cadre d'une intolérance au lait
- Mécanisme auto-immun : c'est par exemple le cas de l'intolérance au gluten où l'on trouve une atrophie des villosités intestinales entraînant une malabsorption
- Mécanisme pharmacologique : c'est le cas lors de l'ingestion de certaines substances ayant des propriétés histamino-libératrice, prenons comme exemple les fraises ou le chocolat ou encore certains médicaments comme la codéine

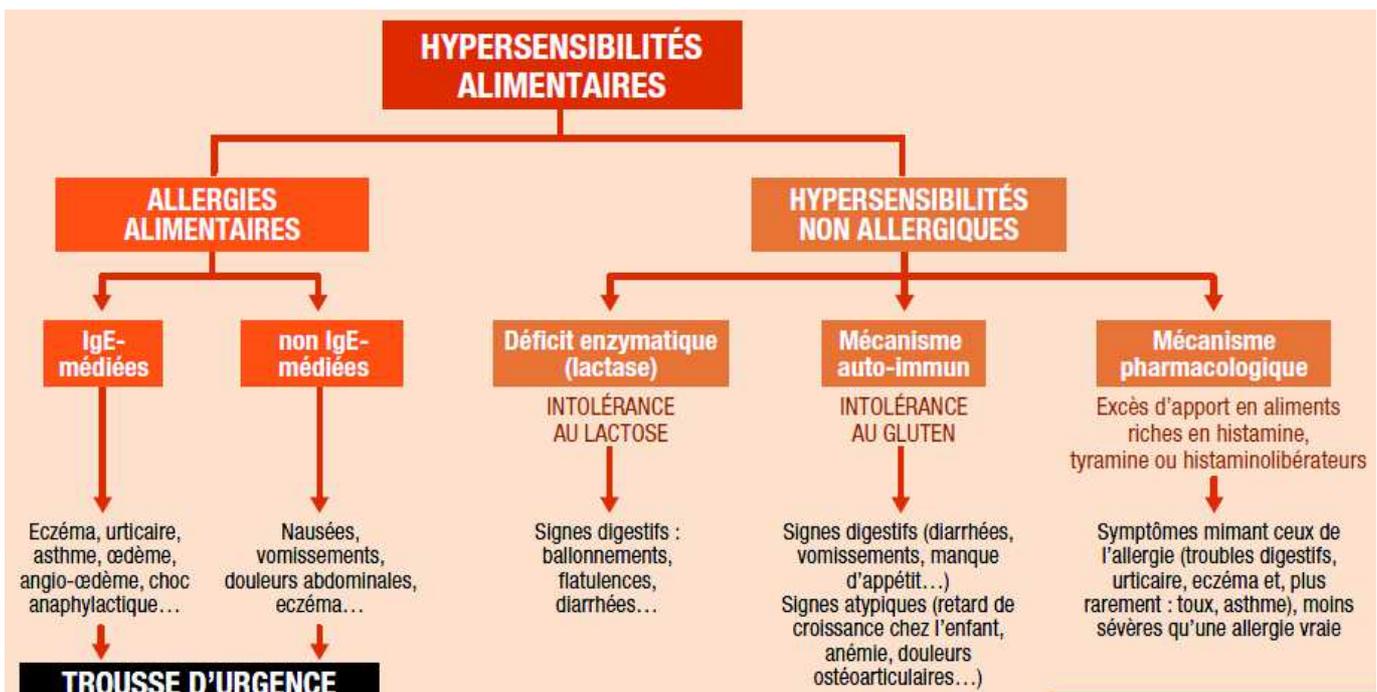


Figure 13 : Récapitulatif des hypersensibilités alimentaires (25)

Afin de bien comprendre, revenons un instant sur la définition de l'intolérance alimentaire. Elle correspond à l'incapacité pour l'organisme de supporter un aliment. Le système immunitaire n'entre pas en action. Généralement les réactions sont locales (ex : gaz, nausées/vomissements, douleurs abdominales...), le pronostic vital n'est donc le plus souvent pas engagé. (2)

## **1.4 Immunité digestive et microbiote intestinal**

### **1.4.1 Immunité digestive**

La fonction primaire de l'intestin est de permettre le passage des nutriments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. Pour assurer ses fonctions, il possède de nombreuses villosités qui permettent d'obtenir une grande surface de contact (environ 300 m<sup>2</sup>), ceci dans le but de permettre une meilleure absorption des substances indispensables à l'organisme. La muqueuse intestinale est majoritairement constituée d'entérocytes. Ce sont des cellules particulières : elles sont cylindriques, avec à leur pôle apical le plateau strié de microvillosités permettant d'augmenter la surface d'absorption des nutriments.

Passage obligé pour 99% des éléments de l'environnement, le système digestif tout entier est impliqué dans la mécanique de la réaction allergique. En effet, l'épithélium intestinal est fortement engagé dans la mise en place de l'immunité car 60 à 70% des cellules immuno-compétentes se développent ou sont maturées dans l'intestin (par exemple les lymphocytes, les CPA, etc.). Il participe à la première barrière de défense de l'organisme en enclenchant la cascade immunitaire. Cette fonction barrière est aussi bien mécanique que physico-chimique.

L'aspect mécanique est assuré par le renouvellement permanent de l'épithélium intestinal grâce à la présence de cellules souches : les cellules sont remplacées tous les 3 à 5 jours. L'organisation des cellules épithéliales est aussi très importante : afin d'éviter les contaminations et colonisations diverses, elles sont reliées à leurs voisines par des jonctions serrées.

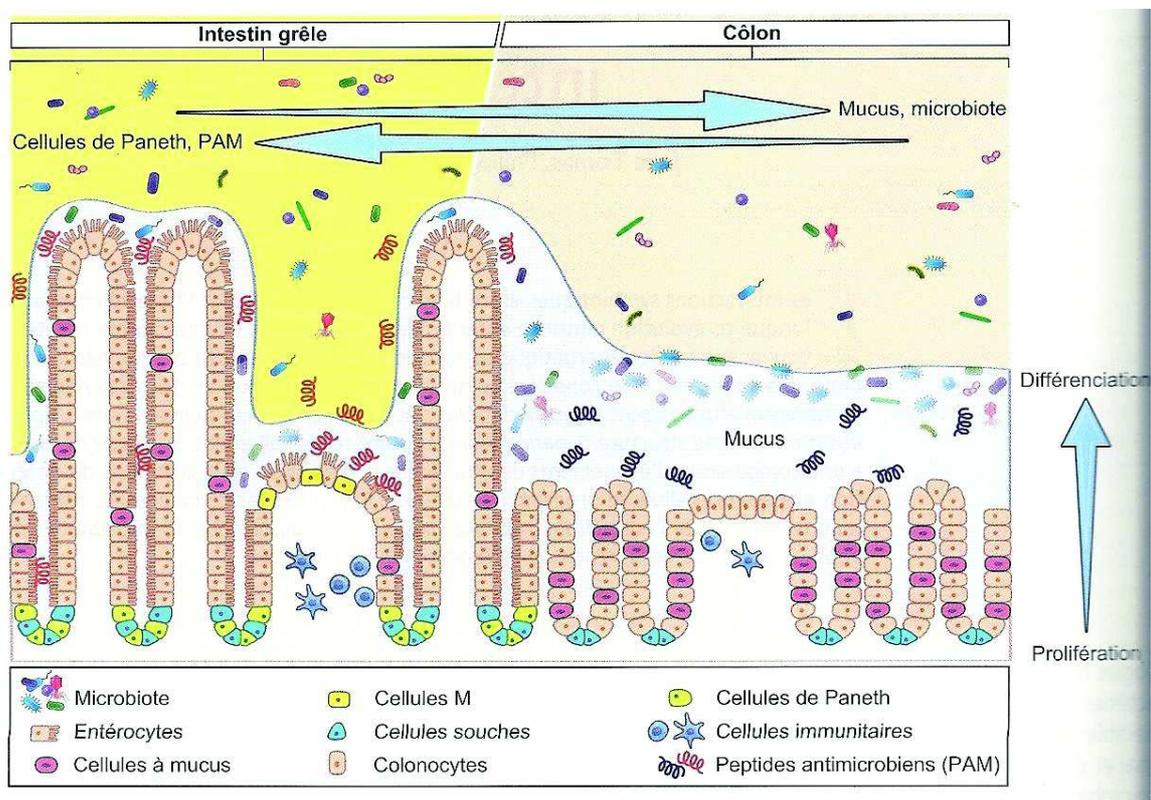
Les mécanismes physico-chimiques de la barrière sont assurés par plusieurs cellules. Cellules majoritaires, les entérocytes sont directement impliqués dans la mise en place des 2 immunités vues précédemment grâce notamment à la présence de récepteurs spécifiques : les TLR (*Toll-like Receptor*), mais aussi la synthèse de cytokines ou de peptides antibactériens. Nous pouvons aussi citer d'autres cellules épithéliales impliquées dans la défense contre la pénétration microbienne comme les cellules de Paneth, situées au fond des cryptes formées par les villosités, qui sécrètent des peptides antimicrobiens, et les cellules caliciformes, qui sécrètent le mucus. Celui-ci a un rôle majeur à jouer dans cette barrière physico-chimique de par sa structure unique. Ses deux couches, interne qui est dense et dépourvue de bactérie, et externe qui est plus lâche et colonisée de bactéries, forment un réseau viscoélastique gélifiant constitué de protéines hautement glycosylées appelées mucines. Ce réseau retient dans ses mailles des molécules ayant des propriétés immunologiques et bactériologiques

comme par exemple les peptides antimicrobiens type PAMP, des immunoglobulines, des cytokines... (6,29)

Les muqueuses intestinales appartiennent aux organes lymphoïdes secondaires, on y trouve une structure spécifique appelée GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*) qui constitue le système immunitaire associé à l'intestin. Le GALT est notamment constitué des plaques de Peyer, ainsi que de cellules immunitaires dispersées le long de l'intestin au sein de la lamina propria.

Ces plaques sont considérées comme les principaux sites inducteurs de la réponse immunitaire des muqueuses. Ce sont des ganglions riches en cellules immunitaires que l'on trouve sous l'épithélium de la partie distale de l'intestin grêle, elles sont présentes de façon croissante du duodénum à l'iléon. Parmi ces cellules immunitaires, on trouve par exemple des foyers lymphoïdes B (majoritairement) et aussi T. Ces plaques possèdent des cellules particulières : les cellules M, qui sont des entérocytes spécialisés pouvant jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigènes. Après endocytose par les CPA des allergènes qui ont réussi à traverser la barrière intestinale, il y aura interaction avec les lymphocytes T et mise en place de la réaction immunitaire. (2,40)

La lamina propria est un tissu conjonctif lâche que l'on trouve sous l'épithélium des muqueuses intestinales. Elle est parcourue de multiples petits vaisseaux sanguins et lymphatiques, permettant l'absorption des nutriments. Elle participe aussi à la défense grâce notamment à la présence de plasmocytes sécrétant d'anticorps IgA, de lymphocytes T, de macrophages mais aussi de cellules dendritiques. (41)



**Figure 14 : Ecosystème intestinal, entité dynamique et complexe (29)**

Sur cette image nous observons l'épithélium intestinal qui se maintient grâce au processus de renouvellement cellulaire. On considère que l'épithélium intestinal se renouvelle tous les 3 à 5 jours. Une alternance entre phase proliférative et phase de différenciation cellulaire orchestre le renouvellement de l'épithélium intestinal qui s'achève finalement par le détachement des cellules différenciées qui atteignent le sommet des villosités ou des cryptes coliques. La couche de mucus s'épaissit et évolue de l'intestin grêle jusqu'au colon où la densité bactérienne est la plus forte.

### 1.4.2 Microbiote intestinal

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes vivants dans un environnement spécifique. Le microbiote est un équilibre entre bactéries, levures parasites et virus. Sa composition varie selon les individus, leur âge, leur mode de vie...

L'action spécifique de celui-ci permet d'assurer la maturation du système immunitaire. Il y a une relation symbiotique entre l'intestin et le microbiote : on évoque souvent son rôle dans de multiples pathologies, cependant il y a aussi des interactions bénéfiques notamment sur le plan de l'immunité.

En plus de pouvoir réagir contre les molécules potentiellement pathogènes, le système immunitaire doit aussi pouvoir bloquer les réactions immunitaires envers l'alimentation : c'est le phénomène de tolérance orale ou tolérance aux aliments. Cette tolérance est acquise dès l'enfance et implique la maturation du système immunitaire qui se fait avec l'aide de la microflore intestinale.

Le microbiote intestinal est composé de plus de  $10^{14}$  micro-organismes différents, avec plus de 400 espèces bactériennes différentes. Ce biofilm microbien possède de nombreuses fonctions métaboliques : il participe à la transformation des aliments, aux échanges des nutriments, et a une fonction dans la mise en place du système immunitaire. Ces fonctions sont assurées par un mécanisme de fermentation au niveau colique de substrats exogènes et endogènes.

Pour démontrer ces fonctions immunitaires, des études ont été menées sur un groupe de souris anxiques, c'est-à-dire qui ne sont pas du tout colonisées par les germes. Les résultats ont montré de nombreuses anomalies, comme par exemple des hypoplasies des plaques de Peyer, un déficit en certaines populations lymphocytaires ou une diminution de la production de cytokines. De plus, après réensemencement de la flore par inoculation de microbiote, l'ensemble des anomalies avait disparu. (42)

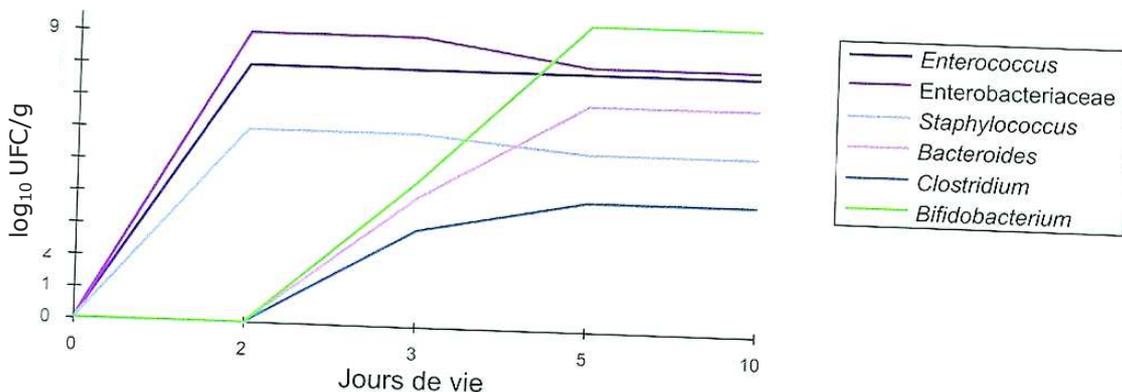
A coté de ces fonctions métaboliques, le microbiote intestinal doit aussi assurer une fonction de barrière. Elle permet d'assurer la résistance à une éventuelle colonisation bactérienne. Si l'équilibre de la barrière est rompu, on peut alors basculer vers un état pathologique.

### 1.4.2.1 Mise en place du microbiote

Parlons maintenant de l'établissement de cette flore digestive.

Ce phénomène reste peu connu, on sait tout de même que la colonisation se fait à la naissance : le nouveau né passe du monde stérile *in utero* à un univers bactérien et viral riche. Le système digestif est rapidement colonisé à partir de la flore de la mère et de l'environnement proche. Petit à petit le nouveau né est exposé à de nouvelles bactéries *via* l'environnement, la nourriture, la flore cutanée et tout ce qui l'entoure afin de constituer une flore intestinale riche et variée. Parmi toutes les bactéries auxquelles il est exposé, le système immunitaire de l'enfant effectue un « tri » pour déterminer celles qui vont pouvoir s'implanter. Il semblerait que la flore la plus proche de celle de l'adulte est obtenue entre 2 et 4 ans.

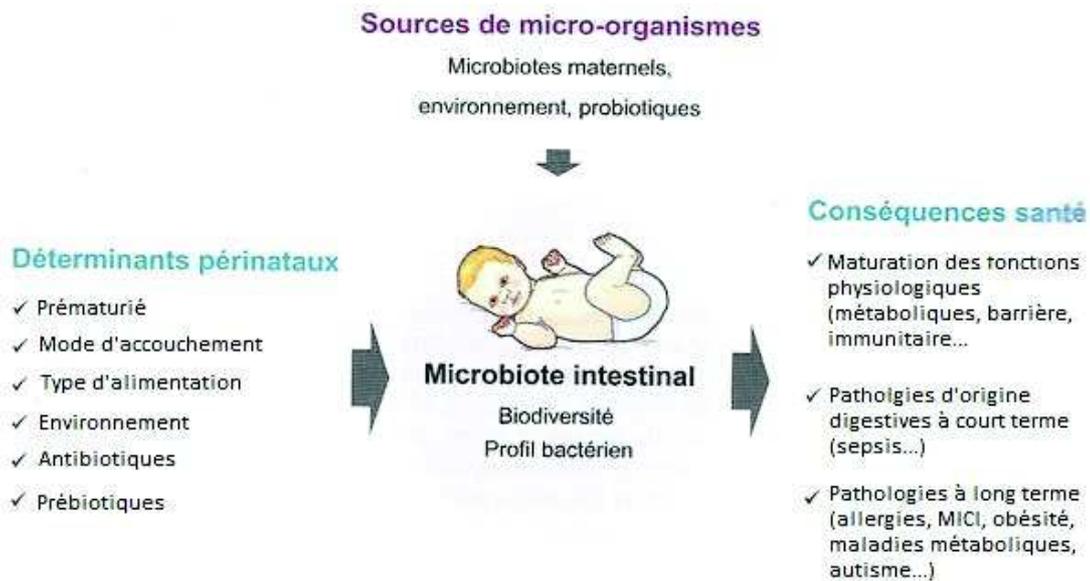
Selon les études, le schéma d'implantation est le suivant : en premier les organismes aérobies-anaérobies facultatifs (entérobactéries avec *E. coli*, entérocoques et staphylocoques) puis les bactéries anaérobies strictes (bifidobactéries, *clostridium*) et enfin les lactobacilles et microaérophiles. (29)



**Figure 15 : Profil d'établissement de la flore durant les premiers jours de la vie (29)**

Sur cette image, le profil bactérien de référence est celui du nouveau-né par voie basse et allaité, avec un établissement de bactéries aérobies-anaérobies facultatives puis de bactéries anaérobies strictes et une dominance du genre *bifidobacterium*. Au cours des premières années de la vie, le profil bactérien va se diversifier et acquérir une stabilité, mais en gardant vraisemblablement une empreinte du profil précoce.

L'implantation de la flore digestive dépend tout de même de nombreux facteurs : le mode d'accouchement, l'environnement, le mode d'alimentation (par exemple l'allaitement ou formule infantile), la prise d'antibiotiques... (29,43)



**Figure 16 : Facteurs influençant l'établissement du microbiote (29)**

Le système digestif est rapidement colonisé : en 2 à 5 jours après la naissance, le microbiote intestinal atteint déjà une concentration de  $10^{10}$  unités formant colonies (UFC) par gramme de selle.

*A contrario*, d'autres études récentes ont suggéré que la colonisation bactérienne pourrait commencer *in utero*. L'environnement utérin ne serait peut être pas complètement stérile : l'étude du liquide amniotique, du cordon ombilical, du placenta et des membranes fœtales ont mis en évidence la présence de micro-organismes.

Cette théorie est appuyée par une étude expérimentale qui a consisté à inoculer par voie orale chez la souris enceinte une souche d'*Enterococcus faecium* génétiquement modifiée. Cette souche a été retrouvée dans le méconium (premières selles du nouveau né) des souriceaux nés par césarienne. Il y aurait donc bien un passage bactérien du tube digestif de la mère vers celui du fœtus *in utero*. (44)

Un retard de colonisation ou une perturbation de l'établissement de la flore peut avoir de nombreuses conséquences nocives. La flore permet la maturation du système immunitaire, or si la stimulation n'est pas optimale, la réponse peut être disproportionnée et le développement de la tolérance peut être altéré.

Il a aussi été montré que la composition de la flore intervenait dans la stimulation des lymphocytes T *helper* et l'équilibre Th1/Th2/Treg.

D'autres études semblent montrer qu'une colonisation plus faible par *bifidobacterium* pourrait être un facteur de risque développement de maladie allergique. (43)

Vient ensuite la puberté. Là aussi, de nombreux événements influencent la composition du microbiote, notamment les nombreuses variations des taux d'hormones souvent produites en grande quantité à ce moment de la vie (par exemple l'hormone folliculo-stimulante, l'hormone lutéinisante, ou encore la testostérone et les œstrogènes). Ce lien microbiote-évolution hormonale a été étudié chez l'animal et serait lié au taux d'androgène, les taux étant plus variables chez l'homme et se stabilisant après castration des mâles.

