



Modèles animaux d'allergies



Bouchaud Grégory, CR

L'unité de recherche de l'institut du thorax
Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291
Nantes, France



Gregory.bouchaud@inrae.fr

Modèles animaux d'allergie

- **INRAE** BIA UR1268 Equipe allergie
- **INSERM** U1087: Institut du thorax : Equipe II: vasculaire et pulmonaire

-Les mécanismes de l'allergie alimentaire et l'asthme sévère allergique.



Axe Intestin-poumons

Modèles animaux d'allergie

- **Les allergies respiratoire/alimentaire**
- **Expérimentation animale**
- **Asthme : OVA Vs HDM**
- **Allergie alimentaire : Blé, œuf, lait**
- **Utilisation des modèles**
- **Modèle de Marche atopique**

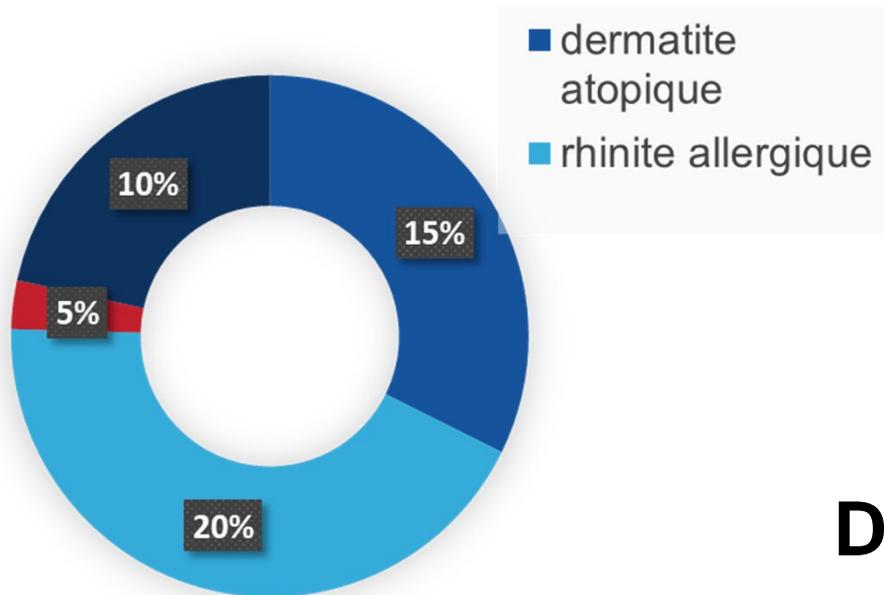


#ADAM



Les allergies

- Aujourd'hui 25 à 30% de la population générale est porteur d'une allergie



D'ici 50 ans 1 personne sur 2 sera allergique

Aucun traitement curatif

Allergies alimentaires et asthme

- **Allergie alimentaire** : 5% de la population infantile
- 90% des allergies alimentaires chez l'enfant :
- **Symptômes** : la peau, l'intestin, anaphylaxie.

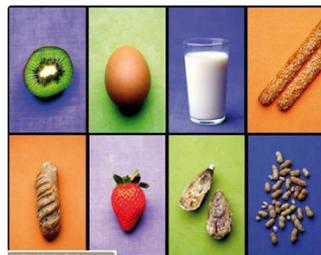
(Koplin et al., Current opinion in allergy, 2015; Prescott et al., WAO journal, 2013)

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

(GINA, 2016; Jarvis et al., JACI 2012)