A l'âge adulte, la composition du microbiote évolue encore sans cesse. Il est donc difficile d'établir un profil type, du fait de la grande variabilité inter mais aussi intra individuelle. (29)

#### 1.4.2.2 Interaction immunité – microbiote, flore digestive et tolérance orale

Voyons plus précisément l'interaction immunité-microbiote.

L'homéostasie intestinale est une balance entre les réponses immunitaires pro-inflammatoires par les lymphocytes T *helper*, entre autres, et les réponses immunitaires anti-inflammatoires par les lymphocytes T régulateurs. Le microbiote joue un rôle dans les deux : une réponse inflammatoire ou une réponse anti-inflammatoire. En effet, les composants microbiens possèdent des motifs moléculaires conservés PAMP et MAMP reconnus par les PRR et qui enclenchent donc la réponse de l'immunité innée engendrant des réponses inflammatoires tandis que d'autres composants induisent des réponses anti-inflammatoires (comme certaines bactéries lactiques). En plus de son action locale, le microbiote a aussi un rôle à jouer dans la régulation systémique en maintenant les populations de lymphocytes T périphériques (dont les lymphocytes T régulateurs).

Certaines bactéries à Gram positif et certaines levures auraient aussi la capacité de produire une cytokine : l'interleukine 10 (IL-10). D'autres comme par exemple *Bacteroides fragilis* ont la capacité de produire un polysaccharide A ayant des propriétés anti-inflammatoires mais également une autre substance capable d'activer les cellules NK. Nous pouvons également citer certaines espèces de *Clostridium* capables de favoriser le développement des cellules T régulatrices. (6,44)

Nous avons parlé du mécanisme de l'allergie et de la place du microbiote dans le développement du système immunitaire, mais quel peut être le lien direct entre le microbiote et le développement de l'allergie alimentaire ?

Des études expérimentales ont montré la place du microbiote dans l'induction et surtout le maintien de la tolérance orale.

Nous savons que chez la souris anxique, une greffe de fèces pouvait restaurer la tolérance. La greffe de fèces, ou transplantation fécale, permet de réimplanter la flore fécale d'un donneur chez un receveur. Ceci peut se faire de différentes manières, soit par la voie basse en utilisant la coloscopie soit par voie haute en utilisant une sonde naso-gastrique. Il a été démontré expérimentalement que le microbiote intestinal pouvait diminuer l'activité cellulaire Th2, favorisant ainsi l'induction de la tolérance orale. La tolérance est souche spécifique, et la période de stimulus est aussi importante. Des souriceaux anxiques ont pu devenir tolérants aux allergènes alimentaires à condition que l'implantation de microbiote ait lieu pendant la période néonatale, ce qui n'était pas le cas avec une implantation plus tardive.

A propos de la sensibilité à l'arachide, une étude de Noval Rivas *et al.* a démontré que l'administration d'antibiotiques à large spectre chez le souriceau augmentait la sensibilité, avec une augmentation des IgG1 et IgE spécifiques. Ceci a été expliqué par une modification profonde de la composition du microbiote intestinal et colique. Puis, après avoir restauré le microbiote par greffe de fèces, la tolérance à l'arachide a pu être augmentée. (44)

La théorie de l'implication du microbiote dans le développement des allergies est confirmée par une étude qui a consisté à utiliser des souris avec une mutation dans la chaîne alpha du récepteur à l'IL-4. La mutation induisait donc chez ces souris une facilité à développer des allergies alimentaires. Le microbiote a été impacté par cette mutation, sa composition a été modifiée. Ensuite, ce microbiote spécifique a été administré par greffe de fèces à des souris anallergiques, il y a bien eu transmission de la sensibilité alimentaire, ceci a été vérifié par dosage des IgE spécifiques et une réponse anaphylactique. Pour finir un transfert de cellules T reg chez ces souris a permis la restauration de la tolérance orale, démontrant ainsi le rôle du microbiote dans la génération des cellules T régulatrices. (44)

Concernant le microbiote chez l'enfant, une étude prospective de Thompson-Chagoyan *et al.* (en 2010) a été menée sur le microbiote fécal de 46 enfants de 2 à 12 mois ayant plusieurs allergies alimentaires IgE-médiées. Ceci au moment du diagnostic puis après 6 mois de traitement sous lait infantile extensivement hydrolysé (lait dans lequel les épitopes ont été neutralisés, il est recommandé dans le traitement des allergies alimentaires au lait de vache). Lors du diagnostic, on observe une augmentation du nombre total de bactéries et une augmentation des anaérobies et des levures chez les enfants allergiques, tandis qu'après 6 mois de traitement on retrouve une augmentation de la proportion de lactobacilles et une diminution des bifidobactéries des entérobactéries et des levures. Une analyse FISH (*fluorescence in situ hybridization*) a aussi été réalisée : des clusters *Clostridium coccoïdes* et *atopbium* ont été trouvés en plus grandes proportions chez ces allergiques, cependant il n'y avait pas de différences concernant les genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Bacteroides*. On retrouvait également des altérations des niveaux fécaux d'acides gras à chaîne courte, ceci évoquant la régulation du microbiote dans le développement de la sensibilisation. Attention cette étude ne prend cependant pas en compte le rôle de l'alimentation entre ces enfants.

Il existe d'autres études sur la corrélation microbiote allergies avec des résultats parfois contradictoires. Par exemple la relation peut être approuvée par l'étude du taux de *Clostridium difficile* qui a été trouvé plus fréquemment dans les fèces d'enfants allergiques, même chose avec l'augmentation du ratio *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* et une diminution de l'abondance en *Ruminococcaceae* qui ont été associées avec le développement ultérieur d'allergie alimentaire. (44)

### 1.4.2.3 A propos de l'allaitement

Le lait maternel est un aliment physiologique qui permet de compléter les mécanismes de défense et la tolérance.

On connaît depuis longtemps le passage des IgA à travers le lait maternel. Ceux-ci assurent l'immunothérapie passive du nouveau né et compensent son déficit physiologique de synthèse d'anticorps au début de la vie. L'allaitement agirait à plusieurs niveaux de mise en place de la tolérance orale : il expose à certains allergènes présents dans le lait, celui-ci contient évidemment des protéines endogènes maternelles, mais des études ont également montré la présence de protéines issues de l'alimentation de la mère et entre autres celles de l'arachide (Ara h1, h2 et h6). L'allaitement module la réaction inflammatoire intestinale car il contient de nombreux facteurs aidant à diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires par l'épithélium immature, et permet le renforcement de la

barrière et le contrôle du passage des allergènes, sans oublier le rôle dans la maturation du système immunitaire. La composition spécifique du lait maternel, riche en oligosaccharides, soutient la croissance de bifidobactéries qui favorisent la prévention des allergies. Le colostrum (lait sécrété par la mère durant les premiers jours de l'allaitement) a une composition particulière qui stimule également la maturation de la barrière intestinale. Il permet également le maintien d'un pH faible favorable au développement des bifidobactéries et des lactobacilles.

Des études assez récentes suggèrent qu'une exposition orale à des allergènes tel que l'arachide durant la période de l'allaitement pourrait aider à la prévention des allergies. (6)

#### 1.4.2.4 Quelle est la place des probiotiques ?

Revenons dans un premier temps sur la définition des probiotiques. Le terme provient du Grec « pro bios » qui signifie pour la vie. Ce sont des micro-organismes (des suppléments alimentaires microbiens vivants ou des composants de bactéries) qui, lorsqu'ils sont administrés vont avoir un impact bénéfique sur le corps. (45)

Les probiotiques ont un effet sur l'épithélium intestinal, mais aussi sur les mécanismes immunitaires humoraux et cellulaires : ils sont associés à une diminution de la réponse inflammatoire. Pour cela, il est envisagé que certains probiotiques puissent transloquer jusqu'aux plaques de Peyer et ainsi rejoindre les ganglions mésentériques afin de mettre en place la réponse immunitaire. Ils interviennent aussi en renforçant la barrière intestinale mais aussi en diminuant la perméabilité aux macromolécules antigéniques. De plus, ils permettent un renforcement de la réponse IgA sécrétoire (qui permet la neutralisation des antigènes potentiellement nocifs). Ceci s'additionne à la sécrétion de mucus qui renforce cet effet protecteur de barrière.

Concernant la prévention des allergies, les probiotiques permettraient une sécrétion accrue d'immunoglobulines A contenues dans les plaques de Peyer. Aussi, des études ont montré que les probiotiques pouvaient permettre de modifier les propriétés immuno-modulatrices de certaines protéines alimentaires et ainsi permettre la réduction de la sécrétion des IgE. L'efficacité est aussi démultipliée lorsque l'on couple prébiotiques et probiotiques.

Concernant la clinique, l'utilisation de probiotiques pendant la grossesse et durant les 6 premiers mois de vie de la naissance chez les nouveaux nés avec risque d'eczéma atopique permet de diminuer les symptômes, d'autant plus en associant avec la prise de prébiotiques. (46,47)

Nous l'avons vu, lorsque le microbiote est déséquilibré, les allergies peuvent être favorisées. Les probiotiques, qui sont un apport externe venant soutenir le microbiote, peuvent donc être une piste à explorer. Ceci fait partie de la prise en charge nutritionnelle de l'allergie, sur laquelle nous allons nous arrêter un instant.

# 2 NUTRITION

---

## **2.1 Education nutritionnelle**

### **2.1.1 Le régime d'éviction en pratique**

#### **2.1.1.1 Principe du régime d'éviction**

Lorsque l'allergie alimentaire à l'arachide est prouvée, nous avons vu qu'un régime d'éviction peut être recommandé. Le régime d'éviction nécessite une motivation importante de la part du patient, il doit être prescrit uniquement lorsque le diagnostic est certain. Selon le niveau de tolérance, ces régimes sont classés en plusieurs catégories, ici de la plus faible à la plus forte éviction :

- Arachide non cachée, ou visible à l'œil nu ou, citée clairement dans la liste des ingrédients
- Huile d'arachide, mentionnée clairement dans la liste des ingrédients
- Mentions conditionnelles « peut contenir des traces » « présence éventuelle »...
- Mentions relative à l'environnement « produit dans un lieu utilisant l'arachide » (48)

Selon la gravité des symptômes, l'évaluation du médecin permettra de déterminer la tolérance et donc le niveau dans lequel placer le patient. Une durée test peut aussi être recommandée. Le patient peut s'entourer d'un médecin nutritionniste et/ou d'une diététicienne qui vont pouvoir le conseiller et l'aider à reconnaître l'arachide qui peut être cachée, par exemple dans les produits industriels. (49)

#### **2.1.1.2 Savoir retrouver l'arachide et décrypter les étiquettes**

L'arachide peut être consommée sous de nombreuses formes : en graines, beurre, ou encore huile. Elle peut aussi être cachée ou transformée dans les produits industriels sous forme pressée et/ou désaromatisée. Attention elle peut aussi être présente en tant qu'excipient dans certains médicaments ou certains topiques dans les cosmétiques par exemple. Il faut donc une vigilance constante et des patients avertis capables de décrypter l'étiquetage de tous les produits, ceci même si la mention dans la liste des ingrédients de produits industriels est désormais obligatoire.

De nombreux cas de réactions croisées sont rapportés concernant les amandes (50% des cas), noix de cajous (40%), pistaches (30%), noix du Brésil (26%) ou encore les noisettes (21%). Il faut donc une précaution particulière avec ses aliments. (23)

Pour indication, voici un tableau présentant les aliments pouvant contenir de l'arachide :

	<b>Aliments pouvant contenir de l'arachide</b>
<b>Lait et produits laitiers</b>	Produits laitiers pour petit-déjeuner contenant des céréales Crèmes dessert parfum praliné
<b>Viande, poissons œufs, charcuterie</b>	aucun
<b>Pain céréales et dérivés</b>	Pain et céréales pour petit-déjeuner contenant de l'arachide Gâteaux apéritifs aromatisés à la cacahuète.
<b>Fruits</b>	La cacahuète sous toutes ses formes.
<b>Matières grasses</b>	Beurre de cacahuètes
<b>Sucre et produits sucrés</b>	Barres de céréales et / ou chocolatées. Tous les biscuits secs Pâtisseries artisanales ou industrielles Barres de céréales et / ou chocolatées contenant des noisettes, des amandes...nougats, pralines, bonbons avec amandes, noisettes. Chocolat aux noisettes, au nougat, noix de pécan... Pâtes à tartiner chocolatées. Produits à bases d'amandes sans étiquetage. Décors de gâteaux, de glace à base de pâte d'amande, avec des poudres dites de « noisettes » ou avec poudres de fruits secs sans précision.
<b>Assaisonnements et condiments</b>	Lire les étiquettes. Sauce de cuisine africaine à base de pâte d'arachide

**Tableau III : Les aliments pouvant contenir de l'arachide, liste du CICBAA (49)**

Concrètement, avec une lecture attentive, l'arachide reste facile à retrouver dans la composition des produits emballés. Il faut cependant être méfiant avec les notions de « traces d'arachides », en effet la quantité contenue ne rentre pas en compte. Il faut aussi prêter attention à tous les mélanges apéritifs contenant des fruits à coque, aux décors contenant de la poudre dite « de noisettes » qui peuvent contenir des noisettes, amandes, cacahuètes ou autre fruits à coque (potentiellement dangereux surtout en cas d'allergie croisée).

Il faut aussi penser à bien préciser l'allergie à chaque personne qui prépare les repas, par exemple au restaurant ou à la cantine scolaire afin d'éveiller l'attention.

La composition des shampoings ou produits cosmétiques doit être minutieusement étudiée, en cherchant les mentions huile d'arachide ou huile d'amande douce. Attention également aux mentions larges ou non précises comme par exemple *seed oil* (huile de graines). En effet, en cas de réaction type

dermatite atopique, la présence de ces ingrédients peut engendrer ou aggraver les réactions.

Concernant les médicaments, l'huile d'arachide est un excipient à effet notoire. Le rôle du pharmacien est donc de s'assurer de l'innocuité des prescriptions si le médecin a conseillé d'éviter l'huile d'arachide. (49)

Voici quelques exemples :

- Concernant les médicaments

ODDIBIL cp enr	
Fumeterre ( <i>Fumaria officinalis</i> L.) (extrait sec des parties aériennes fleuries de)	
.....	220 mg
Solvant d'extraction :	eau
Rapport drogue / extrait :	3,5-4,5 : 1
Pour un comprimé	
Excipients à effet notoire :	lactose, saccharose, huile d'arachide

**Stérogyl 15 « H » :**

	<i>p ampoule</i>
Ergocalciférol (DCI)	600 000 UI

Excipient : huile d'arachide. Gaz d'inertage : azote.

Excipient à effet notoire : huile d'arachide.

**Figure 17 : Médicaments contenant de l'huile d'arachide (50)**

- Concernant les produits cosmétiques

**Ingredients:**  
 Water (Aqua), Alcohol, Salvia Officinalis (Sage) Leaf Extract, Prunus Spinosa Fruit Extract, Pyrus Cydonia Seed Extract, Glycerin, Cymbopogon Citratus (Lemongrass) Extract, Prunus Spinosa Flower Extract, Helianthus Annuus (Sunflower) Seed Oil, Arachis Hypogaea (Peanut) Oil, Equisetum Arvense Extract, Olea Europaea (Olive) Fruit Oil, Citrus Limon (Lemon) Peel Oil, Fragrance (Parfum)\*, Citral\*, Limonene\*, Linalool\*, Geraniol\*, Farnesol\*, Coumarin\*, Citronellol\*, Eugenol\*, Daucus Carota Sativa (Carrot) Root Extract, Simmondsia Chinensis (Jojoba) Seed Oil, Algin, Xanthan Gum, Cetearyl Glucoside, Cetearyl Alcohol, Hydrated Silica.

**Figure 18 : Composition d'un lait pour le corps citron/citronnelle (51)**

eau, huile d'amande douce\*, huile de graine d'arachide\*, cire d'abeille, alcool, linoléate de glycéryle, parfum\*, sorbitan olivate, sulfate de zinc, limonène\*, linalol\*, citronellol\*, géraniol\*, citral\*

\*Composants présents dans les huiles essentielles naturelles

### Figure 19 : Composition d'une crème visage (52)

- Concernant les produits alimentaires

Ingrédients : sucre, sirop de glucose, CACAHUETES, LAIT écrémé en poudre, beurre de cacao, pâte de cacao, huile de tournesol, LACTOSE, petit-LAIT en poudre, matière grasse du LAIT, matière grasse de palme, sel, émulsifiant (lécithine de SOJA), blanc d'OEUF en poudre, protéine de LAIT, extrait naturel de vanille. (Peut contenir: NOISETTE).

## Composition / Ingrédients

AMANDES (30%),cranberries (25%),NOIX DE CAJOU,raisins secs,graines de courge,huile de tournesol

## Allergènes alimentaires

ARACHIDE FRUITS A COQUES

### Figure 20 : Composition d'une barre chocolatée, et d'un mélange pour apéritif (53)

## 2.1.2 Protocoles d'induction de tolérance

Les protocoles d'induction de tolérance ont pour but de développer une tolérance au niveau de la muqueuse digestive. L'induction de tolérance se déroule en 2 étapes. Premièrement une phase d'induction, dont le principe est l'administration à doses croissantes jusqu'à atteindre une dose optimale ou dose couramment consommée. Ensuite, une phase d'entretien aussi appelée phase de maintien, avec une consommation régulière afin de maintenir le bénéfice de l'induction de tolérance. La durée moyenne du protocole est de deux à plusieurs mois.

Ces protocoles d'induction de tolérance seront plus largement traités dans la partie 3.

## 2.1.3 Réglementation

Afin de protéger au mieux les personnes allergiques, et de mieux informer chaque consommateur, les normes d'étiquetage ont évolué.

Au niveau international on trouve le codex alimentarius. Celui-ci rassemble des normes générales qui permettent d'assurer la qualité et l'innocuité des aliments. On y trouve également des recommandations qui encouragent l'étiquetage obligatoire et la présence de la composition complète (y compris les additifs alimentaires). Cependant, cette réglementation n'était pas suffisante notamment à cause de la règle des 25%. Celle-ci précisait que si un composé était présent à moins de 25% dans la composition du produit fini, il n'était pas obligatoirement rapporté sur l'étiquette du produit. Il était donc parfois, selon le niveau de « participation » du fabricant, impossible de retrouver la composition précise. De plus tous les additifs n'étaient pas obligatoirement mentionnés, de même pour les auxiliaires technologiques.

Il y a eu depuis quelques évolutions. Actuellement le règlement INCO pour information des consommateurs (n°1169/2011) a permis une simplification et une clarification de l'étiquetage des denrées alimentaires qui sont commercialisées dans l'Union Européenne. Concernant les principaux allergènes, il y a dorénavant l'obligation de les mentionner et de les mettre en évidence dans la liste des ingrédients, que ce soit pour les produits préemballés ou les produits non emballés (ceci est applicable depuis décembre 2014). Attention, il n'y a pour l'instant aucune obligation concernant les denrées alimentaires vendues en vrac. (5,54)

Concernant la prévention des allergies, une liste de 14 allergènes à déclaration obligatoire à été mise en place. (55)

Liste des allergènes	Exclusions
Céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut ou leurs souches hybridées) et produits à base de ces céréales	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Sirops de glucose à base de blé, y compris le dextrose</li> <li>▶ Maltodextrines à base de blé</li> <li>▶ Sirops de glucose à base d'orge</li> <li>▶ Céréales utilisées pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques.</li> </ul>
Crustacés et produits à base de crustacés	
Oeufs et produits à base d'oeufs	
Poissons et produits à base de poissons	Gélatine de poisson utilisée comme support pour les préparations de vitamines ou de caroténoïdes ou ichtyocolle utilisée comme agent de clarification dans la bière et le vin
Arachides et produits à base d'arachide	
Soja et produits à base de soja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Huile et la graisse de soja entièrement raffinées</li> <li>▶ Tocophérols mixtes naturels</li> <li>▶ Phytostérols et esters de phytostérol dérivés d'huiles végétales de soja</li> <li>▶ Ester de stanol végétal produit à partir de stérols dérivés d'huiles végétales de soja</li> </ul>
Lait et produits à base de lait (y compris de lactose)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Lactosérum utilisé pour la fabrication de distillats alcooliques, y compris d'alcool éthylique d'origine agricole</li> <li>▶ Lactitol</li> </ul>
Fruits à coques (amandes, noisettes, noix, noix de : cajou, pécan, macadamia, du Brésil, du Queensland, pistaches) et produits à base de ces fruits)	Fruits à coques utilisés pour la fabrication de distillats alcooliques, y compris d'alcool éthylique d'origine agricole
Céleri et produits à base de céleri	
Moutarde et produits à base de moutarde	
Graines de sésame et produits à base de graines de sésame	
Anhydride sulfureux et sulfites en concentration de plus de 10mg/kg ou 10 mg/l (exprimés en SO <sub>2</sub> )	
Lupin et produits à base de lupin	
Mollusques et produits à base de mollusques	

**Tableau IV : Liste des 14 allergènes à déclaration obligatoire (56)**

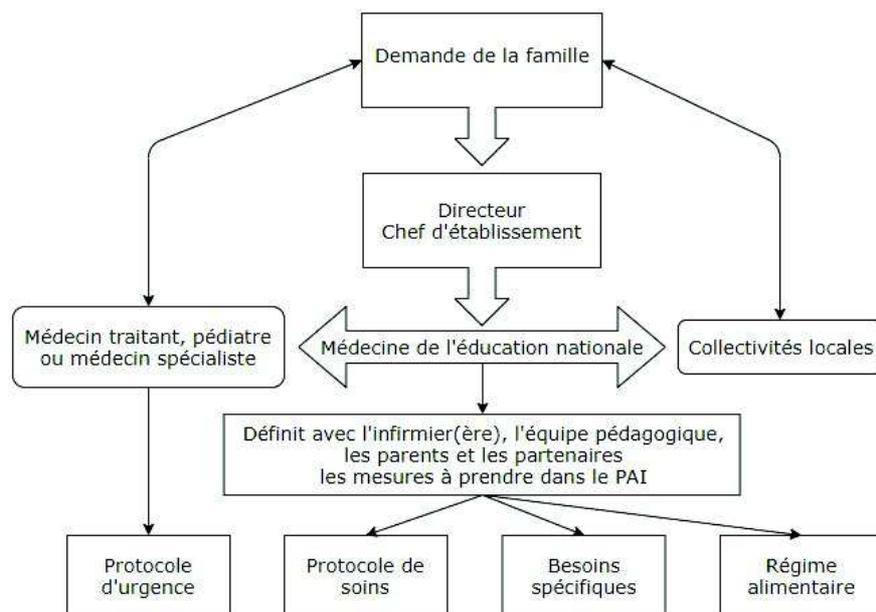
Le codex alimentarius a aussi évolué : la règle des 25% a été supprimée (il existe cependant des dérogations, même si leur nombre est limité, pour certains ingrédients qui entrent à moins de 2% dans la composition du produit fini). Aussi, les substances auxiliaires technologiques et les additifs doivent maintenant systématiquement figurer sur l'étiquette. (23)

#### 2.1.4 En milieu scolaire, le plan d'accueil individualisé

Parlons maintenant de la prise en charge des enfants allergiques dans le milieu scolaire. Le patient et sa famille ont la possibilité d'élaborer un projet d'accueil personnalisé (PAI). C'est une démarche d'accueil qui résulte d'une réflexion entre les soignants, la famille, l'école et tous les intervenants entrant dans la prise en charge et l'accueil du patient.

Le cadre légal du PAI s'appuie sur la circulaire interministérielle 2003-135 de septembre 2003 puis sur la loi n°2005-102 de février 2005 et l'article L.112.2.

L'initiative de réaliser ce PAI doit se faire à l'initiative des familles, la demande est faite auprès du directeur de la structure (ou le chef d'établissement). Le médecin généraliste choisi par la famille rédige un document qui doit ensuite être validé par un médecin de l'éducation nationale. (6)



**Figure 21 : Les intermédiaires du PAI (57)**

Le document rédigé dans le cadre du PAI comporte les renseignements médicaux utiles à la prise en soin de l'enfant (par exemple son traitement habituel accompagné de l'ordonnance), une note explicative sur les signes cliniques à reconnaître et le protocole d'intervention en cas de réaction et en cas d'urgence (un protocole de soin), la dispense ou l'aménagement de certaines activités si nécessaire, le contenu de la trousse d'urgence et l'organisation des repas.

Attention, le secret professionnel reste tout de même applicable. Il y a donc obligation de discrétion concernant les informations que le patient ou sa famille ne souhaitent pas dévoiler. (5)

Concernant la restauration, des repas adaptés sont fournis selon les recommandations médicales (d'où le lien nécessaire avec la commune, surtout dans l'enseignement primaire car elle est responsable de l'organisation des

services de restauration) ou un panier repas est fourni par les parents qui dans ce cas en assument les responsabilités.

Ce document est établi pour une année scolaire et peut être reconduit en ajoutant si besoin des modifications. Le document doit être finalisé avec le chef d'établissement en lien avec le médecin de l'éducation nationale.

En 2003, les rôles de chacun ont été établis, à travers différentes situations afin de préciser les conditions d'établissement du PAI.

Rôles du médecin spécialiste en allergologie (allergologue, pédiatre...) ou du médecin généraliste selon ses compétences propres	Rôles du médecin de l'Éducation nationale
Vérifier que l'indication du PAI est conforme aux recommandations, informer les parents des modalités encadrant sa mise en place, recueillir le souhait des parents et de l'enfant s'il est en âge de l'exprimer et l'autorisation expresse de la famille	Recueillir les informations de la famille, du médecin traitant et du spécialiste pour les conditions de mise en place du PAI à la demande et en accord avec la famille
Fournir les informations claires, concises, écrites sur la nature de l'(des) allergène(s) dont il faut faire l'éviction à l'enfant, sa famille et au médecin de l'Éducation nationale	Vérifier que l'indication du PAI est conforme aux recommandations et que le PAI dans les conditions proposées sera applicable en analysant les possibilités d'accueil de l'enfant y compris en restauration scolaire, prenant en compte les éléments communiqués de l'état de santé de l'enfant et les ressources de l'établissement d'accueil
Proposer les modalités de la restauration – exclusion restauration scolaire, panier-repas fourni par les parents, panier-repas fourni par la restauration scolaire tenant compte de l'(des) éviction(s), restauration autorisée sous la responsabilité des parents... – à l'enfant, sa famille et au médecin de l'Éducation nationale	Faciliter l'accueil de l'enfant allergique en assurant des conditions de sécurité optimale dans l'établissement, dans le respect des préconisations d'ordre allergologique en prenant en compte les ressources de l'établissement d'accueil et en les ajustant, le cas échéant
Proposer une conduite à tenir écrite, claire, facile à lire pour des personnels non soignants en cas de réaction allergiques (conduites à tenir disponible sur les sites Internet lesallergies.fr ou sfp2a.fr)	S'assurer de la disponibilité des membres du personnel de l'établissement, recueillir le consentement de ceux-ci et procéder à leur formation en termes de prévention de l'allergie, de reconnaissance des signes allergiques puis de soins d'urgence selon les demandes spécifiques des établissements et le projet individualisé défini pour chaque enfant. Une démonstration des différents stylos auto-injectables d'adrénaline factices devrait, dans l'idéal, être proposée aux différents intervenants lors de la mise en place d'un PAI et être renouvelée.
Favoriser le lien avec les différents personnels en milieu scolaire – médecin, infirmier(ère), personnel enseignant et de la restauration... –, l'enfant et sa famille	Favoriser le dialogue avec les personnels enseignants et de la restauration
Informier régulièrement le médecin de l'Éducation nationale et les autres partenaires médicaux (généraliste, allergologue, pédiatre...) des modalités du suivi allergologique, du traitement (médicament, induction de tolérance...) et du régime alimentaire et des modifications éventuelles	Informier le spécialiste des accidents allergiques ou des difficultés éventuelles dans l'application du PAI en milieu scolaire quand il en a connaissance Ajuster le PAI en fonction de l'évolution

**Tableau V : Rôle des médecins dans l'établissement du PAI en milieu scolaire pour un enfant avec une allergie alimentaire (58)**

Tout enfant allergique peut bénéficier de ce PAI, un maire qui refuse un enfant allergique en restauration s'expose à une condamnation car il s'agit d'une discrimination.

En cas de réaction en milieu scolaire, le SAMU (service d'aide médicale d'urgence) doit être contacté en urgence. Le personnel de la communauté

éducative doit être formé aux gestes d'urgence afin d'être autorisé à utiliser le stylo auto-injectable d'adrénaline en cas d'anaphylaxie.

Le PAI permet également, sur la demande des familles, d'apporter des médicaments par voie orale ou inhalée (évidemment accompagnés d'une prescription) afin de pouvoir répondre à la pathologie de l'enfant. (6,59)

### 2.1.5 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique consiste à rendre des patients conscients et informés de leurs maladies et de leurs soins, dans le but de les aider à comprendre leur maladie et leur traitement. Elle vise à aider le patient et sa famille à acquérir ou maintenir les compétences pour mieux gérer au quotidien sa maladie.

Dans le cadre de l'allergie alimentaire, elle consiste à pouvoir repérer l'allergène mis en cause afin d'éviter l'accident et savoir réagir si l'exposition au produit allergisant se produit.

Le GREATA (groupe de réflexion en éducation thérapeutique dans l'allergie alimentaire) est particulièrement impliqué dans la mise en place de l'éducation thérapeutique et a rédigé un référentiel sur la manière de tenir un entretien.

Le programme d'éducation thérapeutique est divisé en 4 étapes :

- Le diagnostic éducatif : il permet de recueillir les besoins et les attentes du patient. Il permet de connaître le patient : qui il est, ce qu'il fait, que sait-il de son allergie alimentaire, quel est son ressenti par rapport à la pathologie.
- L'alliance thérapeutique : il s'agit de définir un programme personnalisé : il permet de définir les compétences d'adaptation et d'auto-soins qui sont à appréhender avec le patient afin de pouvoir réaliser son projet.
- Planifier et mettre en œuvre les séances d'éducation thérapeutique. Les séances peuvent être personnelles ou collectives ou les deux en alternance. Il faut définir le contenu, les méthodes et les techniques d'apprentissage. Pour la réalisation de ces séances, de multiples outils éducatifs peuvent être utilisés.
- Evaluation individuelle : elle permet de réaliser les progrès du patient, faire le point sur ce qu'il a compris et sait faire et ce qu'il reste à acquérir. L'évaluation est réalisée à tout moment du programme, au moment du diagnostic éducatif, de l'apprentissage (même parfois à chaque séance), et à la fin du programme. Plusieurs points sont évalués : le savoir, le savoir faire mais aussi le sentiment d'auto efficacité (le patient pense-t-il pouvoir s'en sortir face à une situation complexe). (60)

Dans le cadre de l'allergie alimentaire, le GREATA a rédigé un référentiel des compétences. Il a été réalisé en conformité avec les données de la HAS.

Les séances d'éducation thérapeutique concernent l'enfant et ses parents, les objectifs à atteindre sont différents selon l'âge de l'enfant. Les compétences d'adaptation et d'auto soin sont aussi abordées. (61)

COMPETENCES		OBJECTIFS PEDAGOGIQUES A TRAITER DANS LES SEANCES D'EDUCATION THERAPEUTIQUE			
		<b>Enfant &lt;6 ans (maternelle)</b>	<b>6-10 ans (primaire)</b>	<b>&gt; 11 ans (collège + lycée)</b>	<b>Parents</b>
<b>Compétences</b>					
Faire connaître ses besoins S'exprimer, Informers son entourage		Dire que l'on a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels on est allergique Montrer son allergène Exprimer ses émotions et ses difficultés Expliquer la maladie et les évictions alimentaires	Dire que l'on a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels on est allergique Exprimer ses émotions et ses difficultés Avertir l'entourage des risques liés à son allergie Expliquer la trousse d'urgence à l'entourage Expliquer la maladie et les évictions alimentaires	Dire que son enfant a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels il est allergique Exprimer les difficultés avec l'enfant, la fratrie et dans le couple <b>Exprimer ses propres émotions et ses difficultés</b> Avertir l'entourage des risques liés à cette allergie Expliquer la trousse d'urgence à l'entourage et à son enfant Expliquer la maladie et les évictions alimentaires	
Comprendre S'expliquer		Faire le lien entre aliment et risque de réaction allergique	Faire le lien entre aliment et risque de réaction allergique	Citer les aliments interdits et les noms équivalents Comprendre les mécanismes de l'AA Comprendre l'action du traitement et ses indications Comprendre les résultats du bilan allergologique	Citer les aliments interdits et les noms équivalents Comprendre les mécanismes de l'AA Comprendre l'action du traitement et ses indications Comprendre les résultats du bilan allergologique
Repérer, Analyser Mesurer*		<b>Reconnaître les signes d'allergie</b> Connaître son ou ses référents Repérer les aliments interdits Connaître les médicaments de sa trousse d'urgence Identifier les situations à risque de la trousse d'urgence	<b>Reconnaître les signes d'allergie et les signes de gravité</b> Repérer les aliments interdits Connaître les médicaments de sa trousse d'urgence Identifier les situations à risque (cantine, sorties de classe, goûter anniversaire, école, restaurant...)	<b>Reconnaître les signes d'allergie</b> <b>Connaître et repérer les signes annonciateurs et les signes de gravité</b> Repérer les aliments interdits Identifier les facteurs aggravants (asthme, alcool, effort, drogue...) Connaître les médicaments de sa trousse d'urgence Identifier les situations à risque (école, sorties, fêtes, restaurant...)	<b>Reconnaître les signes d'allergie</b> <b>Connaître et repérer les signes annonciateurs et les signes de gravité</b> Repérer les aliments interdits Identifier les facteurs aggravants (asthme, alcool, drogue, effort...) Connaître les médicaments de la trousse d'urgence Identifier les situations à risque (école, sorties, fêtes, restaurant...)
Faire face décider*		<b>Prevenir un adulte</b> <b>réfèrent</b>	<b>Prevenir un adulte réfèrent</b>	<b>Faire à une réaction allergique, appeler à l'aide</b> (si besoin le SAMU) et utiliser la trousse d'urgence, en fonction des signes.	Réagir face à une situation urgente, utiliser la trousse d'urgence, appeler le SAMU en fonction des signes
Résoudre un problème*		Repérer les aliments interdits à partir de la lecture des étiquettes Savoir ou est la trousse d'urgence	Repérer les aliments interdits à partir de la lecture des étiquettes Savoir ou se trouve sa trousse d'urgence Connaître le n° du SAMU (15) Choisir un repas sans allergènes	Repérer les aliments interdits à partir de la lecture des étiquettes Savoir où se trouve la trousse d'urgence Connaître le n° du SAMU (15) Confier son enfant en toute sécurité	
Pratiquer faire*		Découvrir l'Anapen trainer Inhaler correctement un B2 adulte	Manipuler l'Anapen trainer Inhaler correctement un B2	<b>Injecter l'Anapen</b> Faire prendre à l'enfant son B2	<b>Injecter l'Anapen</b> Faire prendre à l'enfant son B2
Adapter réajuster*		Refuser un aliment interdit ou inconnu en toute circonstance	Refuser un aliment interdit ou inconnu en toute circonstance	<b>Refuser un aliment interdit ou inconnu en toute circonstance</b>	<b>Respecter les évictions en toute circonstance</b> Composer un repas équilibré sans allergène Vérifier la date de péremption de l'ANAPEN et des médicaments Assurer le suivi médical allergologique
Utiliser les ressources Faire valoir ses droits			Solliciter l'aide d'un réfèrent (médecin, diététicienne, psychologue) Trouver l'information : internet, associations... Faire valoir ses droits dans le milieu scolaire et extra scolaire (application du PAI)	Savoir solliciter l'aide d'un réfèrent (médecin, diététicienne, psychologue) Savoir où trouver de l'information : internet, associations... Faire valoir les droits de l'enfant à recevoir des soins en milieu scolaire et extra scolaire Demander un PAI	Savoir solliciter l'aide d'un réfèrent (médecin, diététicienne, psychologue) Savoir où trouver de l'information : internet, associations... Faire valoir les droits de l'enfant à recevoir des soins en milieu scolaire et extra scolaire Demander un PAI

Tableau VI : Recueil des objectifs du GRETA (61)

## **2.2 Les prébiotiques**

Avant d'en venir à proprement dit aux probiotiques, nous allons aborder les prébiotiques.

Ils ont été décrits pour la première fois en 1995, une découverte assez récente de Gibson et Roberfroid en tant qu' « ingrédients alimentaires non digestibles influençant de manière bénéfique la santé de l'hôte en stimulant l'activité d'une ou plusieurs bactéries commensales du côlon ».

Les prébiotiques doivent résister à la digestion par l'estomac et la partie haute de l'intestin, pouvoir être fermentés par le microbiote intestinal et enfin stimuler la croissance ou l'activité des bactéries intestinales.

Ce sont les substrats des substances non digestives. Ils sont composés de sucres liés comme les oligosaccharides et polysaccharides à chaîne courte. Les plus couramment utilisés sont les fructooligosaccharides (FOS), les galactooligosaccharides (GOS), l'inuline et le lactulose.

Leur fermentation génère des acides gras à chaîne courte comme l'acétate, le propionate ou le butyrate. Ceux-ci permettent le développement de bactéries qui les consomment comme les bifidobactéries et les lactobacilles, ou encore certaines bactéries commensales ayant des propriétés anti inflammatoires comme par exemple *Faecalibacterium prausnitzii*. (29) Les prébiotiques pourraient donc être considérés comme des « aliments pour bactéries », capables de favoriser leur croissance. Ils vont pouvoir participer à la modulation du microbiote en agissant sur le nombre de bactéries, en favorisant l'expansion des bactéries bénéfiques et en limitant celle des bactéries pathogènes.

Ils sont retrouvés dans l'alimentation, par exemple les FOS et l'inuline sont retrouvés dans les poireaux, les oignons, l'ail ou encore les bananes et les céréales. (62)

Dans les allergies, il a été démontré que leur administration, notamment par le biais de laits infantiles avec addition de ces derniers, favorisait une réponse immunitaire en faveur de la tolérisation. Ceci pourrait être expliqué par le fait qu'ils diminuent le pH colique en inhibant certaines bactéries, permettant aussi ainsi d'accroître le nombre de bifidobactéries et de lactobacilles dans l'intestin. (29)

Pour tester leur efficacité, des souris en gestation ont reçu chaque jour un complément à base de GOS et d'inuline. Le protocole a été prolongé en phase d'allaitement. Trois semaines après le sevrage des petits, ceux-ci ont été exposés à des protéines de blé. Il se trouve que les chercheurs ont observé moins de réactions chez les souriceaux dont les mères ont reçu les prébiotiques que les autres. (63)

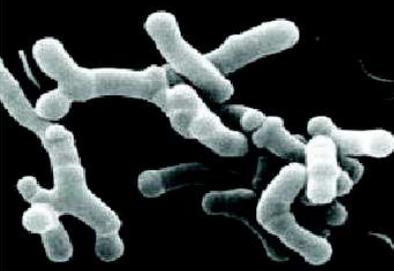
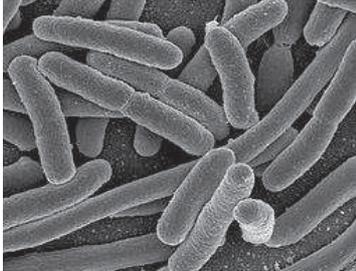
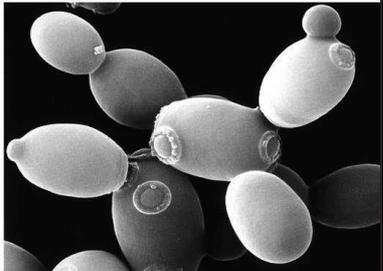
## **2.3 Les probiotiques**

Nous avons vu que les bactéries jouent un rôle important dans le développement du système immunitaire, et que le microbiote intestinal était impliqué dans la mise en place de la tolérance, et la sensibilisation aux allergènes. La modulation du microbiote intestinal pourrait-elle intervenir dans ces phénomènes ?

### 2.3.1 Qu'est ce que c'est ?

On définit un probiotique comme une bactérie (pour la plupart, *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium sp*, *E. coli*, *Streptococcus sp*, *Bacillus sp*) ou levure (*Saccharomyces boulardii* et *cerevisiae*) qui doit être inoffensive, stable dans l'acide ou la bile, capable d'adhérer aux cellules intestinales et produire des composés anti microbiens. Elle doit aussi pouvoir réduire l'adhésion des pathogènes, et rester viable et stable tout au long du passage dans le tractus gastro-intestinal. Une souche probiotique doit avoir un effet bénéfique chez l'hôte, être naturellement présente dans l'intestin et doit être capable de le coloniser (même si la colonisation n'est pas durablement installée) y persister et se multiplier.

Voici un tableau présentant quelques exemples de souches considérées comme probiotiques, vues au microscope :

		Souche		
en		<i>Bifidobacterium sp</i>	<i>E. Coli</i>	<i>S. cerevisiae</i>
Image microscopie				

**Tableau VII : Quelques exemples de probiotiques (64–66)**

Les probiotiques représentent donc un apport de bactéries extérieures à l'organisme, alors que le microbiote intestinal représente les bactéries, virus et micro-organismes déjà présents et installés à cet endroit. Les probiotiques vont donc pouvoir compléter ou coloniser le microbiote.

Parlons un peu de l'historique des probiotiques.

Les bactéries lactiques (LAB) ont été découvertes au début du 20<sup>ième</sup> siècle par E. Metchnikoff (scientifique ukrainien), qui a prouvé que celles-ci pouvaient augmenter la durée de vie et offraient des bénéfices pour la santé. Pour cela, il a démontré la théorie de « l'auto intoxication intestinale », dont le principe est que les conséquences de la présence de bactéries comme *Clostridium* pouvaient être supprimées en modifiant la composition du microbiote.