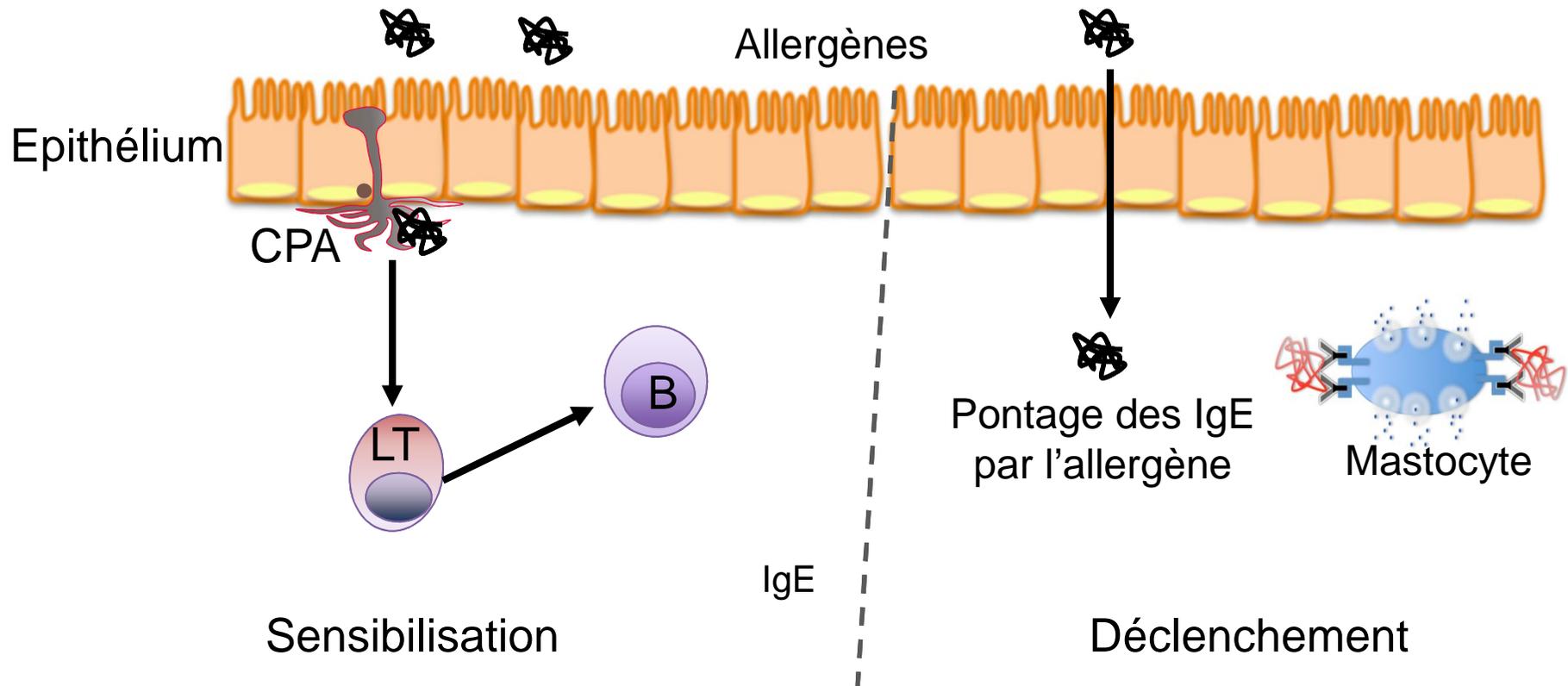


INRA
SCIENCE & IMPACT

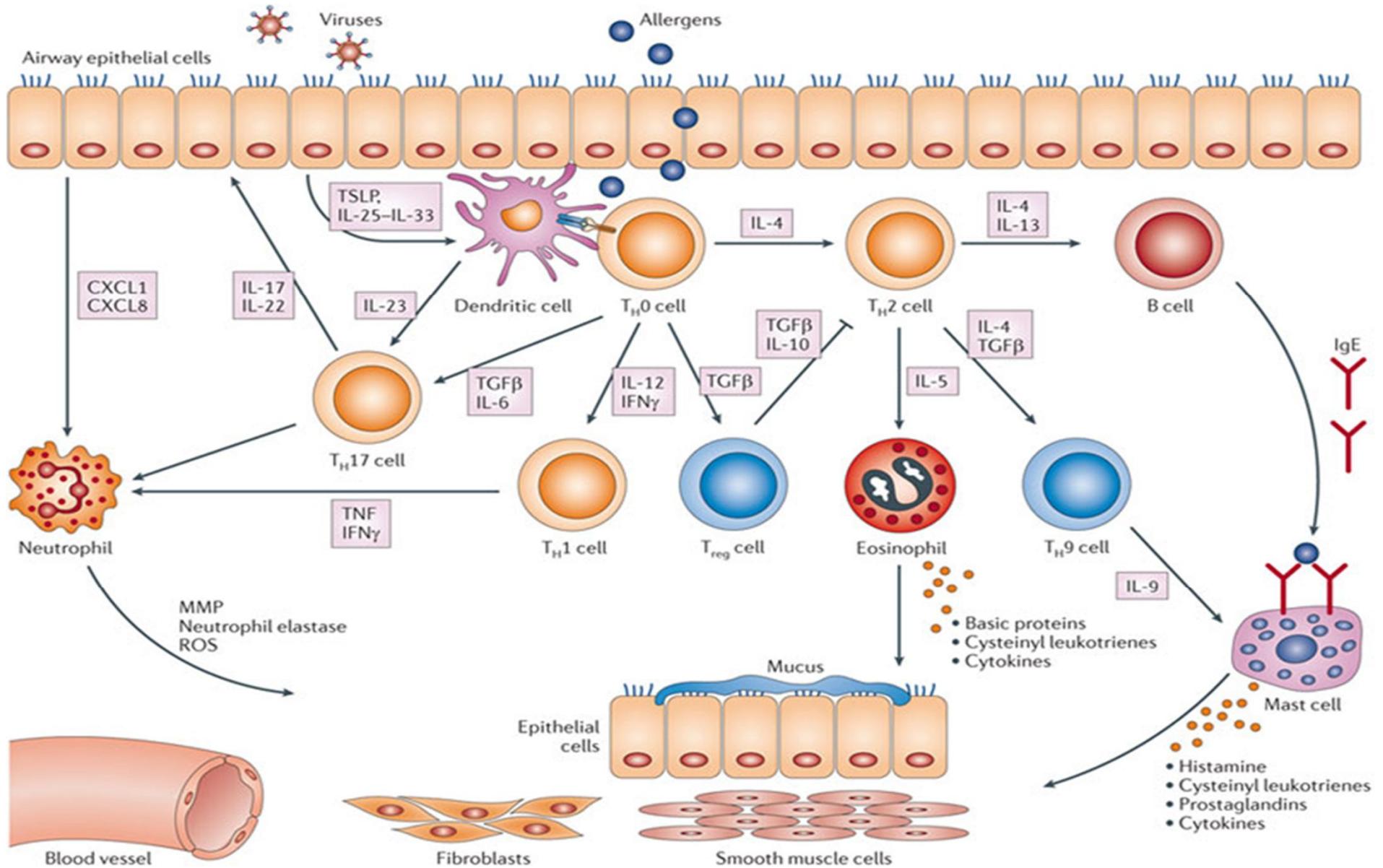


La réaction allergique

- Problème majeur de santé publique



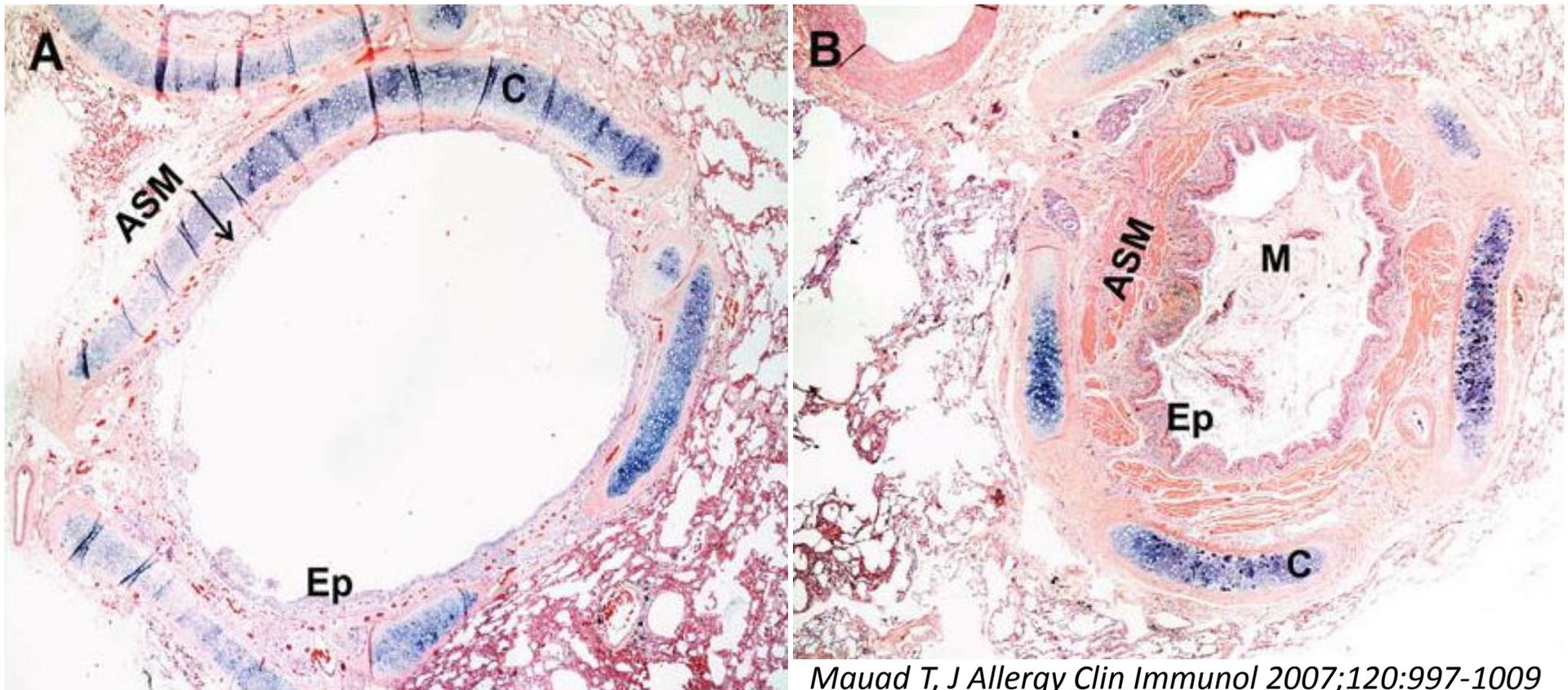
La réaction allergique : Asthme



Asthme : symptôme

➤ Inflammation de l'épithélium:

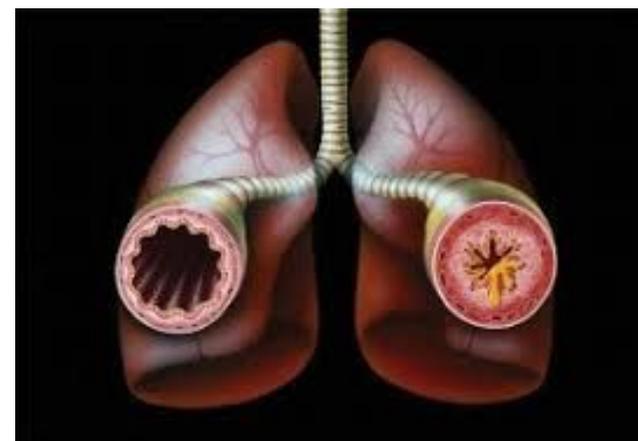
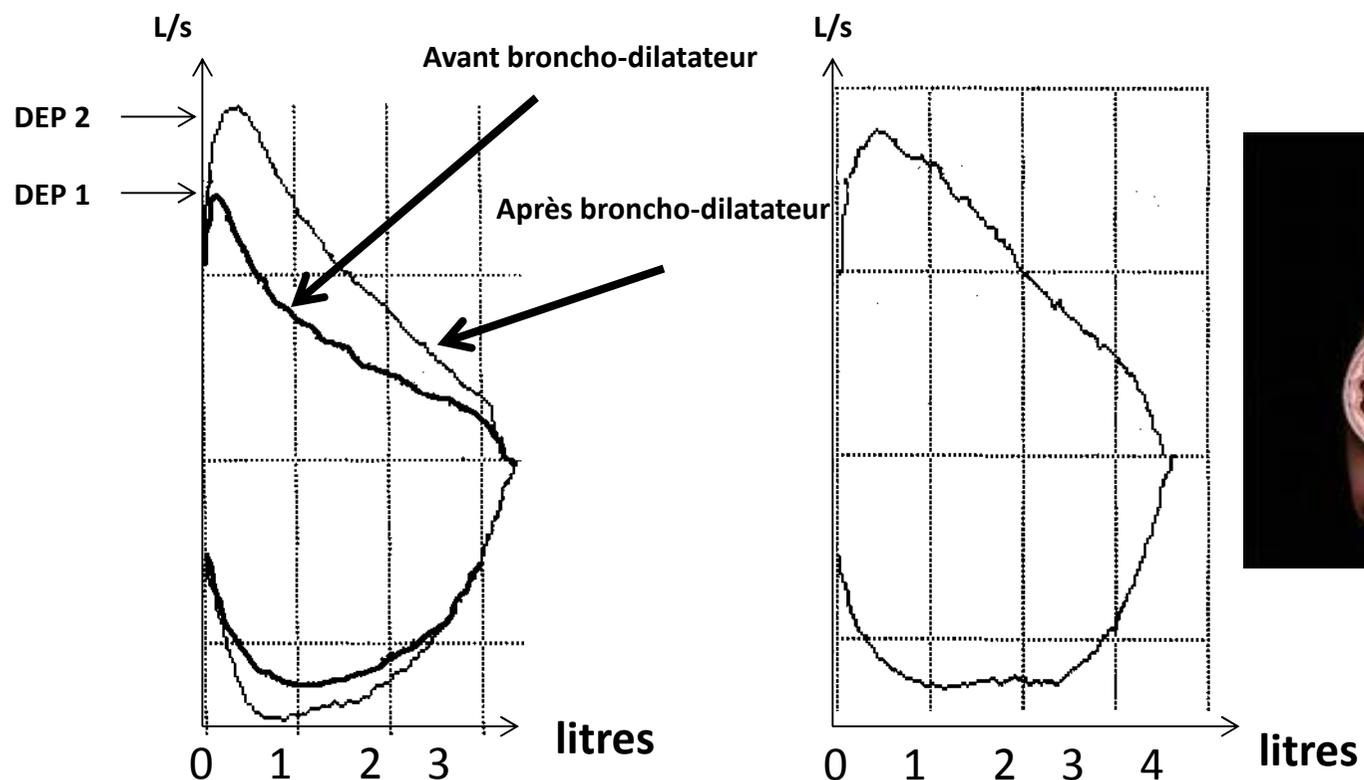
- Epaississement et irrégularité de l'épithélium
- Dépôt de mucus
- Epaississement du muscle



Asthme : symptôme

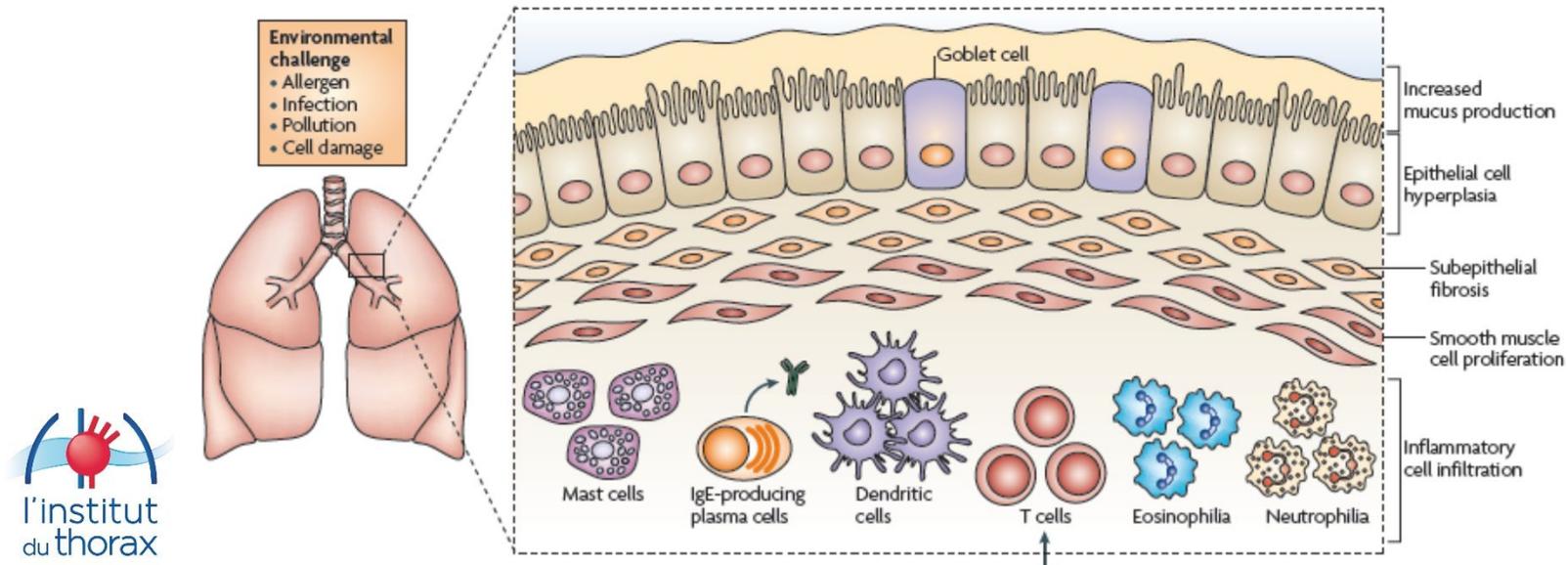
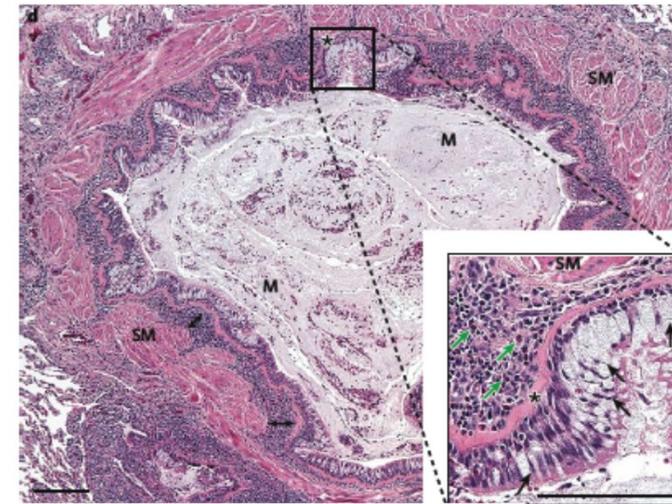
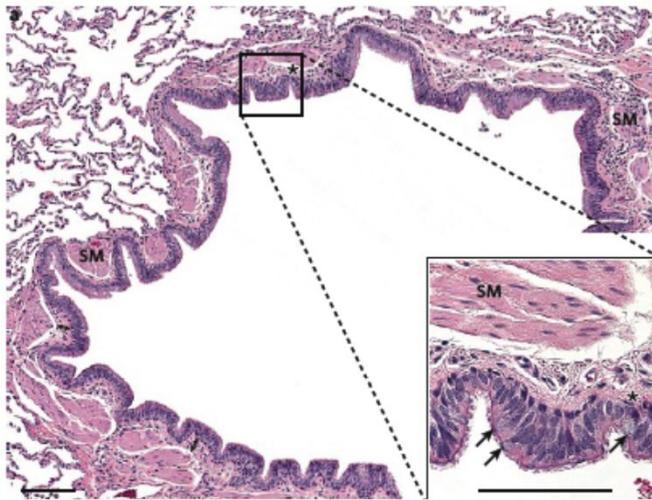
➤ Broncho-constriction:

Spiromètre avec boucle-débit volume



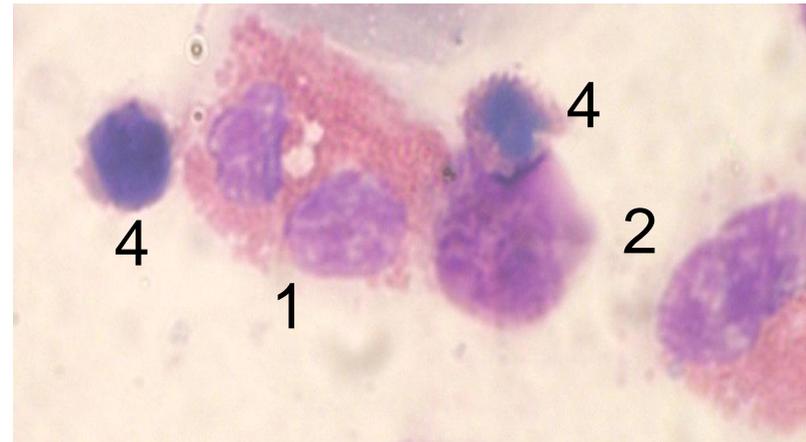
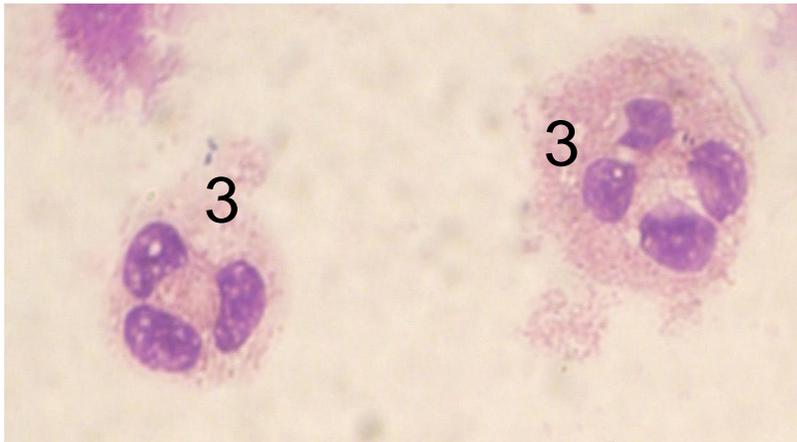
Asthme : symptôme

➤ Hyperactivité bronchique et infiltrat cellulaire:



Asthme : symptôme

➤ Hyperactivité bronchique et infiltrat cellulaire:



1 = Eosinophile

3 = Neutrophile

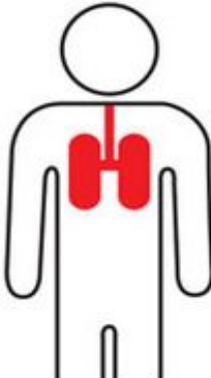
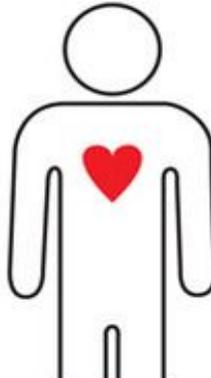
2 = Macrophage

4 = Lymphocyte

Magnan, in Aubier, traité de pneumologie, Flammarion 2007

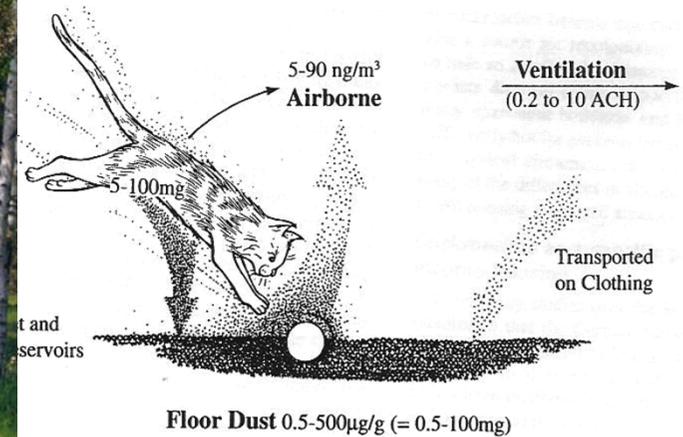
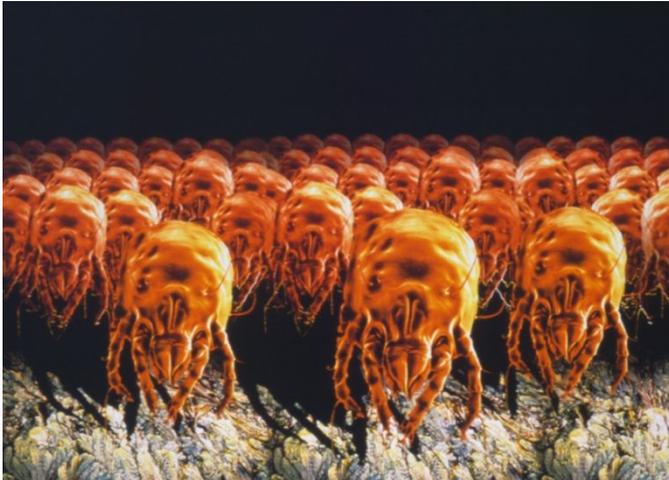
Alimentaire : symptôme

➤ Très variés (organe, âge, aliments, dose etc...) :

				
SYSTÈME CUTANÉ	SYSTÈME RESPIRATOIRE	SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL	SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	SYSTÈME NEUROLOGIQUE
urticaire, enflure, démangeaisons, sensation de chaleur, rougeur	toux, respiration sifflante, essoufflement, douleur ou serrement à la poitrine, serrement de la gorge, difficulté à avaler, voix rauque, congestion nasale ou symptômes semblables à ceux du rhume des foies (éternuements, nez qui coule ou qui pique; yeux rouges, larmoyants ou qui piquent)	nausée (maux de cœur), douleurs ou crampes, vomissements, diarrhée	étourdissements/ vertige, teint pâle ou bleuté, faible pouls, évanouissement, état de choc, perte de connaissance	angoisse, sentiment de « danger imminent » (avoir l'impression que quelque chose de très grave est sur le point d'arriver), maux de tête
				AUTRES ^{1, 2}
				crampes utérines

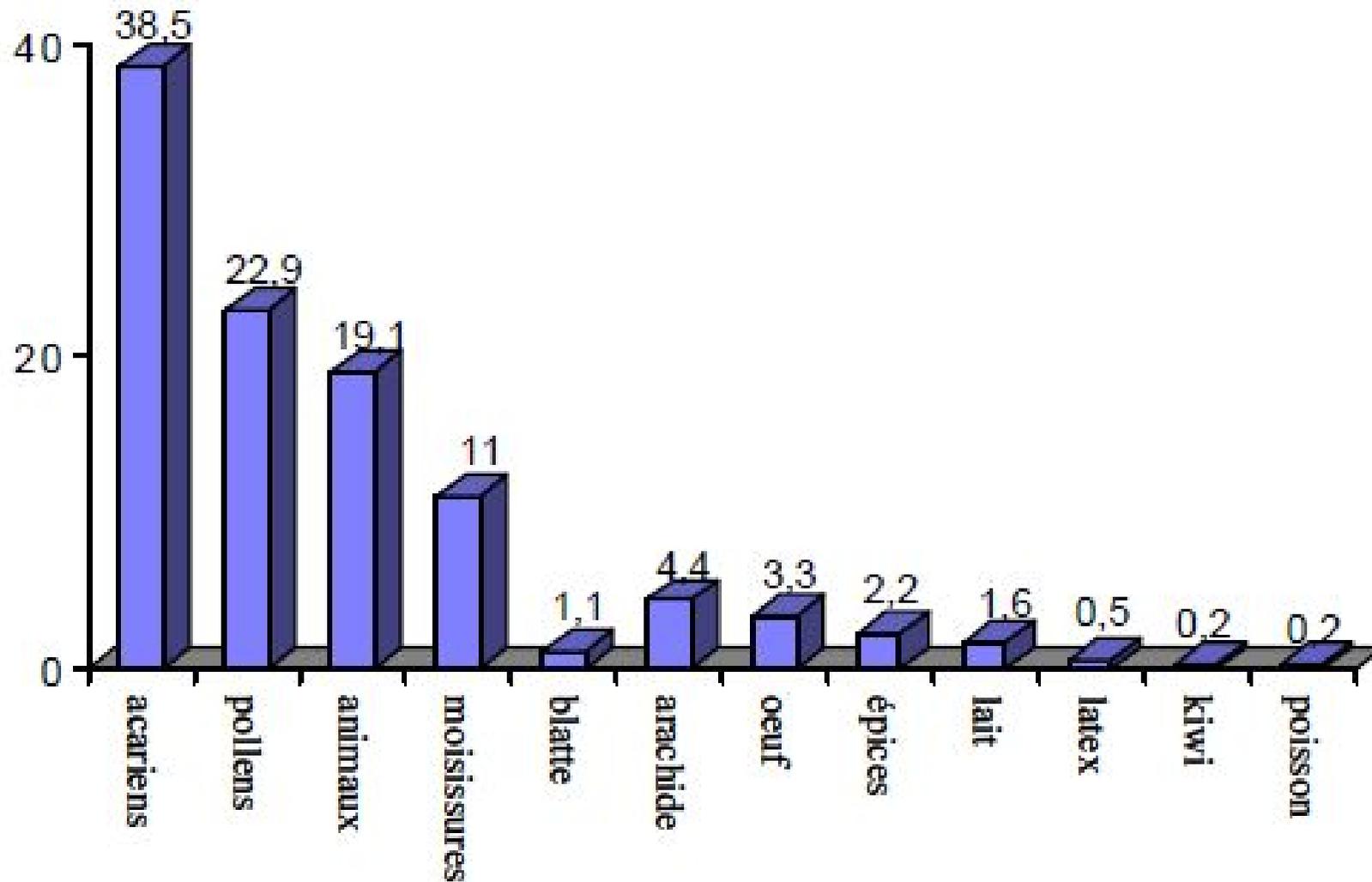
Allergènes : Asthme

- Acariens, pollens, animaux de compagnie



Allergènes : Asthme

➤ Acariens, pollens, animaux de compagnie



Allergènes : Alimentaire

➤ 14 réglementés : lait, œuf, blé, arachide



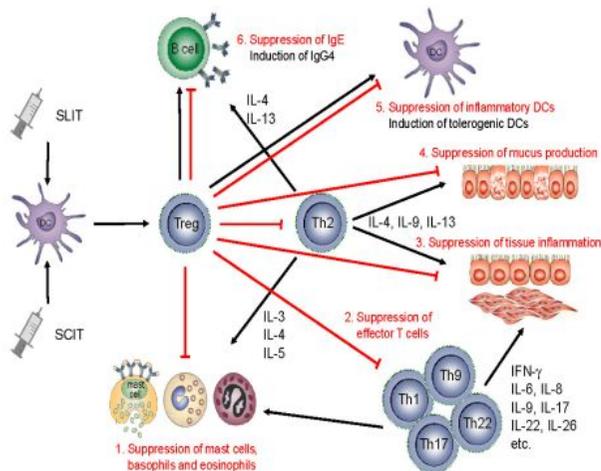
Expérimentation animale

➤ Objectifs :

➤ Compréhension des mécanismes impliqués dans la pathogénèse et le développement de l'allergie

➤ Elaborer et tester de nouvelles stratégies de prévention et de thérapies

➤ Prédire allérogénicité de nouveaux produits



Expérimentation animale

➤ Animaux utilisés ?

➤ **Souris** (représente plus que tous les autres modèles réunis)

➤ **Autres rongeurs** (rat = 99%)

➤ **Autres** : 1% (chiens, chat, lapins, porcs...)



Expérimentation animale

➤ Les différentes espèces

➤ Chien

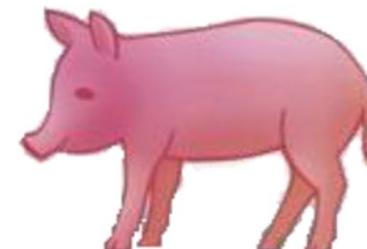


- Modèle spontané : (symptômes typiques: infiltrat, remodelage, broncho-constriction, eczema...)
- Prélèvement facile à faire
- Sensibilisation perdure même plusieurs années (IgE spécifique, histamine)
- MAIS très chère (500 euros/chien) et peu de produits/réactifs disponible.

Expérimentation animale

➤ Les différentes espèces

➤ Porc



- Très proche de l'homme (symptômes typiques: infiltrat, remodelage, broncho-constriction, IgG1 classe majeur d'anaphylaxie, poumon seul organe touché)
- Prélèvement facile à faire
- MAIS peu de produits/réactifs disponible de façon spécifique (plus que pour le chien)

Expérimentation animale

➤ Les différentes espèces

➤ Rat



- Petit, facilement manipulable, peu onéreux
- Sensibilisation nécessaire avec adjuvant (Alum)
- IgE classe majeur d'anaphylaxie
- Peu de réponse à l'histamine
- peu de remodelage, atteinte cutanée difficile

Expérimentation animale

➤ **Les différentes espèces**

➤ **Autre**

- Lapin: Réaction pulmonaire, IgE, sensibilisation néonatale
- Autres: Chèvre, primates, cheval, poney...
- Chère, difficile a mettre en œuvre

Expérimentation animale

➤ Les différentes espèces

➤ Souris

- Petit, facilement manipulable, peu onéreux ?
- Gain de temps (gestation), Sensibilisation nécessaire avec adjuvant (Alum)
- IgE classe majeur d'anaphylaxie, Beaucoup de produits disponible
- Nombreuses souche, transgénique, KO disponible
- Génome complètement séquencé, proche de l'humain, consanguinité
- Tester des thérapies innovantes!
- EX: 2 modèles de KI (Q576R et Y709F) IL-4Rmut+Th2



Modèles animaux d'allergie

➤ Modèles d'asthme



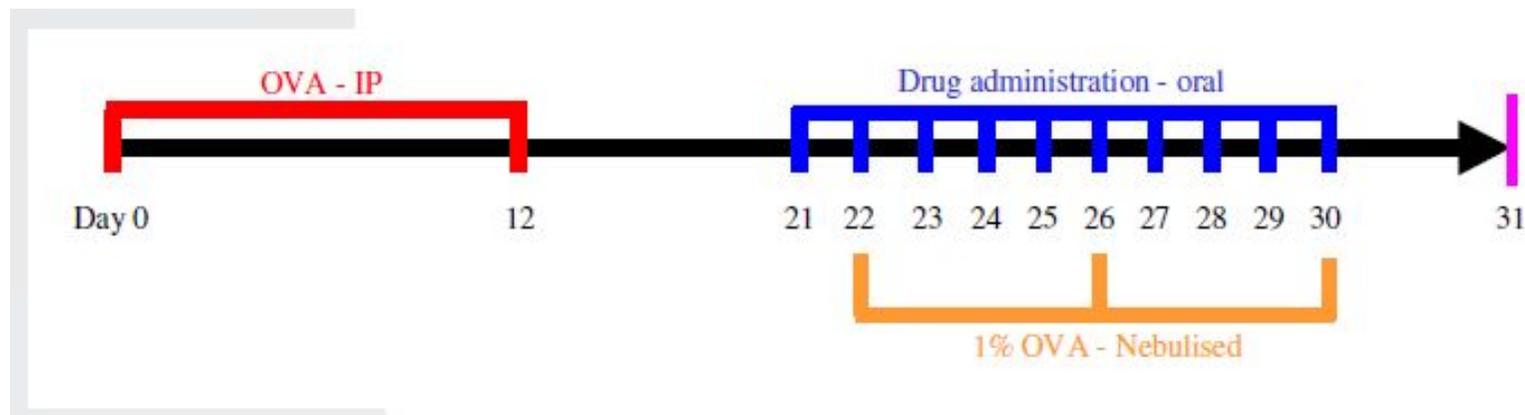
#ADAM



Modèle d'asthme : OVA

➤ OVA: Gold standard

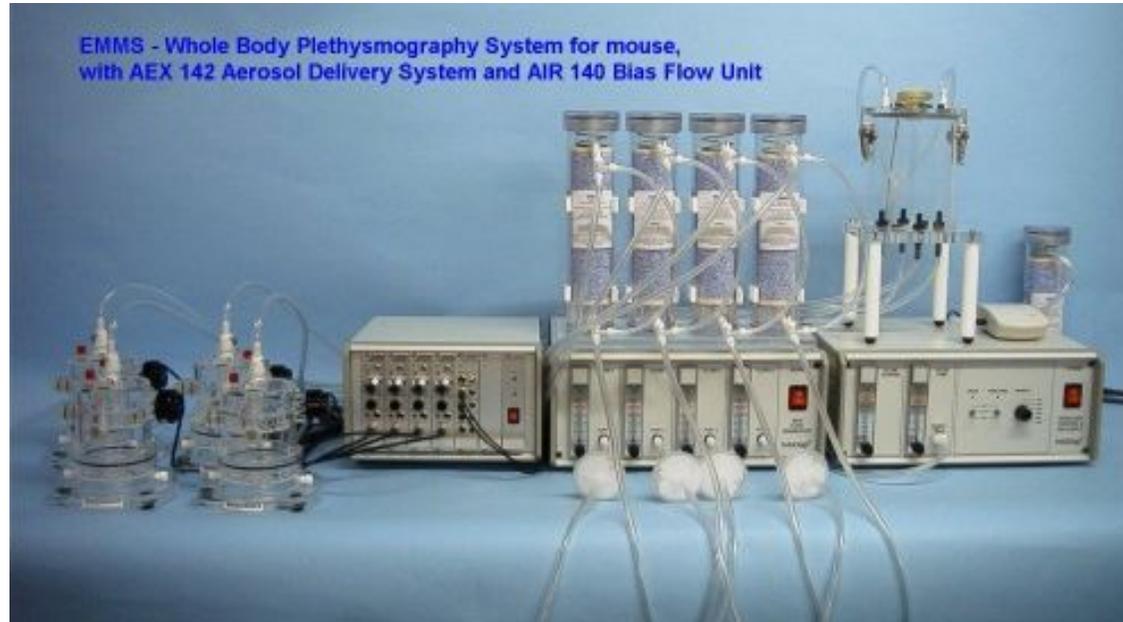
- **OVA** : induit une réponse immune avec les caractéristiques de l'asthme humain.
- Balb/c, 6 semaines : Sensibilisation IP (2) séparée de 12 jours, Challenge Nébulisation 1% OVA pendant 30 minutes



Réponse : Penh/AHR (Plethysmographie) en réponse au challenge à la méthacholine, FlexiVent et infiltrat (BAL)

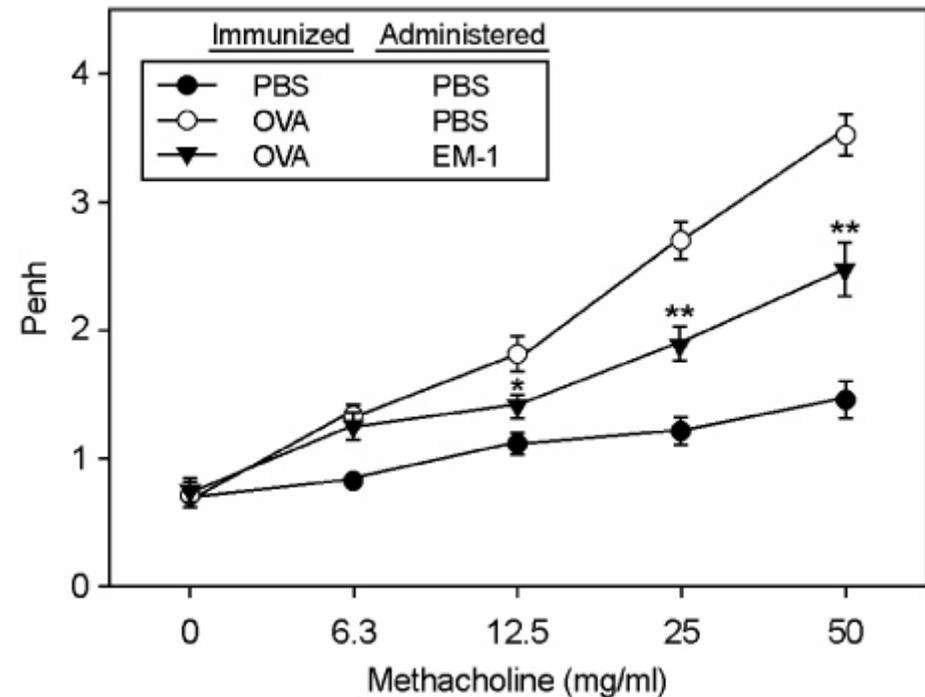
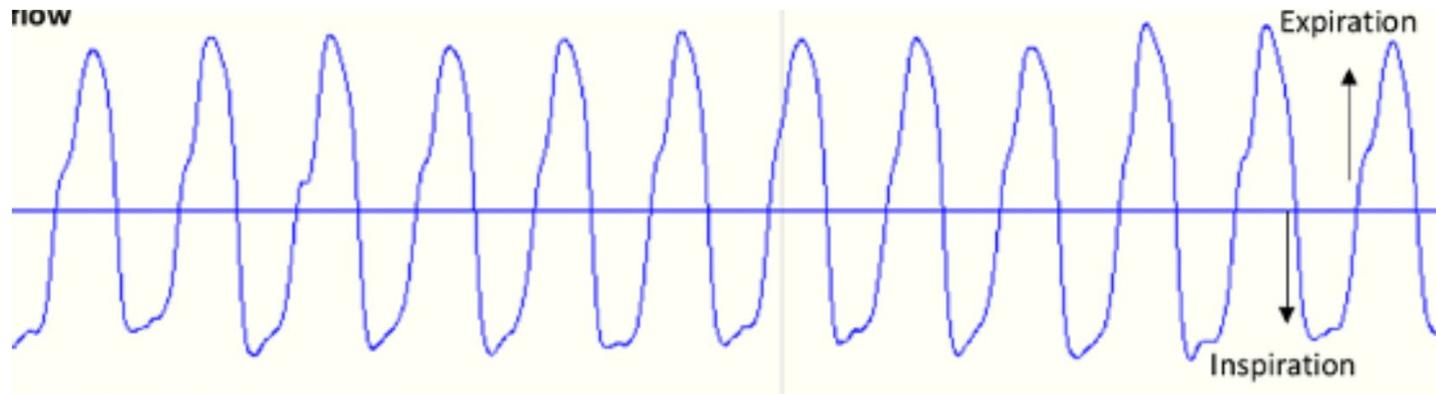
Modèle d'asthme : OVA

- **Plethysmographie** : Mesure de l'hyper-réactivité bronchique



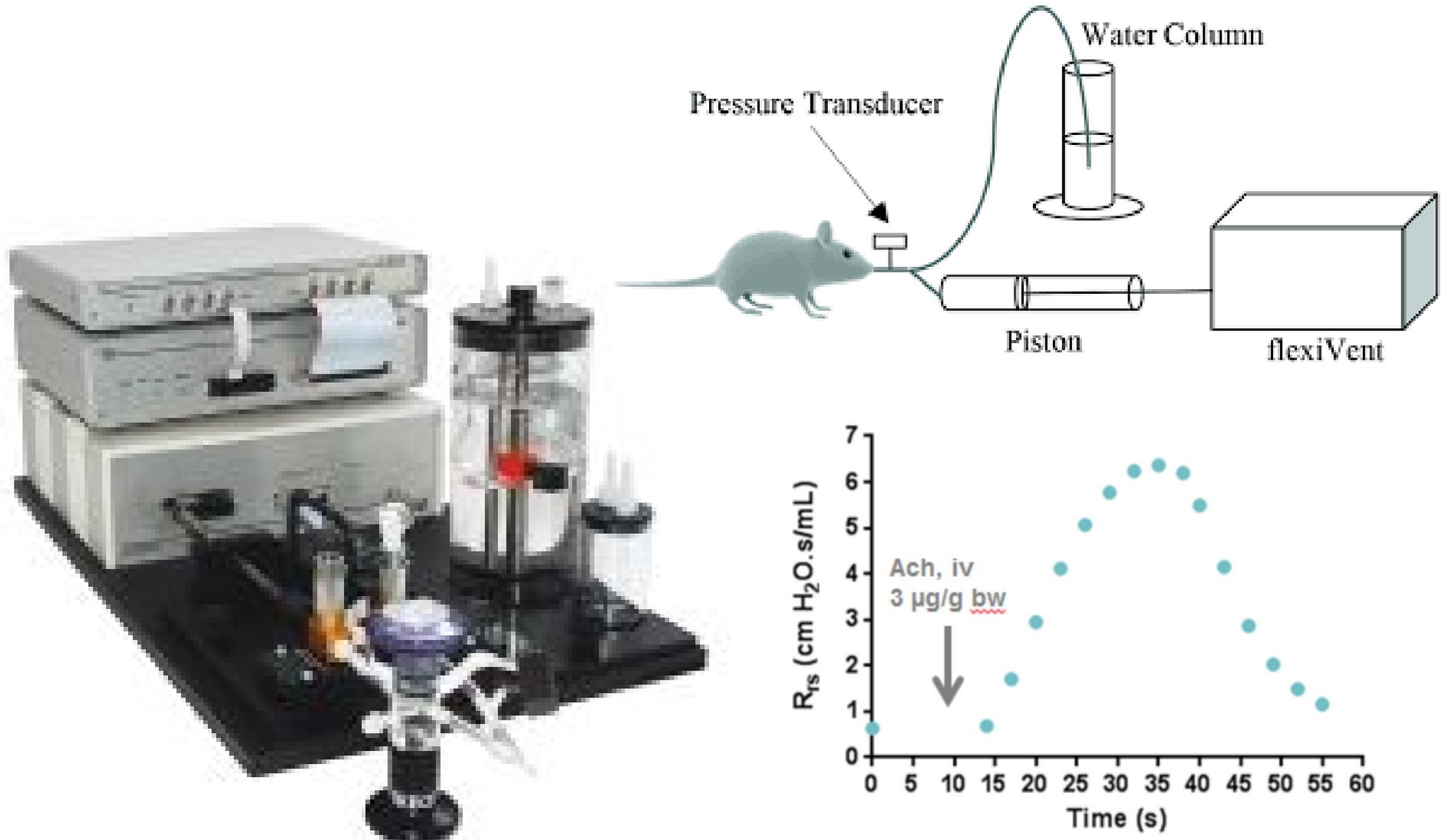
Modèle d'asthme : OVA

- ▶ **Plethysmographie** : Mesure de l'hyper-réactivité bronchique



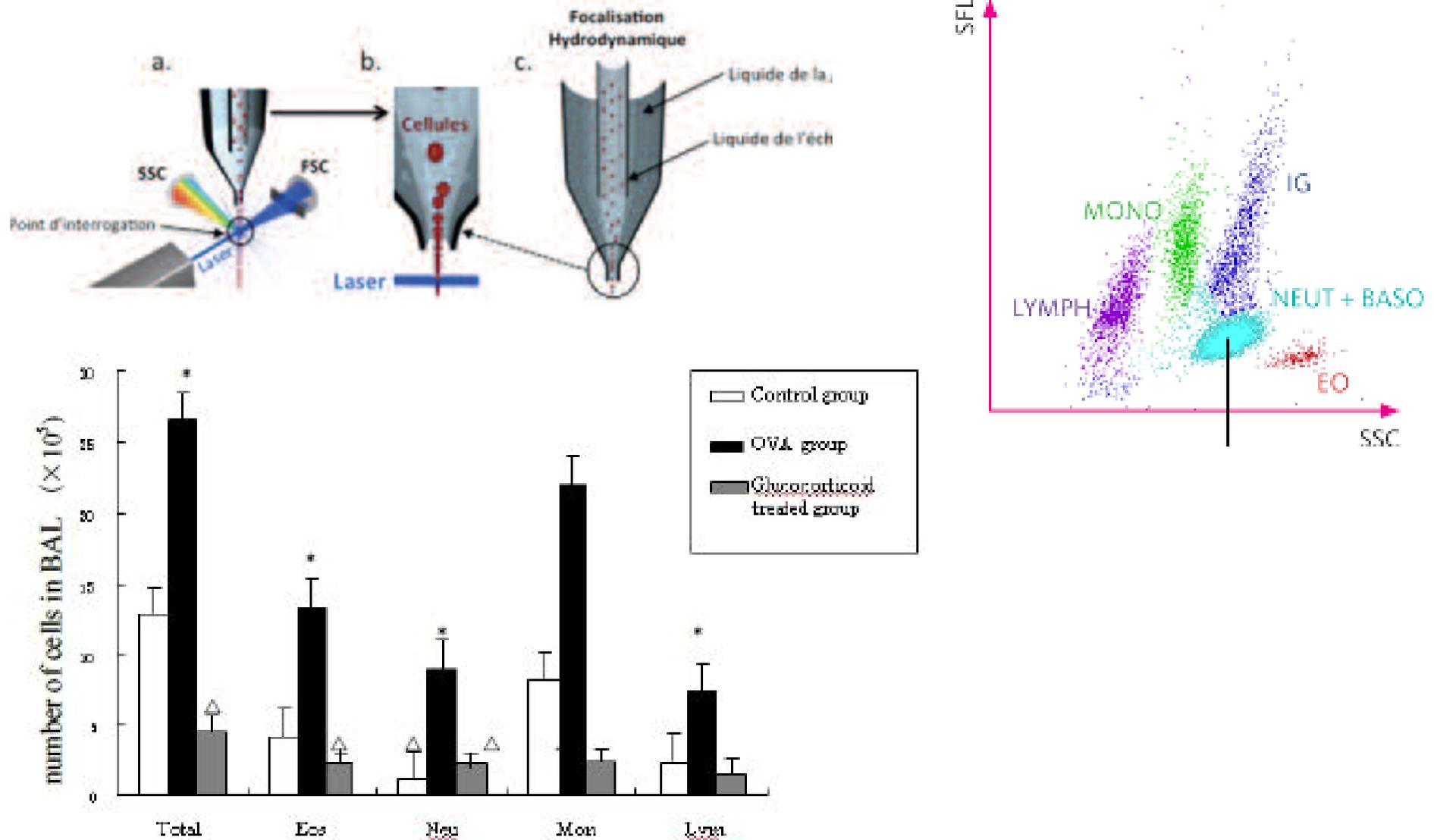
Modèle d'asthme : OVA

- **FlexiVent** : Technique des oscillations forcées



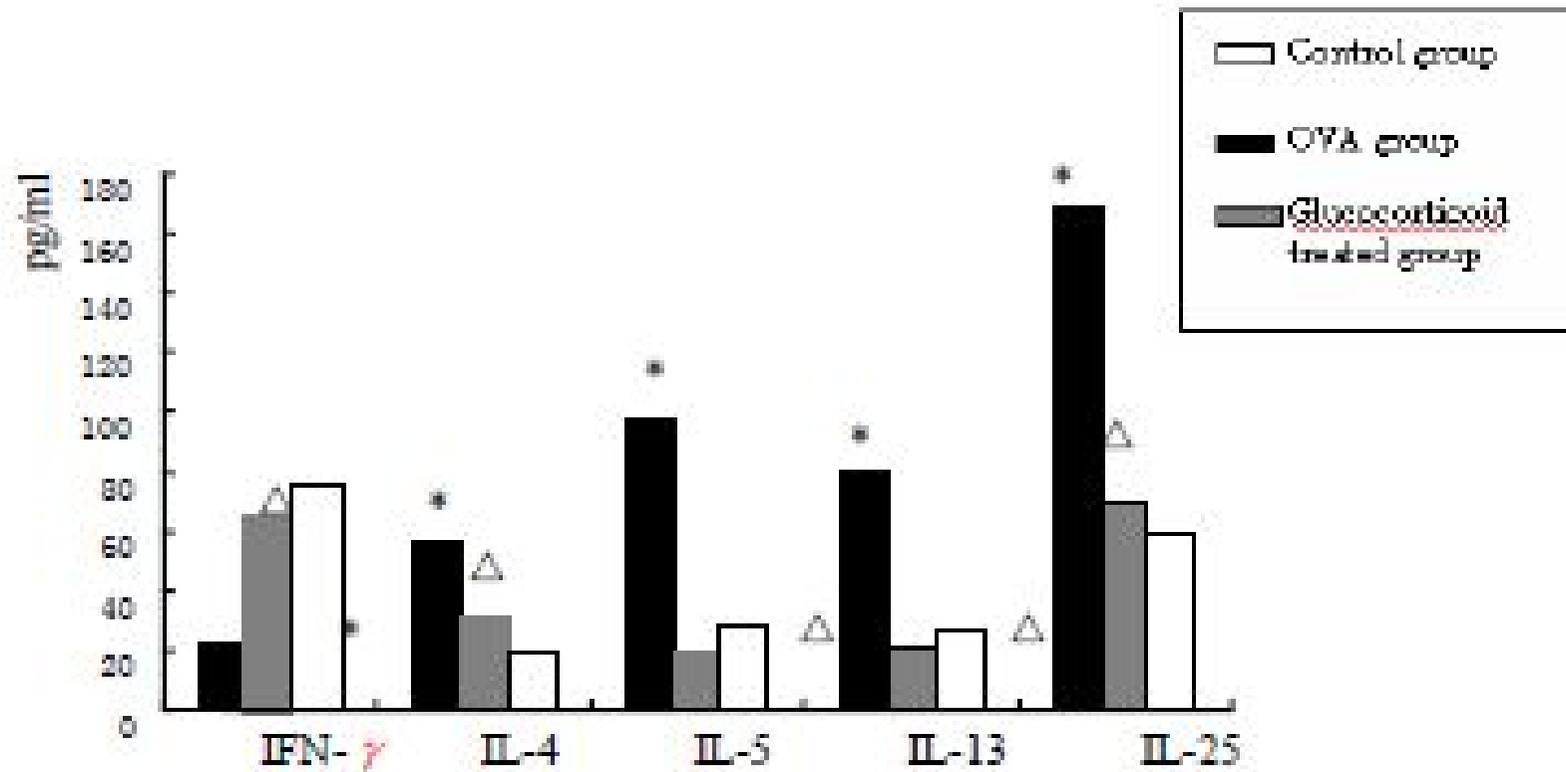
Modèle d'asthme : OVA

➤ Inflammation: Infiltrat cellulaire



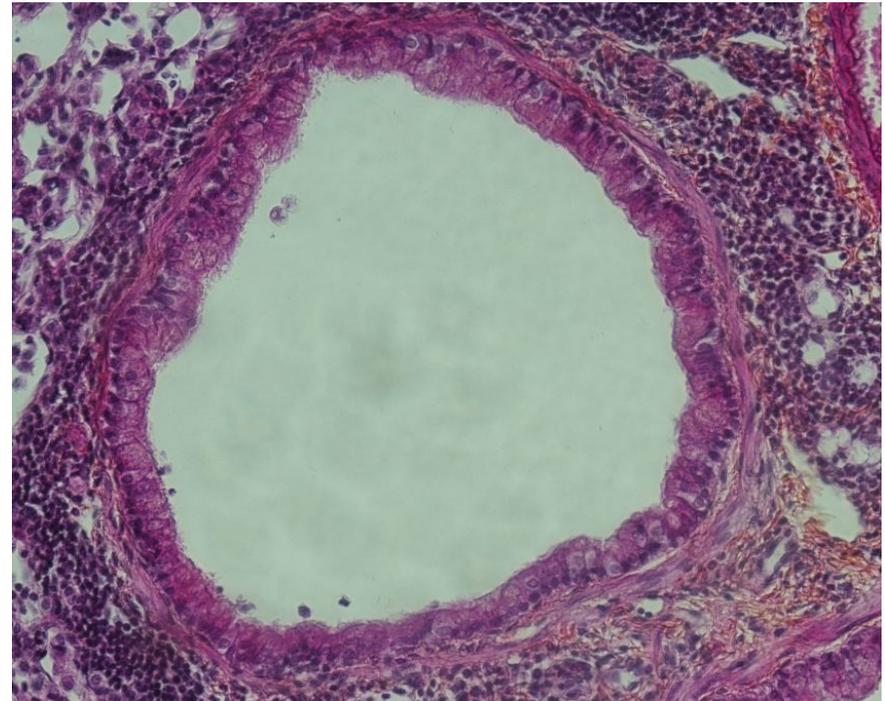