Le pédiatre H. Tissier a, lui aussi, montré que les selles d'enfants souffrant de diarrhées avaient une composition particulière : il y a observé des bactéries en forme de Y qu'il nomma *Bacillus bifidus communis*. Ces bactéries n'étaient pas présentes chez les enfants non malades.

Enfin, durant la première guerre mondiale, A. Nissle a eu l'idée d'administrer des souches non pathogènes d'*Escherichia coli* pour traiter des infections intestinales aiguës. (44)

### 2.3.2 Intérêts

Lorsqu'il y a un déséquilibre dans le microbiote intestinal, on parle de dysbiose. Elle peut être vue comme une anomalie de la composition du microbiote. Ceci peut être un excès de micro organismes potentiellement délétères, un manque de micro organismes bénéfiques, ou une perte de structure de l'écosystème. La dysbiose peut entraîner diverses pathologies.

De nombreux essais thérapeutiques randomisés contrôlés en double aveugle ont démontré des effets certains des probiotiques. On trouve parmi ces indications les diarrhées associées à la prise d'antibiotiques. Dans ce cas, ils permettent de les prévenir ou d'en raccourcir la durée, notamment avec *Saccharomyces boulardii* et certaines souches de lactobacilles acidophiles ou *casei*.

Une autre indication des probiotiques est la gastroentérite, ils permettent d'en réduire la sévérité et leur utilisation fait désormais partie des recommandations de prise en charge par l'*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology*, notamment pour les souches *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus* ou *L. rhamnosus*.

Le syndrome de l'intestin irritable et l'inconfort intestinal peuvent aussi être améliorés par l'utilisation de probiotiques.

Les effets ont également été prouvés sur la digestion du lactose, ceux-ci ont un effet direct grâce à l'apport de lactase contenue dans les souches.

Les perturbations du microbiote jouent un rôle pro-inflammatoire impliqué dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Un produit particulier : VSL#3®, composé de 4 souches de lactobacilles (*casei*, *plantarum*, *acidophilus* et *bulgaricus*) et 3 souches de bifidobactéries (*longum*, *breve*, *infantis*) et d'un *S. thermophilus*, a été étudié chez 40 malades durant 9 mois. L'utilisation du VSL#3® a permis de diminuer les récurrences de pouchite (inflammation de la poche constituée après une anastomose iléo-anale) de moitié. Dans le contexte des MICI, *E. Coli* Nissle 1997, commercialisé en Allemagne est aussi indiqué dans la prévention de la rechute de rectocolite.

On trouve aussi d'autres indications comme la prévention des infections non digestives (infections hivernales, urinaires ou respiratoires), l'eczéma du nourrisson et la prévention des allergies notamment pour les souches de lactobacilles dont nous parlerons un peu plus tard. (29)

### 2.3.3 Précautions d'usage

Penchons nous à présent sur une autre question : peut-il y avoir des effets indésirables à l'utilisation de ces probiotiques ?

Globalement, la tolérance et la sécurité sont assez élevées. Les risques avec les produits commercialisés sont très faibles car les souches sont rigoureusement sélectionnées, et les pathogènes sont exclus. Le risque d'infection est donc particulièrement faible, même si quelques cas ont été rapportés. Ces cas d'infections par des levures ou probiotiques ont été observés en conditions

particulières et pré disposantes : présence de cathéter, anomalies valvulaires (pour les cas d'endocardites), terrain immunodéprimé...

Le risque de passage dans le sang, par translocation par exemple, doit être étudié. Il s'agit du passage de micro organismes gastro-intestinaux vers des sites extra intestinaux. Globalement, un petit nombre de bactéries se transloquent en continu, mais ceux-ci sont rapidement pris en charge dans les organes lymphoïdes. Lorsque la barrière est altérée ou que la perméabilité est augmentée, une infection peut se déclencher, notamment en cas d'immunodépression.

Dans une autre étude, le risque potentiel de déconjugaison et de deshydroxylation des sels biliaires dans l'intestin grêle a été soulevé. Ceci peut induire des diarrhées et des lésions intestinales. Chez certains patients particuliers *L. acidophilus* et *bifidobacterium* pourraient transformer les sels biliaires primaires conjugués en sels secondaires libres.

Un autre risque à prendre en compte est la capacité de certaines souches à dégrader le mucus (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus* et *bifidobacterium* sp), cependant cette dégradation n'a été observée ni *in vitro* ni *in vivo* chez les rats.

Enfin, lors d'une administration par voie parentérale, certaines souches peuvent, *via* la sécrétion de cytokines, induire des effets secondaires type fièvre et maladies auto-immunes. Ces effets ne sont pas retrouvés *per os*, même à fortes doses. (29,67)

#### 2.3.4 Mécanismes d'action

Les probiotiques ont de multiples mode d'action.

Tout d'abord ils ont une action directe par la modification du chyme (qui est le résultat de la digestion du bol alimentaire au moment de son passage dans l'intestin) et de tout l'écosystème digestif. Il existe de nombreuses interactions micro-organismes hôte. La compétition pour les nutriments essentiels protège l'hôte de la prolifération des bactéries pathogènes. En effet, l'apport de probiotiques permet de diminuer la quantité de nutriments disponibles pour les bactéries pathogènes, car eux aussi vont se nourrir de ces mêmes nutriments. Ils peuvent ainsi modifier les fermentations délétères.

Les probiotiques agissent aussi en renforçant la barrière intestinale. Certaines souches de lactobacilles seraient capables de moduler l'expression de gènes codant pour les protéines impliquées dans les jonctions serrées.

Ils ont aussi la faculté de réparer la barrière en cas de dommage en restaurant l'intégrité de la muqueuse grâce à l'augmentation de l'expression et la redistribution des protéines des jonctions serrées et de la protéine kinase C.

Ils peuvent aussi protéger du stress oxydatif et des dommages provoqués par les cytokines en activant la voie des PKB/Akt et en inhibant la voie des p38/MAPK.

Une autre piste d'action de renforcement de la barrière peut être explorée, celle de l'induction de la libération de peptides antimicrobiens. Par exemple, les défensines sont naturellement sécrétées par les cellules de Paneth et les entérocytes ou les cellules caliciformes. Elles sont impliquées dans la lutte contre les bactéries, champignons et virus. Il existe plusieurs familles de peptides antimicrobiens à côté de ces défensines comme les cathélicidines et les lectines par exemple. La stimulation des TLR des cellules épithéliales va permettre la production de ces peptides antimicrobiens de la famille des lectines (type C), et la stimulation de la protéine NOD des cellules de Paneth va permettre la production d'un sous type d'alpha-défensines. Ces peptides antimicrobiens sont généralement retenus dans le mucus.

Certaines souches de probiotiques peuvent aussi participer à l'augmentation de la production et la sécrétion d'IgA, qui participent à la neutralisation des pathogènes. En effet les plasmocytes de la lamina propria produisent des IgA spécifiques d'un antigène donné. Ils permettent de limiter le contact et la pénétration des bactéries dans la surface épithéliale ou les muqueuses. Les lactobacilles seraient également capables de produire du peroxyde d'hydrogène qui inhibe l'implantation de certaines souches potentiellement pathogènes. (29,44)

Les probiotiques peuvent aussi agir en modulant le système immunitaire. Tout d'abord sur l'immunité innée. En effet, les probiotiques ont la capacité d'être reconnus par les TLR (notamment les lactobacilles), leur permettant ainsi de participer à la modulation de l'inflammation. Concernant l'immunité adaptative, les probiotiques interagissent avec de nombreuses cellules : les entérocytes, les cellules dendritiques, les lymphocytes... Ils seraient également capables d'influencer la production de cytokines et donc d'influencer la différenciation des lymphocytes T. Les lactobacilles peuvent même influencer la libération d'IFN et d'IL-12 ou encore d'IL-4, de cytokines par les cellules du système immunitaire. Ils peuvent aussi moduler la réponse de l'immunité adaptative en jouant sur la balance Th1/Th2 via l'expression des cytokines pro et anti inflammatoires. (44)

### 2.3.5 Pharmacocinétique des probiotiques

Il est important de comprendre le comportement des probiotiques dans le tractus gastro-intestinal. Pour cela des échantillons ont été récoltés dans la lumière intestinale. La concentration en probiotique a ensuite été mesurée. Le pourcentage de survie à différents endroits peut permettre la comparaison des différentes souches et de comprendre leur fonctionnement. Nous savons que la concentration nécessaire pour obtenir un effet clinique est supérieure à  $10^6$  UFC/g dans l'intestin grêle et  $10^8$  UFC/g dans le colon.

De nombreux facteurs influencent la survie des probiotiques comme par exemple le véhicule dans lequel ils sont intégrés. Aussi, l'hôte possède de nombreux moyens de défense auxquels les probiotiques doivent faire face : l'acide gastrique, les sels biliaires, les sucs pancréatiques et autres sécrétions digestives. Le ralentissement du péristaltisme est aussi un moyen de défense, car celui-ci favorise la colonisation bactérienne.

La survie des probiotiques est souche dépendante, certains sont détruits dans l'estomac alors que d'autres peuvent atteindre les fèces. Même parmi la famille des lactobacilles, il existe des différences. *L. pantarum*, *L. salivarius* et quelques bifidobactéries ont montré de très grandes capacités de survie avec une concentration dans l'iléon supérieure à  $10^7$  UFC/ml après une dose. 25 à 30% des *bifidobacterium* ingérées ont pu être récupérés dans les fèces. D'autres études ont retrouvé environ  $10^6$  UFC/g de *L. rhamnosus* et  $10^5$  UFC/g de *S. boulardii* dans les selles de volontaires sains.

Généralement, les probiotiques sont excrétés environ 5 jours après leur ingestion, cependant certaines souches comme les lactobacilles peuvent persister dans les fèces sur une période plus longue.

Les propriétés d'adhésion à la muqueuse intestinale font parti des principales caractéristiques des probiotiques. Cependant, celle-ci peut aussi grandement différer, d'une souche à une autre. Par exemple, une étude a consisté à administrer un mélange de différents lactobacilles à des volontaires sains. Des

biopsies ont ensuite été réalisées afin d'étudier la colonisation bactérienne de la muqueuse intestinale et rectale. Parmi les souches, *L. plantarum* a pu être retrouvé dans les biopsies jusqu'à 11 jours après l'ingestion, et *L. rhamnosus* était présent 12 jours après la dernière ingestion dans les biopsies du colon.

Intéressons nous maintenant à la pharmacocinétique de la lactase dans l'intestin grêle. Comme les composés actifs des spécialités à base de probiotiques sont difficiles à suivre, nous allons l'utiliser comme substance véhiculée par les probiotiques. Pour cela, des sujets déficients en lactase ont ingéré 400 g de yaourt, et d'autres ont ingéré 400 g de yaourt chauffé afin d'en détruire la lactase. Le chyme a été collecté durant les 8 heures suivant l'ingestion. Il en a résulté qu'1/5<sup>ième</sup> de la lactase a atteint l'iléon terminal et que la quantité de lactose non digérée était nettement inférieure lors de l'ingestion de yaourt non chauffé. (67)

En résumé, les probiotiques qui passent dans le tractus adhèrent à différents endroits et sur une durée différente selon la souche utilisée.

### 2.3.6 Etude des lactobacilles (LAB)

Les lactobacilles ou *lactic acid bacteria* (LAB), sont fréquemment utilisés pour la production de produits fermentés. Ils sont naturellement présents dans le tractus gastro-intestinal de l'individu sain. Ils sont résistants aux sucs gastriques, peuvent adhérer à la paroi intestinale et ont une action antagoniste contre certaines bactéries potentiellement pathogènes. Aussi, certains lactobacilles ont la capacité de produire des substances bactériostatiques comme le peroxyde d'hydrogène et des peptides antimicrobiens appelées lactocines.

Voici les espèces de lactobacilles les mieux documentées : *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis* et *Leuconostoc mesenteroides*

Ces espèces sont également fréquemment utilisées dans l'industrie pharmaceutique. (46)

Des études comparatives ont été menées concernant la microflore intestinale et le lien avec l'incidence des allergies. Les résultats ont montré qu'une réduction du nombre de lactobacilles et une augmentation du nombre de bactéries aérobies étaient plus souvent associées à une maladie allergique.

Voici à quoi ressemble un lactobacille au microscope électronique. Par exemple sur cette image, on observe *L. acidophilus* et *L. Casei*

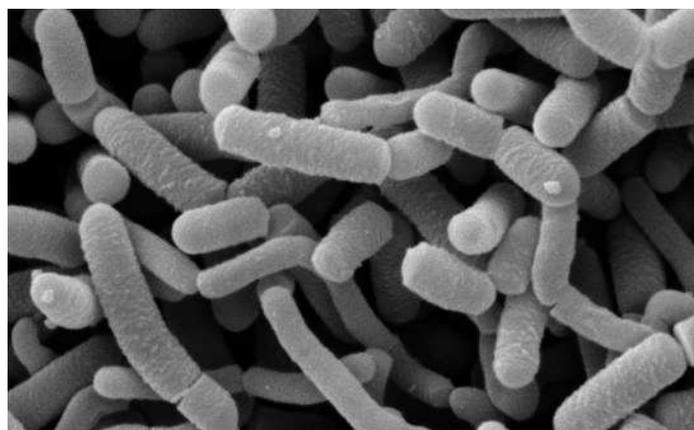


Figure 22 : *L. acidophilus* et *L. casei* en microscopie (68)

Nous allons nous pencher sur l'utilisation de Lactobacilles dans le cadre d'une sensibilisation à l'arachide à travers l'étude suivante.

Celle-ci se base sur 28 souches différentes comprenant 12 espèces de lactobacilles, probiotiques potentiels. Ces souches ont été séquencées et testées avec une co-culture de PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*), qui sont des cellules mononuclées sanguines.

Les bactéries ont été cultivées en anaérobie à 37°C dans un milieu spécifique puis stockées à -80°C en quantité d'environ 10<sup>8</sup> UFC/ml.

Pour ces tests, une préparation d'extrait d'arachide a été réalisée en mélangeant 500 g d'arachide dans un tampon Tris 20 mM de 500 ml. Le mélange a été étudié par SDS-PAGE (une méthode d'électrophorèse des protéines sur gel). Il contenait des protéines migrant à la même position que Ara h1, Ara h2, Ara h3 et Ara h6.

D'un autre côté, des groupes de huit souris ont été constitués. Certaines ont été exposées au PBS (tampon phosphate salin) qui servira de contrôle, et d'autres à la préparation d'extrait d'arachide additionnée de la toxine cholérique (qui va permettre la sensibilisation allergique). L'exposition orale a été réalisée aux jours 0, 1, 2, 10, 17 et 24 à l'aide de 6 mg de l'extrait d'arachide et 10 µg de toxine cholérique.

Ensuite, nous avons administré à des souris de 6 semaines différentes souches de lactobacilles par voie intra gastrique 3 fois par semaine à partir du jour 14 jusqu'à l'autopsie de l'animal au jour 31.

Au 30<sup>ième</sup> jour les souris ont été soumises à un gavage (par voie intra gastrique) par la préparation d'arachide, puis leur sang a été recueilli après 30 min dans le but de mesurer la protéase 1 du sérum des mastocytes. Elle permettra de faire le lien avec l'hypersensibilité de type I et la dégranulation des mastocytes.

Les taux d'IgG1 et IgG2 spécifiques de la préparation d'extrait d'arachide ont aussi été déterminés par ELISA (pour *enzyme-linked immunosorbent assay*, ou dosage immuno-enzymatique sur support solide)

Dans le but de mesurer les cytokines, le jour de l'autopsie les splénocytes (cellules immunitaires présentes dans la rate) ont été mis en culture.

Voici les résultats obtenus lors de cette étude :

Concernant la modulation de la production d'interleukine, les résultats varient selon la souche bactérienne utilisée. Les cellules PBMC, cellules mononuclées sanguines de 4 donneurs ont été cultivées en présence ou en l'absence de nos 28 bactéries. Il a été démontré que les souches bactériennes ont des capacités uniques à modifier la réponse immunitaire, en induisant la production différents niveaux de concentration de cytokines. Les niveaux de variation diffèrent cependant en fonction des souches, certaines espèces sortent du lot. Par exemple, les souches de *L. casei* n'obtiennent pas les mêmes résultats avec les 4 donneurs, la production d'IL-10 et d'IL-12 varie de 3 à 35 fois. Les souches *B. animalis* induisent de faibles niveaux l'IL-10, d'IL-12 et d'IFN gamma en comparaison aux autres bactéries étudiées. Les souches *L. salivarius* ont un haut ratio IL-10/IL-12 ce qui peut réduire l'incidence des allergies.

Concernant l'étude d'un traitement prophylactique avec les probiotiques, la réponse immunitaire spécifique à la préparation à l'extrait d'arachide a été étudiée sur des souris traitées par probiotique trois fois par semaine deux semaines avant la sensibilisation à l'arachide et jusqu'au 31<sup>ième</sup> jour de l'étude. Toutes les souris sensibilisées ont développé des IgG1, IgG2a et IgE spécifiques de la préparation, ce qui n'a pas été retrouvé chez la souris contrôle. Cependant ce résultat n'est pas valable pour toutes les souches étudiées, par exemple pour *L. casei* les antigènes spécifiques n'ont pas été retrouvés.

Abordons maintenant la dégranulation des mastocytes. Après 6 semaines de traitement par probiotiques, les souris ont subi un test oral avec la préparation d'extrait d'arachide. Après 30 minutes, les concentrations de mMCP-I (*mousse mast cell protease-I*) aussi appelée protéase I de mastocytes des souris, indicateur permettant de mesurer la dégranulation des cellules, ont été mesurées. Les souris témoins avaient un taux faible de mMCP-I, contrairement aux souris sensibilisées. Concernant les souches, 2 sortent du lot avec une importante réduction des mMCP-I dans le sérum : *L. casei* et *L. salivarius*.

Il semblerait également que la souche *L. salivarius* soit capable de réduire la production d'IL-5 chez les souris sensibilisées, *L. casei* quant à elle réduirait l'IL-4 et l'IL-5. En revanche, *L. plantarum* augmenterait la différenciation vers le phénotype Th2 en augmentant la production d'IL-4. (69)

Nous avons donc vu les capacités d'immuno-modulation des LAB, notamment en cas d'allergie à l'arachide. Peut-être pourrions-nous alors imaginer une utilisation prophylactique de ces LAB dans ce cadre. Nous pouvons également voir que même au sein d'une même famille les propriétés de chaque souche sont très différentes. Peut-être pouvons-nous alors imaginer que chaque souche peut avoir ses spécificités et donc ses indications propres en fonction des symptômes exprimés par les patients.

Penchons nous maintenant plus particulièrement sur *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus rhamnosus*. Nous allons explorer la capacité des LAB à moduler la production de cytokines à l'aide de l'étude menée par l'équipe dirigée par Kyeong Eun Hyung. Pour cela, ils ont mesuré la production d'IL-4, IL-5 et IL-13 dans les splénocytes de souris préalablement sensibilisées. Il se trouve que la production a été nettement augmentée dans les groupes de souris sensibilisées par rapport aux témoins (dans ce groupe les souris étaient sensibilisées de manière factice). Il en est ressorti que *L. rhamnosus*, *L. plantarum* (de 2 sources différentes) ont efficacement régulé l'augmentation d'IL-4, IL-5, IL-13. *L. plantarum* a également régulé la production d'IL-17A.

Ces résultats ont été vérifiés *in vivo* sur des souris sensibilisées, qui ont vu, après administration de bactéries lactiques, la diarrhée diminuer. L'expression des gènes a été évaluée par analyse quantitative par PCR (amplification en chaîne par polymérase). L'expression des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 (produites par les cellules Th2) a bien augmenté chez les souris sensibilisées. Ensuite, l'administration de bactéries lactiques a permis de réduire l'expression de facteurs de transcription et de cytokines liées à la différenciation Th2.

L'infiltration des mastocytes a également été mesurée. Pour cela une observation histologique a été réalisée. Il en résulte que chez le groupe témoin sensibilisé les villosités intestinales étaient irrégulières et raccourcies, alors que dans le groupe avec administration de bactéries lactiques la morphologie n'a pas été modifiée, de plus le nombre de mastocytes était significativement plus faible par rapport au groupe de souris sensibilisées. Ceci suggère que les lactobacilles permettent de réduire l'infiltration des mastocytes.

Concernant les taux d'Ig, les taux sériques d'IgE et d'IgG1 chez les souris sensibilisées ayant reçu des lactobacilles ont aussi été diminués par rapport aux souris sensibilisées n'ayant pas été nourries par lactobacilles. (70)

Intéressons nous maintenant à *Lactobacillus reuteri*. Cette souche fait partie des plus couramment étudiées et utilisées chez les lactobacilles. L'objectif de l'étude suivante est de tester la capacité de cette souche à induire une tolérance intestinale dans le cadre des allergies alimentaires.

A l'aide de souris sensibilisées, dont certaines ont été exposées à *Lactobacillus reuteri*, les effets sur la densité de la flore bactérienne entérique ont été étudiés. Avant la provocation orale, la densité des LAB et des bactéries non spécifiques était comparable chez les souris sensibilisées et non sensibilisées.

Après la 5<sup>ième</sup> provocation orale, les souris allergiques ont présenté une diminution de la densité des LAB au niveau fécal et une augmentation de la densité des bactéries non spécifiques. Ceci concorde avec la détérioration du profil de la flore lors d'une allergie alimentaire. Concernant les effets de *L. reuteri* sur le profil immunitaire, nous savons que lors d'une sensibilisation l'expression des cytokines dérivées des lymphocytes T ainsi que des facteurs de transcriptions augmentent, or l'administration de *L. reuteri* permet de réduire la production d'IL-4 ainsi que celle de l'IL-2. (71)

Ces études nous dévoilent beaucoup de propriétés prometteuses et à creuser concernant les lactobacilles. Entre les capacités de pouvoir moduler la production des molécules entrant dans la cascade de l'immunité, et les propriétés directes sur l'organisation de la paroi intestinale. Ils représentent donc une piste prometteuse dans la prévention et/ou le traitement des allergies.

Lorsque la prise en charge nutritionnelle et les probiotiques seuls ne suffisent pas à contrôler l'allergie, le niveau supérieur de prise en charge consiste à se tourner vers l'immunologie. L'immunothérapie représente une alternative et une nouvelle piste de traitement dans la prise en charge des allergies alimentaires. Elle peut être utilisée en complément de la prise en charge nutritionnelle. Nous allons nous y intéresser dans la partie suivante.

# 3 IMMUNOTHERAPIE

---

Le régime d'éviction, longtemps considéré comme référence, présente de nombreux avantages. Il ne faut cependant pas négliger les côtés négatifs : par exemple une possibilité de sur sensibilisation (une escalade des symptômes), un risque de régime alimentaire déséquilibré avec la possibilité de présenter des carences (selon la palette d'allergie)... Aussi, cette méthode n'exclut pas la prise de risques en cas d'exposition accidentelle... (72)

Le but de l'immunothérapie est d'augmenter la tolérance du système immunitaire envers une substance allergisante, afin notamment de protéger les personnes en cas de réaction de contact accidentel ou quotidien. Il s'agit donc de rééduquer progressivement le système immunitaire afin qu'il ne réagisse plus exagérément à une certaine substance. L'immunothérapie peut aussi permettre, en deuxième intention, dans certains cas de réintégrer l'aliment dans un régime normal afin de limiter le risque de carence et de pouvoir alléger un régime d'éviction strict.

Le principe de réalisation de l'immunothérapie est l'administration, par augmentation très progressive, de faibles doses d'allergène pour introduire une désensibilisation, c'est-à-dire une augmentation du seuil réactogène.

Dans tous les cas, la décision d'entreprendre une immunothérapie aux aliments doit être prise avec le médecin et après évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques. L'immunothérapie est donc une piste non négligeable d'amélioration de la qualité de vie des allergiques, même si la guérison complète n'est pas toujours obtenue. Plusieurs types d'immunothérapie ont été développés : orale, sublinguale ou encore cutanée. (73)

## **3.1 Immunothérapie orale aux aliments**

L'immunothérapie orale aussi appelée ITO est la première et la principale forme d'immunothérapie utilisée. Elle peut aussi être appelée désensibilisation selon les sources.

L'objectif à atteindre est différencié en 2 niveaux :

- instaurer une désensibilisation, c'est-à-dire l'absence de réactivité d'un sujet suite à l'immunothérapie,
- instaurer une tolérance, c'est-à-dire la persistance de l'absence de réaction même après l'arrêt de l'exposition après le traitement.

En résumé, la désensibilisation est acquise sur une période donnée alors que dans le cadre de la tolérance le système immunitaire est modifié de manière permanente.

Le premier cas d'ITO a été rapporté en 1908 chez un adolescent présentant une allergie aux œufs. La dose initiale alors proposée était d'1/10 000 d'œuf, puis l'augmentation a été réalisée sur 6 mois jusqu'à la dose acceptée d'un œuf par jour. En France le premier cas est rapporté en 1956. Depuis de nombreuses avancées ont vu le jour : d'autres allergènes ont été testés, notamment l'arachide, et les doses acceptées ont été augmentées. (74,75)

L'immunothérapie alimentaire s'adresse principalement aux patients ayant un risque allergique fort ou déclenchant des réactions pouvant être dangereuses. Les protocoles comportant le plus de risques sont ceux entrepris pour les patients les plus sévèrement allergiques étant donné le faible seuil de réactivité ou la gravité des symptômes.

Il faut aussi que l'allergie ne guérisse pas spontanément. La motivation du patient est également importante, les protocoles d'induction de tolérance étant longs et fastidieux. Le risque d'exposition accidentelle étant constant, l'immunothérapie orale apporte une réponse alternative à l'éviction stricte, et peut permettre d'améliorer la qualité de vie des patients, notamment en réduisant les risques lors de ces ingestions involontaires.

L'ITO peut être proposée, selon les cas, à partir de 4 ans. Certaines équipes considèrent même qu'elle peut être démarrée entre 1 et 6 ans. Dans le cas de l'allergie à l'arachide comme nous l'avons vu, il a été suggéré qu'une exposition précoce préviendrait l'apparition de l'allergie, et permettrait d'augmenter l'efficacité de l'ITO. (76)

Deux méthodes par voie orale peuvent être décrites : la méthode rapide dite par *rush* et la méthode lente.

La méthode rapide par *rush* est toujours réalisée en hospitalisation, sur une durée de 5 jours. Cependant, de nombreux épisodes d'urticaire, de douleurs abdominales ou de grands risques anaphylactiques ont été décrits, c'est pourquoi cette méthode a été délaissée au profit de la méthode lente. (72)

Avant de réaliser l'induction de tolérance orale, il faut réaliser un test de réintroduction (évoqué en partie I), afin de pouvoir déterminer le seuil réactogène à l'allergène. Par exemple, dans certains protocoles, l'induction démarre avec 1/10<sup>ième</sup> de la dose réactive.

La phase d'induction est réalisée en milieu hospitalier, sur quelques heures à quelques jours. Entre chaque augmentation de dose, une surveillance stricte des signes cliniques est réalisée. Selon l'équipe médicale, le patient peut être mis ou non sous antihistaminiques pendant l'ITO.

Comme nous l'avons vu dans la partie I, certains facteurs peuvent modifier le niveau de réactivité comme par exemple l'exercice, les infections, la prise de certains médicaments.... C'est pourquoi il est important bien préciser les conditions de chaque prise afin de pouvoir moduler ces cofacteurs. (74)

Que se passe-t-il en cas de réaction au cours du protocole ? L'équipe médicale doit évidemment être immédiatement mise au courant. Il est vrai que des effets indésirables peuvent être rapportés, notamment liés à une réaction allergique comme par exemple des réactions locales pharyngées, des œdèmes laryngés, des nausées et vomissements voire même un choc anaphylactique. C'est pourquoi l'immunothérapie orale doit être réalisée sous étroite surveillance médicale. En cas de réaction allergique, il peut être recommandé de diminuer la dose et de chercher à mettre en évidence un facteur de rupture de la tolérance. Celui-ci peut être physique (certaines études montrent qu'un effort physique peut être un facteur favorisant au déclenchement d'une allergie), une virose (par exemple gastroentérite aiguë), la prise de médicaments histamino-libérateurs (codéine, ibuprofène...), une modification au niveau de la barrière intestinale, etc. Afin de limiter les risques et les facteurs déclenchants, le protocole doit être méticuleusement suivi et le patient doit être très rigoureux : heures de prises

régulières, éviter les prises à jeun, éviter les médicaments histamino-libérateurs. L'équipe médicale peut alors demander au patient de remplir un carnet qui contiendra toutes ces informations.

En cas de syndrome oral, il peut être recommandé de ralentir le protocole, ceci peut passer par un retour à la dose précédente sans effet et/ou l'ajout de la prise d'antihistaminique juste avant l'ingestion. (72)

Les premiers essais d'ITO à l'arachide ont eu lieu en 2006, et les premières séries ont été réalisées à partir de 2008. Les résultats ont été globalement concluants avec une efficacité comprise entre 60 et 100% et une tolérance passant de 10 à 25mg d'arachide (soit environ 40 cacahuètes). Depuis, cette méthode s'est énormément développée, et l'utilisation de la voie orale est maintenant pratique courante.

En pratique, la consommation d'arachide ne se fait pas uniquement par le biais de cacahuètes, différentes études utilisent par exemple la farine d'arachide, de la poudre d'arachide grillée, des biscuits soufflés à l'arachide ou encore des friandises chocolatées à l'arachide. (77)

### 3.1.1 Mécanisme

Abordons maintenant le mécanisme d'action de l'immunothérapie orale.

Le mécanisme exact de ces protocoles reste encore mal connu, cependant nous avons quelques pistes d'orientation.

Nous avons vu précédemment que l'allergie résultait d'une balance Th1-Th2 déséquilibrée en faveur de Th2, et que les lymphocytes Treg avaient, eux aussi, un rôle à jouer. Aussi, nous savons que l'allergène est capté par les cellules dendritiques des muqueuses de la cavité buccale. Les cellules présentatrices d'antigènes vont alors se différencier et migrer dans les organes lymphoïdes secondaires afin de rencontrer les lymphocytes T encore naïfs.

Lors des premiers mois de l'immunothérapie, des cytokines pro-toléro-gènes comme l'IL-10 et le TGF beta sont sécrétées par les CPA dont le rôle dans le maintien de la tolérance est très important. Ceci permet l'activation de Fox p3, facteur de transcription induisant la prolifération des lymphocytes T régulateurs. Le nombre de Treg serait moins important chez les enfants souffrant d'allergie alimentaire, ce qui indique qu'ils permettent, eux aussi, le maintien de la tolérance aux antigènes oraux. Ces mêmes lymphocytes vont prendre le relais de la sécrétion de l'IL-10 et du TGF beta.

La régulation du nombre de lymphocytes T régulateurs provoque la bascule de la balance Th1-Th2 en faveur de Th1, permettant ainsi de supprimer les réponses des lymphocytes T effecteurs et la diminution de la production d'IgE et des taux de basophiles, éosinophiles et mastocytes.

En plus de l'inhibition de la voie des Th2, il y a une augmentation de l'IFN et du TNF alpha qui sont médiateurs pro Th1. Ceci induit également une diminution de la synthèse d'IgE et une augmentation d'IgG. (76,78)

### 3.1.2 Efficacité

Nous allons maintenant approfondir la pratique de l'ITO et ses résultats à travers une expérience pédiatrique réalisée à Nice.

Dans cette étude, 68 enfants (dont la moyenne d'âge est de 8,1 ans) ont été suivis durant la réalisation d'un protocole d'immunothérapie orale personnalisé. Un deuxième test de provocation sous traitement a été effectué chez 31 patients. L'étude descriptive a été menée au sein du centre hospitalo-universitaire de Nice, dans le service de consultation d'allergologie pédiatrique, entre décembre 2010 et juillet 2016.

Le test de provocation par voie orale a été préalablement pratiqué en hospitalisation de jour, pour chacun des participants de la manière suivante :

- un test labial
- une ingestion d'1mg d'arachides grillées,
- une ingestion avec augmentation toutes les 30 minutes jusqu'à 5 g par paliers progressifs.

La dose totale cumulée administrée lors de ce test est de 9441 mg. Une surveillance supplémentaire a été poursuivie 4 heures après la fin du test. De cette façon la dose cumulée réactogène (DCR) a pu être déterminée pour chaque patient, et les types de réactions ont été classés en 6 grades de la manière suivante :

Score	Symptômes
0	Pas de réaction
1	Douleur abdominale isolée, disparaissant sans traitement ; rhino-conjonctivite, légère urticaire (<10 papules) ; poussée d'eczéma
2	Un organe impliqué : douleur abdominale nécessitant un traitement ; urticaire généralisée ; angio-œdème non laryngé ; toux ou chute de DEP <20%
3	Deux organes impliqués
4	Trois organes impliqués ou asthme nécessitant un traitement ou angio-œdème laryngé ou chute tensionnelle
5	Symptômes nécessitant une hospitalisation en soins intensifs

**Tableau VIII : Score de sévérité clinique (3)**

Concernant l'immunothérapie orale, la phase d'induction a été débutée chez tous les enfants par une dose d'1/10<sup>ième</sup> du seuil réactogène. Pour cela, les enfants ont consommé des biscuits soufflés à l'arachide (équivalents à 100 mg d'arachide native) ou des friandises chocolatées à l'arachide (équivalents à 600 mg d'arachide native). Les doses ingérées ont été augmentées tous les 15 jours sans jamais dépasser le seuil réactogène initial. La prise de la dose journalière était effectuée sous la surveillance stricte des parents (préalablement formés aux gestes à exécuter en cas de réactions ou en cas d'urgence). En dehors de cette prise journalière, pendant la phase d'induction le régime d'éviction est maintenu. En cas de réaction, ou d'effet indésirable, leur survenue était immédiatement communiquée à l'équipe médicale pour réévaluation du protocole.

Le suivi des patients est mené à l'aide de *prick tests* réalisés lors des consultations dans le service, ainsi que par dosage sanguin des IgE spécifiques

de l'arachide. Un deuxième TPO a été effectué en moyenne 1,4 ans après le début du protocole d'immunothérapie.

Parlons maintenant des résultats de cette étude.

Voici un tableau présentant l'évolution clinique et biologique entre le premier et le deuxième test de provocation.

	<b>TPO1</b>	<b>TPO2</b>
<b>DCR</b>	4207 (830-7584)	8769 (6133-11404)
<b>Score de sévérité clinique</b>		
<b>0</b>	0	67,7
<b>1</b>	0	6,5
<b>2</b>	16,1	9,7
<b>3</b>	64,5	16,1
<b>4</b>	19,5	0
<b>5</b>	0	0
<b>Test cutané (mm)</b>	9 (7-11)	7 (4-9)
<b>IgE spécifique (kU/l)</b>	13,09 (0,1-25,90)	9,99 (0,1-23,14)

**Tableau IX : Présentation des résultats de l'expérience pédiatrique Niçoise (3)**

Parmi les 68 enfants, 10 ne sont pas allés jusqu'au deuxième TPO, 27 ne sont pas encore arrivés au deuxième TPO, 31 enfants ont pu réaliser le protocole complet et être analysés.

Le délai moyen de la phase d'induction est de 3,5 mois, la dose moyenne d'arachide durant la phase de maintenance est de 2250 mg. Lors du deuxième test de provocation orale, une augmentation significative de la dose réactogène a été montrée, il y a même eu un cas de doublement. Dans un seul cas, la dose réactogène s'est vue diminuée. L'efficacité de l'ITO est de 75%, et le score de sévérité clinique mesuré lors des TPO a significativement diminué : 64,5% des participants avaient un score à 3 lors du premier examen et 3 parmi les réactions ont nécessités une injection d'adrénaline alors que 67,7% des patients ne présentaient aucun symptôme lors du deuxième TPO. L'adrénaline n'a pas été utilisée lors du deuxième examen.

La réactivité observée lors des *prick tests* a significativement diminuée entre les deux TPO, ils ne se sont cependant jamais négativés.

La diminution des taux sériques des IgE spécifiques n'était pas significative (peut être dû à l'appréciation à très court terme de ces résultats), cependant une diminution du composant allergénique Ara h2 a globalement été observée. (3)

Cette étude permet donc d'entrevoir le potentiel de l'immunothérapie dans le cadre de l'allergie à l'arachide. L'équipe parvient ici à augmenter significativement la quantité de cacahuète possiblement ingérée, ou de diminuer fortement les symptômes ressentis. Ces résultats sont très encourageants.

Intéressons nous maintenant à une autre étude expérimentale. Elle a été menée dans le service d'allergologie et d'éducation thérapeutique de l'hôpital Saint-Vincent de Paul de Lille. C'est une étude rétrospective de recueil de données lors des passages des patients en hospitalisation de jour. Des tests de provocation orale ont permis de recueillir les données suivantes : dosages recombinants allergéniques Ara h1, h2, h3, dose réactogène d'arachide, sévérité de la réaction, qualité de l'observance protocolaire, histoire clinique de l'allergie.

Pour le protocole d'immunothérapie orale en lui-même, la phase d'induction a débuté avec une dose initiale de  $1/10^{\text{ième}}$  de la dose cumulée réactogène et ne dépasse pas, durant tout le protocole, la dose réactogène établie. Il a été initié le lendemain du TPO, et consiste en des prises quotidiennes, à adapter selon la tolérance des patients. Après 1 mois, la dose journalière a été progressivement augmentée chaque mois et ceci durant 6 mois. Un TPO a été effectué tous les 6 mois afin de réévaluer le seuil réactogène.

L'âge moyen des enfants est de 7 ans. Le taux moyen d'Ara h2 est de 33 kU<sub>A</sub>/l et le seuil moyen réactogène au premier TPO était de 181 mg de protéine d'arachide (avec cependant un grand écart type), soit 720 mg d'arachide, ce qui correspond à moins d'une cacahuète. 42% de la population déclenche une réaction avec moins de 75 mg de protéine (300 mg d'arachide soit moins d'une demi-cacahuète). Pour certains auteurs, le taux d'Ara h2 serait prédictif de la réactivité clinique, d'où l'importance de son suivi. Cependant dans l'étude présentée ici, le taux d'Ara h2 initial n'est que moyennement corrélé à la dose réactogène initiale.

Les courbes d'évolution moyennes ont été tracées pour chaque patient. Celles-ci reflètent l'évolution dans le temps du seuil réactogène. Les résultats suivants ont été observés : plus de 30% de la population a atteint la dose maximale de 2942 mg de protéine (soit environ 14 cacahuètes) à environ 24 mois. Ensuite, un protocole d'entretien a été proposé.

A la fin de l'étude, 84% des patients ont réussi à doubler la dose réactogène initiale et ceci avant les 10 premiers mois pour 54,2%. Concernant les taux d'Ara h2, 29,7% des patients ont vu une croissance puis une décroissance du taux à long terme et 47,4% des patients ont obtenu une décroissance directe.

De plus, même en cas de réaction, on observe globalement une diminution de la sévérité clinique en fin d'immunothérapie.

Attention cependant, la persistance de l'accoutumance à distance de l'immunothérapie orale n'est pas précisément étudiée, il est possible d'observer des rechutes à l'arrêt de la dose d'entretien. Dans cette étude, la dose recommandée pour l'entretien est de 2 cacahuètes grillées 3 fois par semaine.

Cette étude nous a permis d'observer les effets rapides et l'efficacité de l'immunothérapie orale. En moins d'1 an, la plupart des patients ont en effet pu consommer 2 fois plus de cacahuète. Concernant le suivi d'Ara h2, nous avons pu voir que le taux initial n'est que moyennement corrélé à la dose réactogène. Pour la suite, il faudra attendre les résultats du suivi pour évaluer l'efficacité sur le long terme et l'intérêt de la dose d'entretien. (76)

### 3.1.3 Une piste intéressante : la combinaison à un anti IgE

Une autre piste intéressante à explorer est l'utilisation combinée de l'immunothérapie et des biothérapies dans les maladies allergiques graves.

Depuis quelques années, les traitements anti IgE, et notamment l'omalizumab, sont étudiés. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui va se fixer sur les IgE circulantes, le taux d'IgE libre est ainsi réduit et donc les possibilités de se fixer aux cellules cibles (comme les mastocytes) sont moindres. Il agirait également en diminuant la présentation aux cellules T et en augmentant le seuil de réactivité des mastocytes dans le but d'inhiber la réponse Th2. Enfin, la troisième action est la diminution de la production d'IgE par les lymphocytes B. (79)

Une équipe a pu étudier l'utilisation de l'omalizumab dans le cadre de la désensibilisation orale aux arachides. L'hypothèse de base de cette équipe est que cet anti IgE pourrait permettre d'accélérer la désensibilisation orale et d'augmenter son succès. Il serait alors utilisé en prétraitement et pendant la désensibilisation chez les patients allergiques aux arachides, et plus particulièrement ceux pour lesquels il y a un haut risque de développer des réactions allergiques.

Les critères d'inclusion des patients dans l'étude sont les suivants : l'âge des patients est fixé arbitrairement entre 7 et 25 ans, présentant des antécédents de symptômes graves tels qu'un urticaire généralisé, des vomissements ou une anaphylaxie moins d'une heure après l'ingestion d'arachide. Les taux d'IgE spécifiques à l'arachide devaient être supérieurs à 20 kU/L et ceux d'IgE totales entre 50 kU/L et 2000 kU/L. Un test cutané et un test de provocation par voie orale devaient aussi être réalisés et être positifs. Dans ce cadre, 13 patients ont été retenus.

Au premier test de provocation oral préalable, les 13 sujets ont développé des symptômes allergiques importants (notamment une anaphylaxie) à des doses de farine d'arachide inférieures ou égales à 100 mg de farine d'arachide (soit environ ¼ d'arachide).

Les patients ont été traités par omalizumab selon le poids et le taux sérique d'IgE totale de chacun. Pour cela ils ont reçu une dose toutes les 2 ou 4 semaines pendant 12 semaines. La désensibilisation orale a été initiée à l'hôpital au cours de la semaine 12. 11 doses croissantes sont alors administrées (allant de 0,1 à 500 mg) pour arriver à une dose cumulée de 992 g de farine d'arachide sur une durée totale de 6 heures. Les 13 patients ont réussi à atteindre cette dose sans effet secondaire ou avec des effets minimes (6 patients ont développé des réactions minimes de grade 1). Ensuite, le lendemain, une phase de remontée de la dose plus lente a été initiée à partir de 500 mg de farine d'arachide. Pendant les 6 jours suivants, des doses ont été fournies aux participants, ceux-ci devaient compléter un formulaire concernant les conditions de prise (date, dose, heure, symptômes éventuels). Durant les 8 semaines suivantes les doses ont été augmentées pour arriver à la semaine 20 à 4000 mg de farine d'arachide. 12 des 13 patients ont pu atteindre cette étape, le 13<sup>ième</sup> sujet s'est retiré à cause de nausées et vomissements persistants à la dose de 1250 mg. A partir de ce moment l'omalizumab a été stoppé, mais les prises quotidiennes d'arachide (4000 mg) ont continué.

Un test de provocation orale est alors réalisé. En complément il y aura un deuxième test, 12 semaines plus tard (soit à la semaine 32), avec une dose cumulative de 8000 mg soit environ 20 arachides. 11 sujets ont bien toléré cette dose, même si un sujet a été pris de vomissements. Cependant le test a été à nouveau réalisé et réussi par ce patient. Les 12 patients ont ensuite continué à consommer entre 10 et 20 cacahuètes par jour jusqu'à la semaine 52. Durant les 6 mois de suivis après l'arrêt du traitement par omalizumab, 17 réactions ont été notifiées dont 5 de grade 2 et 2 de grade 3.

Au total durant l'étude, 72 réactions ont été recensées. Les voici classées dans le tableau suivant :

<b>Doses totales d'arachide</b>	3502	
<b>Doses totales d'arachide par enfant, moyenne et intervalle</b>	269 (31-295)	
<b>Symptôme</b>	<b>Quantité</b>	<b>Quantité moyenne par enfant et intervalle</b>
<b>Nombre total de réactions</b>	72 (2,0%)	5,53 (0-25)
<b>Grade I (réactions légères)</b>	63 (1,8%)	4,8 (0-25)
<b>Le jour de désensibilisation rapide</b>	6	0,46 (0-1)
<b>Pendant la semaine d'augmentation de dose</b>	47	3,6 (0-18)
<b>Pendant la phase de maintenance</b>	10	0,83 (0-5)
<b>Grade II (réactions modérées)</b>	7 (0,2%)	0,53 (0-7)
<b>Le jour de désensibilisation rapide</b>	0	0
<b>Pendant la semaine d'augmentation de dose</b>	2	0,15 (0-1)
<b>Pendant la phase de maintenance</b>	5	0,42 (0-2)
<b>Grade III (réactions sévères)</b>	2 (0,06%)	0,17 (0-1)
<b>Le jour de désensibilisation rapide</b>	0	0
<b>Pendant la semaine d'augmentation de dose</b>	0	0
<b>Pendant la phase de maintenance</b>	2	0,17 (0-1)

Tableau X : Données de sécurité (76)

A noter que 25 de ces 72 réactions sont survenues chez un seul patient qui avait des antécédents de tachycardie supraventriculaire.

Comme indiqué dans ce tableau, la plupart des réactions étaient minimales et pouvaient être prises en charge par la prise d'antihistaminique par voie orale. Aussi, 6 des 13 sujets n'ont présenté aucune réaction au cours de l'étude.

En conclusion, cette étude suggère donc qu'un prétraitement par omalizumab pourrait faciliter la désensibilisation orale plus rapide. En effet, en 7 à 12 semaines selon les patients, la dose tolérée a été multipliée par 160 à 400. Des études similaires ont été réalisées dans le cadre d'allergie alimentaire au lait, et les résultats sont tout aussi prometteurs avec 82% de réussite de la désensibilisation.

Voyons maintenant les points à nuancer pour cette étude. Tout d'abord, le faible nombre de patients pris en compte ne peut pas permettre d'étendre les conclusions à la population générale. Aussi, les patients sélectionnés avaient de

forts taux d'IgE spécifique à l'arachide, et donc une très forte immunité, par conséquent, il s'agit de la population la plus susceptible de répondre au traitement, peut-être faudrait-il tester chez une population plus large. Enfin, il n'y a pas dans cette étude de témoin direct dans les mêmes conditions de traitement mais recevant seulement l'immunothérapie, même si des études similaires peuvent être retrouvées. (80)

## **3.2 Les autres, en développement**

### **3.2.1 Immunothérapie sublinguale**

Dans le cas de l'immunothérapie sublinguale (ITSL ou SLIT pour *sublingual immunotherapy*), l'allergène est placé sous la langue, maintenu pendant deux minutes puis avalé ou recraché. Ce choix est réalisé dans le cadre des différentes études selon les souhaits de l'équipe. En effet, le dessous de la langue est une zone particulièrement bien vascularisée. Ceci en fait une zone de choix pour le passage de petites molécules directement dans la circulation sanguine (*via* les veines jugulaires directement accessibles). Elle est souvent utilisée en cas d'allergie aux pollens ou aux acariens.

Comme le contact avec la muqueuse buccale est direct, les effets indésirables rapportés sont dans ce cas oro-pharyngés, et peuvent être malheureusement plus fréquents et plus sévères que dans le cadre de l'immunothérapie orale.(74)

#### **3.2.1.1 Mécanisme**

Abordons pour la suite le mécanisme de l'ITSL. L'allergène (généralement sous forme soluble ou de préparation liquide) placé sous la langue, donc en contact avec la muqueuse buccale, est rapidement capté par les cellules dendritiques. Il passe, en quelques heures, jusque dans les ganglions lymphatiques où ils vont stimuler les lymphocytes T naïfs. Le mécanisme d'action est l'induction de cellules T régulatrices, qui en circulant dans le sang et les tissus, vont initier la diminution de la production de cytokines Th2 d'un côté et augmenter la production d'IL 10 et de TGF beta d'un autre côté.

Nous l'avons vu, lors d'une réaction allergique, la production d'IgE via les lymphocytes B est augmentée. L'ISLT permet d'augmenter la production d'IgG4 spécifique de l'allergène, mais aussi de diminuer la production d'IgE.

Il y a aussi une action de diminution du recrutement des cellules pro-inflammatoires afin de diminuer la limitation des médiateurs pro-inflammatoires. (81)

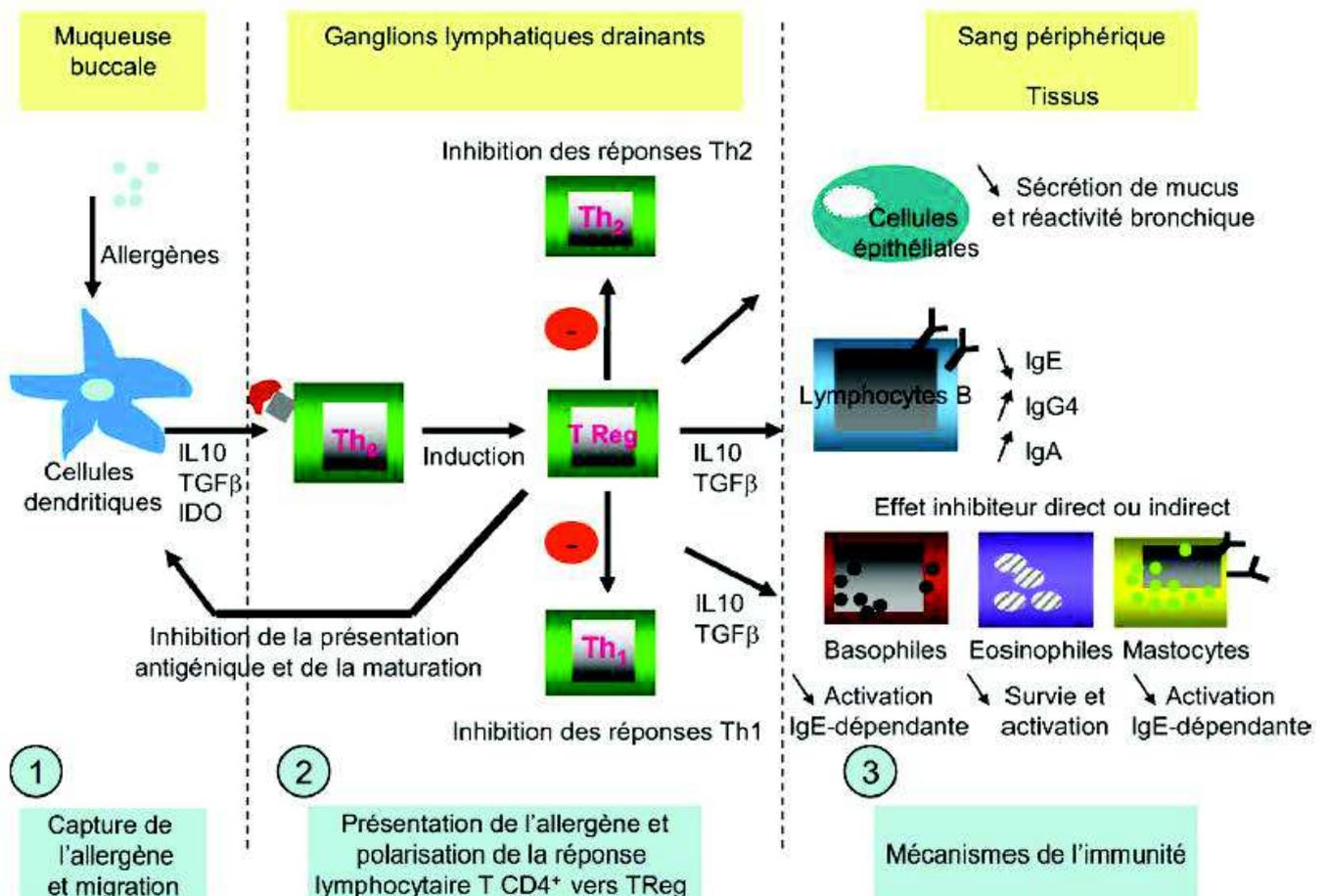


Figure 23 : Mécanisme de l'ITSL (81)

### 3.2.1.2 Efficacité

Voyons les résultats obtenus concernant l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale.

Une étude de Kulis M. et Vickery B.P. a été démarrée avec une dose de 250 ng de protéine d'arachide. Celle-ci a ensuite été progressivement augmentée jusqu'à parvenir à une dose de 2 mg qui a été bien supportée. C'est pourquoi cette dose a été définie comme dose d'entretien. Après un an, 50% des patients étaient capables d'ingérer l'équivalent de 7 cacahuètes, la sensibilité observée lors des *prick tests* avait diminué, de même pour les cytokines Th2. Il y a aussi eu une augmentation des IgG4 spécifiques de l'allergène. (78)

Nous allons maintenant nous intéresser à une étude de l'immunothérapie sublinguale dans le cadre de l'allergie à l'arachide. Elle a été réalisée par A. Wesley Burks et son équipe.

Dans une première phase, 40 patients âgés de 12 à 40 ans ont pu participer. 2 groupes ont été formés, un qui recevra l'immunothérapie à l'arachide active, l'autre recevra un placebo. Le médicament (solution standard SLIT) contenant la dose d'arachide a été administré en sublingual, maintenu 2 minutes puis avalé.

Le groupe ITSL a reçu durant 44 semaines une dose allant de 165 µg jusqu'à 1386 µg de protéines d'arachide par jour à la fin de l'étude. Des tests de provocation orale ont été effectués. L'efficacité des protocoles d'ITSL n'est plus à prouver, après les 44 semaines 70% des patients ont été considérés comme bons répondeurs et la dose réactogène a été multipliée par 10 (contre 15% de répondeurs chez les patients sous placebo). A la 68<sup>ième</sup> semaine, la dose consommée sans réaction avait encore augmenté, ce qui laisse penser qu'un traitement à long terme pourrait apporter des bénéfices supplémentaires.

Dans une seconde partie les 2 groupes ont été étudiés sur 164 semaines. Pour cela, les patients ont reçu 10 g de poudre d'arachide, soit environ 5 g de protéines d'arachide (soit 16 à 18 cacahuètes). Des tests de provocation par voie orale ont été menés aux semaines 116 (soit à 2 ans) et 164 (soit à 3 ans).

Les patients ayant atteint la dose de 10 g de poudre d'arachide ont stoppé l'ITSL durant 8 semaines. A la suite, un nouvel essai de provocation orale a été effectué avec 10 g de poudre d'arachide et 2 cuillères à soupe de beurre d'arachide une heure plus tard (afin d'évaluer la prise d'une alimentation ouverte).

A la fin de la période d'étude, 4 patients étaient complètement insensibilisés aux 10 g de poudre d'arachide, 4 ont montré une absence de réaction soutenue. Sur les 18 165 doses quotidiennes administrées, 97,9% n'a pas provoqué de réaction au-delà de l'oropharynx et aucun symptôme grave ni l'utilisation d'épinéphrine n'ont été déclarés.

Il est à noter que les résultats sont difficiles à interpréter au-delà du suivi de 2 ans surtout, en raison de nombreux retraits dans les groupes durant le protocole. Il y a eu beaucoup de non observance en raison de la rigueur que nécessite l'administration quotidienne sur une si longue période.

Globalement, quelques patients n'ont déclenché aucune réaction après l'ingestion de la quantité prévue d'arachide, le protocole a permis d'induire un niveau modéré de désensibilisation. Aussi, l'innocuité à long terme du SLIT a pu être vérifié. Les résultats soulignent donc que l'immunothérapie sublinguale à faible dose pourrait entraîner des taux de désensibilisation intéressants et des améliorations importantes sur la sévérité des symptômes. (82)

### 3.2.2 Immunothérapie épicutanée

Les premières variantes de l'immunothérapie épicutanée, aussi appelée EPIT, visaient à appliquer l'allergène sur une peau scarifiée, ce qui permet de réduire les symptômes allergiques. Cependant, dans ce cadre ce ne sont pas les propriétés immunologiques de la peau qui sont utilisées mais plutôt le passage rapide et l'absorption facilitée de l'allergène en systémique. Depuis, de nombreuses évolutions ont vu le jour afin d'utiliser ces propriétés immunologiques. Mais pourquoi choisir cette voie d'administration ? Quelles sont les caractéristiques de la peau qui en font un bon vecteur pour l'immunothérapie ?

### 3.2.2.1 Structure de la peau.

La peau constitue un organe complexe à part entière. Elle permet le maintien de l'homéostasie, et assure une multitude de fonctions : il s'agit tout d'abord d'une barrière physique et immunologique, mais on lui attribue aussi des fonctions de thermorégulation, de cicatrisation, d'hydro rétention, de pigmentation ainsi que des fonctions métaboliques, sensorielles, sécrétoires...

La capacité de la peau à remplir toutes ses fonctions est liée à sa structure. On distingue 3 couches : épiderme, derme et hypoderme. Voici un schéma simplifié de cette structure particulière.

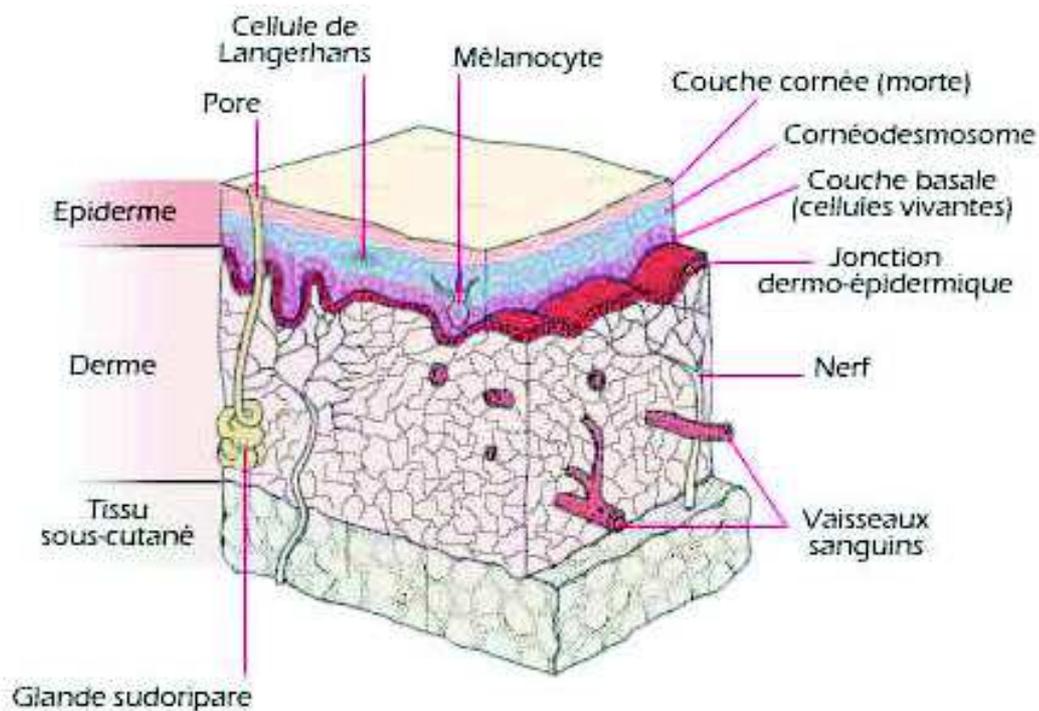


Figure 24 : Structure de la peau (83)

L'épiderme est lui-même constitué de 4 sous-couches parmi lesquelles on trouve la couche cornée (qui est en grande partie responsable de la fonction barrière), puis la couche granuleuse, la couche épineuse et enfin la couche basale.

Revenons à l'épiderme, en effet, celui-ci contient des acteurs clés, notamment les cellules de Langerhans et les kératinocytes. Les cellules de Langerhans sont impliquées dans l'immunité innée, en première défense rapide et spécifique mais aussi dans l'immunité adaptative puisque ce sont des cellules présentatrices d'antigènes. Dans ce cadre, elles permettent la migration des allergènes vers les ganglions lymphatiques régionaux où aura lieu l'induction de tolérance. Les kératinocytes vont passer petit à petit des couches profondes aux couches superficielles de la peau par différenciation cellulaire jusqu'à former la couche de cellules mortes à la surface de la peau. Ils ont un rôle particulier, ils sont capables de « trier » les agents pathogènes des agents inoffensifs, mais ils

interviennent aussi dans la médiation immunitaire. Leur organisation en strates multiples en fait une barrière robuste, l'absorption de l'antigène est ainsi bloquée dans les couches superficielles de la peau. De plus, il n'y a pas de vascularisation à ce niveau, ce qui limite l'absorption systémique.

Les résultats d'une étude suggèrent que la réponse immunitaire provoquée est différente selon le niveau de dommage de l'épithélium. Les dommages superficiels induiraient une réponse non inflammatoire transmise par les cellules de Langerhans tandis que les dommages plus profonds induiraient une réponse pro inflammatoire plutôt relayée par d'autres cellules dendritiques cutanées.

Lors d'une lésion superficielle, les kératinocytes sécrètent des substances appelées alarmines, comme par exemple des cytokines (qui vont pouvoir aller stimuler les lymphocytes T auxiliaires type 2) ou des interleukines. Ceci va conduire à l'activation des cellules de Langerhans et l'induction ultérieure de la sensibilisation.

D'autres études ont montré que la sensibilisation pouvait se produire même sans dommage de la peau, notamment avec l'arachide qui, appliquée sur peau saine (en huile ou sous forme de poudre par exemple), pourrait tout de même activer l'immunité innée (via la production d'interleukines), ce qui suggère que la peau pourrait être une voie d'exposition primaire et donc un facteur de risque de sensibilisation. *A contrario*, d'autres théories suggèrent que l'application d'allergènes sur peau intacte pourrait aussi permettre de supprimer la sensibilisation par voie orale, et induire une désensibilisation, *via* l'activation du système immunitaire adaptatif par les cellules de Langerhans qui vont présenter l'antigène aux cellules T. (84)

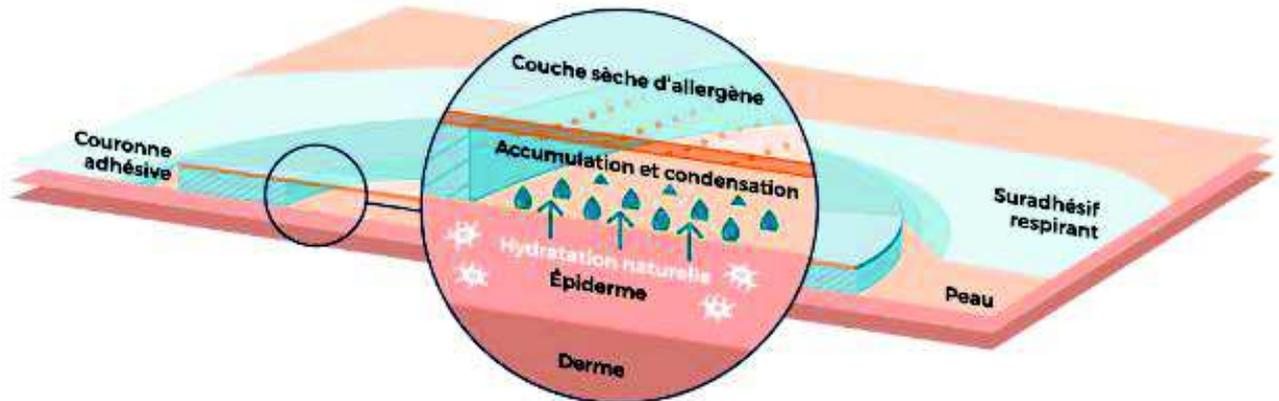
Dans le cadre de l'immunothérapie épicutanée plus récente, l'allergène est placé pendant plusieurs semaines dans un patch sur le dos. Son principe repose sur l'activation locale des cellules de Langerhans. En effet, leurs dendrites vont pouvoir capter l'allergène qui va migrer vers les ganglions lymphatiques adjacents, et va bloquer les réponses des cellules effectrices et la voie des Th2 *via* les lymphocytes T régulateurs. (85)

### 3.2.2.2 Etude Viaskin®

Intéressons nous à un système en développement : Viaskin® *Peanut*, développé par la société *DBV technologies*. Ce dispositif est toujours en test. C'est un autocollant cutané capable de délivrer une petite quantité de protéine d'arachide à travers la peau.

Ce patch contient une technologie particulière : une fine couche sèche d'allergène est déposée dans une chambre de condensation. L'eau libérée par la peau par condensation va permettre de solubiliser l'allergène. Ainsi, le principe actif est libéré en continu en petite quantité et va pouvoir diffuser dans l'épiderme.

Un des avantages de ce dispositif est qu'il n'est pas invasif et ne nécessite pas d'injection ou d'effraction de la peau. Aussi, l'allergène ne passe à aucun moment dans la circulation sanguine. Il en résulte que les effets indésirables potentiels sont uniquement locaux.



**Figure 25 : Mécanisme d'action du patch (85)**

Les recherches ont prouvé que les Treg sont au cœur de la régulation immunitaire. En effet ceux-ci vont inhiber la voie des Th2 et vont être capable de migrer vers divers sites d'exposition comme la peau ou l'intestin afin de supprimer les réponses locales à la stimulation, ceci dans le but d'induire une tolérance globale. En plus d'inhiber la voie Th2, les productions d'IL5 et d'IL13 vont aussi être diminuées, *a contrario* la voie Th1 va voir son expression augmenter. (84)

Plusieurs programmes pour ce patch sont en cours d'étude, avec différents niveaux d'avancement.

PROGRAMME & INDICATION	DÉCOUVERTE	PRÉCLINIQUE	PHASE I	PHASE II	PHASE III
Viaskin Peanut Allergie à l'arachide	Patients âgés de 4 à 11 ans				
	Patients âgés de 1 à 3 ans				
	Adolescents et adultes				

\* Appellation « Breakthrough Therapy » (traitement novateur) et « Fast Track » (procédure accélérée) de la « U.S. FDA » chez l'enfant

**Figure 26 : Stade de développement du dispositif Viaskin® Peanut (82)**

L'étude VIPES (Viaskin® *peanut's efficacy and safety*) inclue 221 patients (d'un âge médian de 11 ans) répartis en 4 groupes recevant respectivement différents dosages du patch : 50, 100, 250 µg de protéines d'arachide ou le placebo.

Durant 12 mois, les patients ont quotidiennement reçu un patch Viaskin® *peanut*. Sur ces 221 patients randomisés, 93,7% sont allés au bout de l'étude.

Le patient répondeur est défini comme celui qui, lors du test de provocation par voie orale, réagit à une dose supérieure ou égale à 1000 mg de protéines d'arachide ou à une dose supérieure à 10 fois la dose réactive initiale. La dose cumulée réactive et les marqueurs immunologiques ont aussi été étudiés à l'initiation puis aux mois 3, 6, 9, et 12.

Les résultats ont montré que le patch dosé à 250 µg présente la meilleure efficacité. En termes d'effets indésirables, aucune différence liée à la dose n'a été montrée. Cependant, en comparaison au groupe placebo, le pourcentage de patient ayant présenté au moins un effet indésirable est deux fois plus important. Dans le groupe de 56 patients ayant reçu le patch à 250 µg, 50% des patients ont été considérés comme répondeurs. En comparaison, dans le groupe placebo, les patients répondeurs étaient 25%. La comparaison des répondeurs est encore plus significative chez les enfants : 53,6% dans ce groupe contre 19,4% dans le groupe placebo. Selon les études statistiques, la dose réactive cumulée a en moyenne augmenté de 390,4 mg par rapport au groupe placebo. Concernant les marqueurs immunologiques, les enfants du groupe traité ont vu une augmentation du taux d'IgE spécifique à l'arachide durant les 6 premiers mois suivi d'une diminution. Concernant les IgG4 spécifiques, elles ont été en moyenne multipliées par 19. La dose cumulée réactive a également pu être augmenté de 276,0 mg par rapport au placebo.

Pour la suite, les patients ayant terminé cette étude sont devenus éligibles pour le suivi sur 24 mois dans une autre étude nommée OLFUS-VIPES afin d'étudier les effets sur une plus longue période. Plusieurs axes seront étudiés dans cette étude de suivi : la sécurité à long terme, la tolérance ou encore l'innocuité. (86,87)

En résumé, l'immunothérapie cutanée est une piste prometteuse en plein développement. C'est une alternative pratique et potentiellement sûre car les doses d'exposition sont faibles et le passage en systémique reste restreint.

### **3.3 Immunothérapie orale et probiotiques**

Nous avons vu que l'immunothérapie et la nutrition sont deux pistes prometteuses dans la prise en charge de l'allergie à l'arachide. Ces deux méthodes étant totalement différentes, pourrait-on trouver un bénéfice à les cumuler ? Nous savons en effet que la tolérance, ou la non réponse induite par l'immunothérapie orale ne peut pas être indéfiniment maintenue. L'addition de probiotiques pourrait-elle par exemple permettre d'augmenter la durée de cette tolérance ? Pour le savoir, nous allons maintenant regarder plusieurs études liant l'immunothérapie orale et la prise de probiotiques.

### 3.3.1 Efficacité

Dans un premier temps, voici une étude randomisée en double aveugle concernant un protocole d'OIT additionné de l'utilisation de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 chez 62 enfants de 1 à 10 ans allergiques aux arachides, sur une durée 18 mois. Elle a été réalisée à Melbourne par l'équipe de Mimi L.K. Tang, PhD *et al.*

Le groupe recevant le traitement actif s'est vu administrer *L. rhamnosus* à une dose de  $2 \cdot 10^{10}$  UFC par jour (soit l'équivalent d'environ 20 yaourts par jour), ainsi que de la farine d'arachide contenant 50% de protéines d'arachide. Le groupe placebo a quant à lui reçu uniquement des doses de maltodextrine, qui n'a aucune action sur le système immunitaire. Le protocole s'est déroulé de la manière suivante : une phase d'induction immédiate puis une phase de mise en place avec une augmentation de dose toutes les 2 semaines (durant 8 mois) et enfin une phase de maintenance de 10 mois.

Un test de provocation orale avec une dose cumulée de 4 g de protéines d'arachide a été réalisé au dernier jour du traitement. Les enfants ayant passé le test avec succès ont subi un deuxième test au moins 2 semaines après la fin du traitement. Entre les deux tests, le régime d'éviction a été maintenu. Un troisième test a été ensuite réalisé 3 mois après le traitement.

Voici les résultats de l'étude. Au premier test, la dose cumulative moyenne provoquant réaction chez les patients traités par le placebo est de 437,5 mg. Trois participants au test OIT et probiotiques (aussi appelé PPOIT pour *probiotic and peanut oral immunotherapy*) ont échoué à ce premier test en réagissant respectivement aux doses cumulatives de 1937, 2937 et 4000 mg de protéines d'arachide. La différence de réaction pouvait aussi s'observer entre les 2 groupes par mesure moyenne des papules induites lors des tests cutanées : environ 4,83 mm dans le groupe traité contre 14,54 mm dans le groupe placebo.

Concernant le deuxième test, la non réponse soutenue a été atteinte chez 82,1% des patients ayant reçu probiotiques et immunothérapie et chez 3,6% des patients ayant reçu le placebo.

Lors de l'entretien trois mois après le traitement, tous les sujets (sauf un) ayant atteint l'objectif du deuxième test ont pu consommer de manière continue de l'arachide en quantité variable. Concernant les tests cutanés, les tailles moyennes des papules induites étaient de 4,46 mm dans le groupe traité contre 14,75 mm dans le groupe placebo.

Concernant les effets indésirables graves, ils ont été signalés chez 45,2% des enfants traités contre 32,3% dans le groupe placebo. Attention ces chiffres doivent être nuancés car dans le groupe actif, un seul enfant a déclaré à lui seul 13 effets indésirables graves (sur les 34 déclarés au total dans le groupe actif et 15 dans le groupe placebo). A propos des résultats biologiques, le groupe traité par OIT et probiotiques a montré une réduction globale du taux d'IgE à l'arachide et une augmentation des IgG4.

En résumé, ces résultats concernant l'immunothérapie orale additionnée de probiotiques sont encourageants, avec de très bons résultats d'efficacité. Cependant quelques points sont à discuter. Cette étude affirme l'absence de réponse durable à l'OIT d'après d'autres études précédemment réalisées. Peut-être aurait-il été encore plus pertinent de comparer directement le groupe OIT et probiotiques à un groupe OIT seul pour mieux dégager les effets bénéfiques supplémentaires de l'utilisation des *L. rhamnosus*. La modulation synergique des deux éléments reste donc ici suggérée. (88)

Nous allons maintenant étudier les effets des probiotiques combinés à l'immunothérapie orale à travers un programme de 4 ans. Le but ici est d'évaluer sur le long terme les effets de cette association. Il s'agit d'un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo.

Cette étude est réalisée par la même équipe que la précédente. Les éléments de bases sont donc assez similaires : la même souche (*L. rhamnosus* CGMCC 1.3724), même base de traitement de 18 mois, qui a ici été réalisé entre janvier 2015 et avril 2016.

56 patients ont réussi les premiers tests de l'étude précédente et étaient éligibles pour l'étude de suivi. Dans ce cadre, un questionnaire sur la consommation d'arachide et sur la qualité de vie a été complété par les participants. 8 personnes ont refusé de faire partie de l'étude de suivi, il reste donc 24 participants dans le groupe immunothérapie orale et probiotiques et 24 dans le groupe placebo.

4 ans après l'arrêt du traitement, 16 des 24 participants appartenant au groupe immunothérapie et probiotiques pouvaient toujours consommer de l'arachide, (contre 1 sur les 24 dans le groupe placebo). Sur ces 16 patients, 12 ingéraient une quantité modérée à importante d'arachide c'est-à-dire supérieure ou égale à 2 g de protéines d'arachide par ingestion, et 11 ingéraient des arachides au moins une fois par semaine. A propos des *prick tests*, après 4 ans les papules étaient toujours plus petites chez les participants ayant reçu le traitement actif par rapport au placebo. Concernant la mesure des IgE, après 4 ans les concentrations des IgE spécifiques de l'arachide étaient globalement plus basses pour les patients traités que celles mesurées chez les patients contrôles qui ont reçu le placebo.

Sur les 10 patients ayant accepté de refaire un test de provocation orale, 7 ont montré une absence de réponse soutenue 4 ans après.

Les réactions allergiques lors d'une ingestion intentionnelle restent rares et sont pour la plupart bénignes.

En conclusion, cette étude est encourageante et présente des résultats globalement bons à 4 ans si la consommation reste régulière. Pour rappel, après 18 mois de traitement il avait été donné comme consigne aux patients d'incorporer l'arachide dans un régime alimentaire normal.

De même que pour l'étude précédente, une des limites est l'absence de groupe de contrôle avec l'immunothérapie seule ou le probiotique seul, il est tout de même à noter que l'utilisation du probiotique seul ne modifie pas les *prick tests* des autres allergènes alimentaires testés, ce qui suggère que le probiotique seul n'aurait pas les mêmes effets bénéfiques. De plus, la consommation en quantité normale après 4 ans obtenue est de 60%, dans les quelques études comparables la proportion de patient n'est pas si importante ce qui suggère l'effet synergique de la combinaison. (89)

### 3.3.2 Qualité de vie

Une autre équipe a pu étudier l'effet de l'utilisation des probiotiques en association avec l'immunothérapie. Dans ce cas, l'analyse est tournée vers l'amélioration de la qualité de vie des allergiques.

L'étude parent est la même que précédemment. Les 62 enfants allergiques ont pu recevoir un traitement PPOIT ou un placebo pendant 18 mois. Des tests de provocation orale ont été réalisés à 18 mois (soit à la fin du traitement), puis 2 à 6 semaines plus tard. Comme nous l'avons vu dans l'étude de suivi, la qualité de vie a été mesurée par des questionnaires téléphoniques et par une visite à la clinique 12 mois après la fin du traitement. Il y a également eu des questionnaires remis aux parents avant le traitement, en fin de traitement, à 3 mois, et à 12 mois après la fin du traitement.

Ce questionnaire de qualité de vie, *The Food Allergy Quality of Life Questionnaire—Parent Form* (FAQLQ-PF), concernant les parents d'enfants ayant des allergies alimentaires, est un outil psychométrique présenté sous forme d'un formulaire. Il contient 30 éléments et une échelle de réponse allant de 0 (atteinte minimale de la qualité de vie) à 6 (atteinte maximale de la qualité de vie). 3 facteurs sont pris en compte : l'impact émotionnel général, l'anxiété alimentaire et les limitations sociales et alimentaires. On y trouve également des questions concernant le niveau d'inquiétude des parents, la mesure dans laquelle l'allergie alimentaire limite les activités auxquelles l'enfant et sa famille peuvent participer, le nombre d'aliments évités et les symptômes ressentis. Le score total est calculé par la moyenne des éléments. En parallèle, un autre questionnaire *Food allergy independent measure* (FAIM), est basé sur 4 questions principales avec une échelle allant de 0 (aucune chance) à 6 (très grandes chances) qui ont pour but d'évaluer la perception du risque d'exposition à une allergie alimentaire pour l'enfant. Les questions portent sur le risque d'exposition accidentelle, le risque de déclencher une réaction sévère ou de mourir suite à une exposition et les chances de recevoir le bon traitement suite à une réaction allergique. Tout ceci permet d'évaluer la perception du contrôle et la gestion des risques au quotidien. Un score FAIM faible indique donc une sensation de contrôle du risque.

Voyons maintenant les résultats. Concernant les scores FAQLQ, les groupes placebo et PPOIT ont été étudiés séparément. On observe globalement des améliorations significatives au cours du temps des scores dans le groupe PPOIT, alors que dans le groupe placebo aucune différence significative n'a été observée par rapport au début du traitement. Le point ayant apporté le plus d'amélioration est celui sur l'échelle de l'anxiété alimentaire, suivi par les restrictions sociales et alimentaires, et enfin l'impact émotionnel. Une amélioration plus minime est observée concernant l'inquiétude des parents à propos de la santé physique de l'enfant et de sa santé émotionnelle.

A propos des scores FAIM, les résultats des groupes PPOIT et placebo ont aussi été étudiés séparément. Dans le groupe PPOIT, on observe une amélioration plus importante du score concernant l'item du risque de réaction grave, puis celui du

risque de mourir d'ingestion d'allergène et enfin celui du risque de manger accidentellement un allergène. Une différence moins importante est constatée pour les autres items. Dans le groupe placebo, les scores se sont détériorés à la fin du traitement et jusqu'à 3 mois, puis sont revenus à leur valeur de référence 12 mois après le traitement.

Afin de vérifier que l'amélioration de la qualité de vie était bien liée à l'acquisition d'une non réponse durable, plusieurs catégories de patients ont été examinés. Dans le groupe placebo, 27 participants sur 28 n'ont pas atteint la non réponse durable, et les scores FAQLQ à 3 et 12 mois n'ont pas changé. En revanche, les patients PPOIT ayant atteint la non réponse durable ont signalé une amélioration significative des scores FAQLQ 3 et 12 mois après le début du traitement. Une tendance similaire est observée pour les scores FAIM. Ceci suggère que la qualité de vie est bien liée à l'état de santé du patient et non à sa participation à l'essai.

Les points clés sont la réduction de l'impact émotionnel, de l'anxiété alimentaire et des limitations imposées par la pathologie. L'utilisation des protocoles d'immunothérapie permet surtout de renforcer le sentiment de contrôle sur la maladie. Aussi, une intervention précoce pourrait aussi améliorer les capacités d'adaptation de l'enfant.

Quelques nuances cependant à apporter à cette étude : même si les résultats sont prometteurs, l'échantillon de patient étudié reste faible, des études complémentaires sont nécessaires pour étendre les conclusions. (90)

# CONCLUSION

---

Nous l'avons vu, même si les études sont difficiles à comparer, elles vont toutes dans le même sens : la tendance générale est à l'augmentation de la prévalence des allergies. En effet en 2016, l'INSERM a estimé que 25 à 30% de la population souffrirait d'une allergie. Le diagnostic repose sur la cohérence de l'histoire par rapport au moment d'ingestion de l'aliment, les symptômes (qui peuvent être respiratoires, cutanés ou encore digestifs), mais aussi des tests (cutanés, biologiques ou oraux). L'apparition de l'allergie à l'arachide, dont les symptômes sont provoqués par les protéines Ara, fait suite à une rupture de la tolérance.

L'intestin joue un rôle majeur dans l'immunité. En effet, l'épithélium intestinal assure une fonction de barrière physique de défense, et il appartient également aux organes lymphoïdes secondaires. On y trouve le GALT, avec ses structures spécifiques : plaques de Peyer, lamina propria, qui contient des cellules immunitaires dispersées permettant la mise en place des réponses immunitaires : innée puis adaptative. De plus, l'intestin est colonisé d'environ  $10^{14}$  micro-organismes. Ceux-ci participent à la maturation du système immunitaire. Le profil bactérien s'établit dès la naissance et évolue tout au long de la vie.

Ces dernières années, la prise en charge est devenue multiple, de plus en plus perfectionnée et individualisée, avec des résultats de plus en plus encourageants. Il y a tout d'abord la prise en charge nutritionnelle. La législation a beaucoup évolué, notamment grâce au règlement INCO et à la mise en place d'une liste de 14 allergènes à déclaration obligatoire, permettant de mieux repérer l'arachide dans les produits alimentaires. Le plan d'accueil individualisé, en milieu scolaire, facilite aussi la prise en charge des enfants allergiques. Un autre progrès important est la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique, qui permettent aux patients de mieux comprendre leur allergie.

Côté micronutrition, l'utilisation des probiotiques pour aider à la modulation du microbiote est aussi une grande avancée. Cet apport de bactéries exogènes a des effets directs sur l'immunité, et participe à la fonction barrière de l'intestin. La famille des lactobacilles est très fréquemment utilisée. Il a en effet été démontré qu'une réduction de ces lactobacilles était un facteur favorisant de la maladie allergique. L'utilisation des probiotiques est une piste intéressante pour le traitement de l'allergie à l'arachide.

Côté immunothérapie, le principe est d'être capable de rééduquer le système immunitaire pour qu'il ne réagisse plus exagérément à l'arachide. Plusieurs voies d'administration sont en développement. La voie orale est déjà très connue. L'utilisation de l'ITO dans le cadre de l'allergie à l'arachide a été testée à Nice et donne de bons résultats. La dose réactogène est nettement améliorée et les réactions observées sont moins sévères. Ces résultats encourageants sont confirmés par l'étude réalisée à Lille. La voie sublinguale est aussi intéressante, du fait du passage rapide dans la circulation sanguine. Cependant, les effets indésirables liés à cette voie peuvent être plus sévères, notamment au niveau oro-pharyngé. Enfin, la peau constitue elle aussi une voie intéressante. Les

résultats de l'étude Viaskin®, toujours en cours, sont attendus. Ce dispositif de patch est très intéressant car l'allergène ne passe à aucun moment dans la circulation générale, ce qui limite les effets indésirables.

Nous pouvons imaginer que la combinaison de ces deux prises en charge, immunologique et nutritionnelle, pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie des nombreux patients allergiques. Les résultats sur le long terme vont dans ce sens. Cependant, le nombre d'études reste encore restreint et il reste encore à approfondir l'impact exact de la prise de probiotiques sur le mécanisme immunologique.

Enfin, le développement de ces thérapies par l'immunologie est en plein essor, par exemple un « vaccin » par voie nasale est à l'étude à l'université du Michigan. Les premières études sur le modèle murin sont en tout cas pleines d'espoir pour soulager les patients allergiques à l'arachide.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Info Allergies | Allergies Québec [Internet]. Disponible sur : <http://allergies-alimentaires.org/fr/infoallergies> (Page consultée le 01/03/2019)
2. DUMOND P., KANNY G. Mise au point de l'IFN 10/2018, 8 p.
3. CHALMAIN J., BOURRIER T. Immunothérapie orale à l'arachide. Expérience pédiatrique niçoise, Rev. fr. d'allergologie, 11/2016, pp. 8-17
4. Vous avez dit fruits à coque? [Internet]. Disponible sur : <http://www.eassafe.com/page.asp?idpage=149> (Page consultée le 26/03/2019)
5. DUBUISSON C., LA VIEILLE S., MARTIN A. Allergies alimentaires : Etat des lieux et propositions d'orientations, AFSSA 01/2002, 104p.
6. BEAUDOIN E., DESCHILDRE A., JUST J. Allergies alimentaires. Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques. 1<sup>re</sup> éd. Elsevier Masson. 2017. 324 p.
7. Allergies [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/allergies> (Page consultée le 17/03/2019)
8. CHERKAOUI S., BEN-SHOSHAN M., ALIZADEHFAE R., al. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. Clinical and translational allergy, 2015, 6p.
9. PONVERT C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2015? Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse, aux excipients et contaminants, et aux venins et salives d'insectes (Une revue de la littérature internationale 2015), Rev. fr. d'allergologie, 2016, (56), pp. 579-602
10. FLEISCHER D.M. et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants, J Allergy Clin Immunol, 136, 08/2015, pp. 258-61.
11. SICHERER S.H., SAMPSON H. A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management, the Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute, 11/2017, 18p.
12. LEFEVRE S., JACQUENET S., KANNY G. Diagnostic de l'allergie alimentaire à l'arachide, Rev. fr. d'allergologie, 2016, (56), pp. 20-28
13. GRUSON E., ROMON M. Méthodologie des enquêtes alimentaires, Cah. Nutr. Diet, 2007 42 (5), 2007

14. Les symptômes de l'allergie alimentaire [Internet]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/allergie-alimentaire/definition-symptomes-evolution> (Page consultée le 25/01/2019)
15. Peau irritée avec démangeaisons, atopique [Internet]. BIODERMA France. Disponible sur : <https://www.bioderma.fr/fr/votre-peau/peau-irritee-avec-demangeaisons-atopique> (Page consultée le 17/03/2019)
16. Atopic dermatitis images | DermNet NZ [Internet]. Disponible sur : <https://www.dermnetnz.org/topics/atopic-dermatitis-images/> (Page consultée le 17/03/2019)
17. MONERET VAUTRIN A., KANNY G., MORISSET M. Les allergies de l'enfant et de l'adulte. 1<sup>re</sup> éd. Elsevier Masson, 2006, 155 p.
18. Could a blood test change how peanut allergies are diagnosed in kids? [Internet]. ABC News. 2018. Disponible sur : <https://goodmorningamerica.com/wellness/story/blood-test-change-peanut-allergies-diagnosed-kids-55042050> (Page consultée le 09/09/2018).
19. BIDAT E. Bilan allergologique d'allergie alimentaire, Archive de pédiatrie 2009, pp.65-72
20. Intradermoréaction. In: Wikipédia [Internet]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Intradermor%C3%A9action&oldid=155185661> (Page consultée le 03/03/2019).
21. ANCELLIN R. et al. Allergies alimentaires, connaissances, clinique et prévention, AFSSA, p.70
22. JOOST S., MAARTEN P., GEERT H. et al. The individual role of peanut proteins Ara h1, 2, 3 and 6 in peanut allergy. Clin Transl Allergy, 08/2011, 1.
23. ROUGE P., CULERRIER R. et al. Quoi de neuf dans la description des allergènes de l'arachide et des fruits à coque? Rev Fr Allergol. 04/ 2009, 49, pp. 230-234.
24. DUTAU G., RANCE F. Allergie à l'arachide, revue générale. Rev Fr Allergol Immunol Clin., 03/2001, 41, pp. 87-98.
25. Hypersensibilité alimentaire, allergies et intolérances, Le moniteur formation, 2015, 230, 16p.
26. HOARAU C., MOSCA A., Microbiotes et allergies, La revue des microbiotes, 06/2016, 5, pp. 4-17
27. TSICOPOULOS A., AZZAOU I., DUEZ C.. Immunité innée et allergie : les cellules dendritiques, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2008, 48 (3), pp. 150-154.

28. Encyclopédie Larousse en ligne - cytokine [Internet], Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/cytokine/12350> (Page consultée le 31/03/2019)
29. DORE J., MARTEAU P. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. 1<sup>re</sup> éd. John Libbey - Eurotext; 2017. 338 p.
30. DRAGON-DUREY M.A. Le système du complément, 8 p.
31. SIMON M. Les lymphocytes B [Internet]. Cours Pharmacie. Disponible sur : <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-b.html> (Page consultée le 19/03/19)
32. Kolopp-Sarda M-N. Les immunoglobulines et leurs fonctions, Laboratoire d'immunologie, centre de biologie Lyon Sud, 39 p.
33. GENSOUS N. Génèse des immunoglobulines. Rev Rhum., 2016, pp. 27-32.
34. Système immunitaire : anatomie/physiologie - Module 2 - Anatomie et physiologie [Internet]. EspaceSoignant.com, Disponible sur : <http://www.espacesoignant.com/auxiliaire-de-puericulture/ap-module-2-anatomie-et-physiologie/systeme-immunitaire-anatomie-physiologie> (Page consultée le 19/03/2019)
35. SIMON M. Les lymphocytes T [Internet]. Cours Pharmacie. Disponible sur : <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html>, (Page consultée le 19/03/2019)
36. L'italien R. Immunohématologie. CCDMD, 2008, 568p.
37. DAS DORES S. Caractérisation moléculaire et immunoréactivité de deux allergènes chez *Gadus morhua* (cabillaud de l'Océan Atlantique). Thèse de doctorat en biologie santé environnement, Nancy : Université de Lorraine, 2002, 87p.
38. NICOLAS JF. Hypersensibilité II à IV, INSERM, 72p.
39. ABBAL M., DIDIER A. L'hypersensibilité (physiopathologie), 2012, 76p.
40. RANCE F. Lymphocytes T et allergies alimentaires. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 47, pp. 214-218.
41. KOLOPP-SARDAA MN. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : histoire d'une symbiose. Rev Francoph Lab. 2016, 2016 (484) pp.39-47.
42. LANDMANA C., QUEVRAIN E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Rev Médecine Interne. 2016, 37(6) pp. 418-423.

43. CAMPEOTTOO F., WALIGORA-DUPRIER A-J., DOUCET-POPULAIRE F. et al. Mise en place de la flore intestinale du nouveau né. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007, 31(5), pp. 533-542.
44. NEAU E. Sélection in vitro et in vivo de souches probiotiques ayant des propriétés préventives dans l'allergie. Doctorat de microbiologie, Paris : Université Paris Descartes, 2015, 86p.
45. docThom. Antibiotique / Probiotique - Encyclopédie médicale [Internet]. Vocabulaire médical. Disponible sur : <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/103-antibiotique-probiotique>. (Page consultée le 01/03/2019)
46. ZUKIEWICZ-SOBCZAK W., WROBLEWKA P., ADAMCZUK P. et al. Probiotic lactic acid bacteria and their potential in the prevention and treatment of allergic disease. *Central European Journal of Immunology*, 2014, 39(1), pp. 104-108.
47. HEYMAN M. Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiel. *Cahier Nutr Diététique.* 2007, 42(HS2) pp. 69-75.
48. FEUILLET-DASSONVAL C. Le régime d'éviction chez les allergiques à l'arachide. *Archives de pédiatrie*, 2006, 13(9), pp. 1245-1251.
49. SERGEANT P., SABOUREAUD D., MONERET VAUTRIN A. Régime d'éviction de l'arachide (cacahuète). *CICBAA*, 2005, 3 p.
50. Accueil - VIDAL eVIDAL [Internet]. Disponible sur : <https://evidal.vidal.fr/> (Page consultée le 26/03/2019)
51. Lait pour le Corps Citron Citronnelle - Dr.Hauschka Cosmétiques - De la Nature pour l'Être Humain [Internet]. [www.dr.hauschka.com](http://www.dr.hauschka.com) - Dr. Hauschka. Disponible sur: [https://www.dr.hauschka.com/fr\\_FR/produits/lait-pour-le-corps-citron-citronnelle/](https://www.dr.hauschka.com/fr_FR/produits/lait-pour-le-corps-citron-citronnelle/) (Page consultée le 26/06/2019)
52. Cold Cream Visage - WELEDA [Internet]. Disponible sur: <https://www.mademoiselle-bio.com/cold-cream-visage-weleda.html> (Page consultée le 26/03/2019)
53. Drive Essey-lès-Nancy, courses en ligne et livraison à domicile - Coradrive [Internet]. Disponible sur: <https://www.coradrive.fr/esseylesnancy/tous-les-rayons.html#/> (Page consultée le 26/03/2019)
54. DGCCRF. Etiquetage des denrées alimentaires : nouvelles règles européennes, 2 p.
55. POUESSEL G., GRANDJEAN-CECCON V. SERGEANT P. et al. Le règlement INCO peut permettre de réduire le risque de réactions allergiques alimentaires à l'école. *Rev Fr Allergol.* 2017, 57(2) pp. 91-96.
56. Allergènes alimentaires [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. Disponible sur :

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Allergene-alimentaire> (Page consultée le 7/03/2019)

57. PAI - Projet d'Accueil Individualisé| AFPSSU [Internet]. Association Française de Promotion de la Santé Scolaire et Universitaire | Afpssu. Disponible sur: <http://www.afpssu.com/dossier/pai-projet-daccueil-individualise/> (Page consultée le 10/10/2018)

58. G. POUESSEL, DUPOND M.P, COMBES S. et al. Projet d'accueil individualisé pour enfant allergiques : expérience des médecins du département du Nord. Rev Fr Allergol. 2016, 56 (2), pp.58-64.

59. PAI: Projet d'Accueil Individualisé [Internet]. Disponible sur: <http://www.esen.education.fr/?id=79&a=84&cHash=e800bc08c1> (Page consultée le 07/03/2019)

60. Éducation thérapeutique du patient, comment la proposer et la réaliser? HAS (Haute autorité de santé), Recommandations, 2007, 8p.

61. LE PABIC F. SABOURAUD D. CASTEAIN C. et al. Éducation thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir par les enfants et les familles. Rev Fr Allergol. 2009, 49 (3) pp. 239-243.

62. SELLE A., BROSSEAU C. BARBAROT S. et al. Les prébiotiques : une stratégie nutritionnelle pour prévenir des allergies. Rev Fr Allergol, 2018 59 (2) pp. 90-101.

63. Les prébiotiques préviennent les allergies alimentaires [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/prebiotiques-previennent-allergies-alimentaires> (Page consultée le 23/03/2019)

64. Fichier : Bifidobacterium longum en microscopie électronique.jpg. [Internet] Disponible sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Bifidobacterium\\_longum\\_en\\_microscopie\\_%C3%A9lectronique.jpg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Bifidobacterium_longum_en_microscopie_%C3%A9lectronique.jpg) (Page consultée le 04/05/2019)

65. Escherichia coli [Internet]. Disponible sur [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Escherichia\\_coli&oldid=157296939](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Escherichia_coli&oldid=157296939) (Page consultée le 04/05/2019)

66. Figure 2.1: Scanning electron microscopy image of Saccharomyces... [Internet]. ResearchGate. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Scanning-electron-microscopy-image-of-Saccharomyces-cerevisiae-The-budding-yeast-cells\\_fig1\\_308144762](https://www.researchgate.net/figure/Scanning-electron-microscopy-image-of-Saccharomyces-cerevisiae-The-budding-yeast-cells_fig1_308144762) (Page consultée le 04/05/2019)

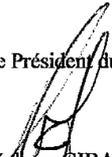
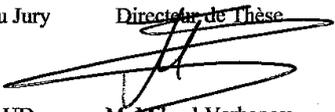
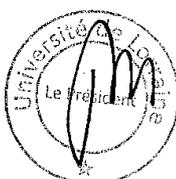
67. MARTEAU P., SHANAHAN F., Basic aspects and pharmacology of probiotics : an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2003, 17(5), pp. 725-740.

68. Lactobacillus Acidophilus And L. Casei Greeting Card for Sale by Scimat [Internet]. Fine Art America. Disponible sur : <https://fineartamerica.com/featured/9-lactobacillus-acidophilus-and-l-casei-scimat.html?product=greeting-card> (Page consultée le 04/05/2019)
69. MEIJERINK M. WELLS JM., TAVERNE N., et al. Immunomodulatory effects of potential probiotics in a mouse peanut sensitization model. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012, 65(3), pp. 488-496.
70. HYUNG K. E., MOON B.S. KIM B. et al. Lactobacillus plantarum isolated from kimchi suppress food allergy by modulating cytokine production and mast cells activation. *Journal of Functional Foods,* 2017, 29, pp. 60-68.
71. HUANG C.H., LIN Y-C., JAN T-R. Lactobacillus reuteri induces intestinal immune tolerance against food allergy in mice. *Journal of Functional Foods,* 2017, 31, pp. 44-51.
72. JARLOT-CHEVAUX S., HOSOTTE M., KANNY G. Protocoles de tolérance orale aux aliments : pour qui, pourquoi, comment ? *Rev Fr Allergol.* 2013, 53(3), pp. 243-247.
73. | Allergies Québec [Internet]. <http://allergiesquebec.org>. Disponible sur : <http://allergies-alimentaires.org/fr/nouvelles/articles-informatifs/la-desensibilisation-pour-traiter-les-allergies-alimentaires-ou-nous-en-sommes-en-2017%20le%2013.11> (Page consultée le 13/11/2018)
74. Immunothérapie et allergie alimentaire en 2017 | Allergienet.com [Internet]. Disponible sur : <https://www.allergienet.com/traitement-immunotherapie/> (Page consultée le 13/11/2018)
75. GRAHAM F., BEGIN P. L'immunothérapie orale pour le traitement des allergies alimentaires. 2016, 13 p.
76. SEYNAVE M. Efficacité de l'immunothérapie orale à l'arachide : 141 patients suivis de 1 à plus de 3 ans. Thèse de doctorat en médecine, Lille : Université Lille 2, droit et santé, 2016, 41 p.
77. SABOURAUD D. L'immunothérapie au cours de l'allergie alimentaire : l'état des lieux en 2013. *Rev fr Allergol.* 2013, 53(1), pp.20-31.
78. MONERET VAUTRIN A. Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques. *Rev Fr Allergol.* 2011, 51(3) pp.286-294.
79. DESCHILDRE A., LEJEUNE S. CAP M. et al. Traitement des allergies alimentaires graves : place des anti-IgE. *Rev Fr Allergol.* 2017, 57 (3), pp.128-130.
80. SCHNEIDER LC., RACHID R., LEBOVIDGE J. et al. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2013 132 (6), pp. 1368-1374.

81. VAN OVERTVELT L., BATARD T., FADEL R. et al. Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sublinguale spécifique des allergènes. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2006, 46(8), pp. 713-720.
82. BURKS AW., WOOD RA., JONES SM. et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy : Long-term follow-up of a randomized multicenter trial. J. Allergy Clin Immunol, 2015, 135 (5), pp. 1240-1248.
83. La structure de la peau [Internet]. Thermes La Roche Posay. Disponible sur: <http://www.thermes-laroche-posay.fr/dermatoservice/la-structure-de-la-peau/> (Page consultée le 21/01/2019).
84. BIRD JA., SANCHEZ BORGE M., ANSOTEGUI IJ., et al. Skin as an immune organ and clinical applications of skin-based immunotherapy. World Allergy Organ J. 2018, 11(1)
85. Plateforme Viaskin® [Internet]. DBV Technologies. Disponible sur: <https://www.dbv-technologies.com/fr/viaskin-platform/> (Page consulté le 12/03/2019)
86. Programme de développement: Viaskin® Peanut [Internet]. DBV Technologies. Disponible sur: <https://www.dbv-technologies.com/fr/pipeline/viaskin-peanut/> (Page consultée le 20/12/2018)
87. DUPONT C. L'immunothérapie épicutanée. Rev Fr Allergol. 2018, 58 (3), pp. 147-148.
88. TANG ML., PONSONBY AL., ORSINI F., et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy : A randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2015, 135 (3), pp. 737-744.
89. HSIAO KC, PONSONBY AL., AXELRAD C., et al. Long-term clinical and immunological effects of probiotic and peanut oral immunotherapy after treatment cessation : 4-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Child Adolesc Health. 2017, 1(2), pp.97-105.
90. DUNN GALBVIN A., MC MAHON S., PONSOMBY AL., et al. The longitudinal impact of probiotic and peanut oral immunotherapy on health-related quality of life. 2017, 73(3), pp. 560-568.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 27 juin 2019

<p><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : CHRETIEN Anaïs</p> <p><u>Sujet :</u> Allergie à l'arachide : de la nutrition vers l'immunothérapie</p> <p><u>Jury :</u> Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Directeur : M. Mihayl VARBANOV, Maître de Conférences Juges : M. Grégory THOMAS, Pharmacien Mme Patricia LAURENT, Médecin</p>	<p>Vu, Nancy, le 21.05.2019</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p>      </p> <p>M. Stéphane GIBAUD      M. Mihayl Varbanov</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 24.05.2019</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p></p>	<p>Vu, Nancy, le</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p></p> <p>Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10724.</p>

N° d'identification :

TITRE

# Allergie à l'arachide : de la nutrition vers l'immunothérapie

Thèse soutenue le 27 juin 2019

Par Anaïs CHRETIEN

**RESUME :**

Les allergies alimentaires sont de plus en plus fréquentes. L'allergie à l'arachide est provoquée par une réaction immunologique disproportionnée à l'exposition aux protéines contenues dans la graine d'arachide *Arachis hypogaea* (1 à 9). Pour poser le diagnostic, plusieurs informations doivent être recoupées : l'anamnèse, les symptômes (respiratoires, cutanées, digestifs) et l'exploration à l'aide de tests cutanés (pricks tests, intradermo réactions, patch tests), biologiques, et des tests de provocation. Ensuite, il faut élaborer une prise en charge. Celle-ci dépend des symptômes ressentis par le patient, mais généralement les antihistaminiques sont utilisés en première intention. Selon la gravité de la réaction des corticoïdes peuvent être ajoutés.

Le système digestif tout entier est impliqué dans le mécanisme de la réaction allergique. L'épithélium intestinal constitue une barrière de défense et participe au déclenchement de la cascade immunitaire, on trouve notamment sur les muqueuses une structure spécifique appelée GALT (*Gut associated lymphoid tissue*) qui constitue le système immunitaire associé à l'intestin. Aussi, notre système digestif est colonisé de micro-organismes vivants qui constituent notre microbiote intestinal. Ceux-ci participent à l'acquisition de la tolérance orale et à la maturation de notre système immunitaire. Le microbiote s'établit dès la naissance et évolue durant toute notre vie. C'est lorsque celui-ci est déséquilibré que les allergies peuvent être favorisées.

Concernant la prise en charge, deux nouveaux versants sont en plein développement, la prise en charge nutritionnelle, et la prise en charge immunologique.

Du côté de la nutrition, le régime d'éviction peut être pratiqué avec différents niveaux d'éviction selon la gravité des symptômes. L'arachide peut être cachée dans de nombreux produits alimentaires industriels, mais le patient doit aussi prêter attention aux médicaments et aux produits cosmétiques car l'huile d'arachide est parfois utilisée comme excipient. Le recours aux probiotiques est désormais reconnu, ils vont permettre la modulation du microbiote.

Du côté de l'immunothérapie, plusieurs voies existent. La voie orale est maintenant pratique courante. La voie sublinguale utilise les propriétés de passage rapide dans la circulation sanguine. La voie cutanée, via les patchs, tire profit des propriétés immunologiques de la peau, sans passage systémique. Ces voies représentent une alternative prometteuse.

Enfin, la combinaison des probiotiques et des protocoles d'immunothérapie orale obtient de bons résultats concernant le maintien de la tolérance et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

**MOTS CLES :**

Allergie, arachide, immunothérapie, nutrition, probiotiques

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Mihayl VARBANOV</u>	<u>Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 3-4-5

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle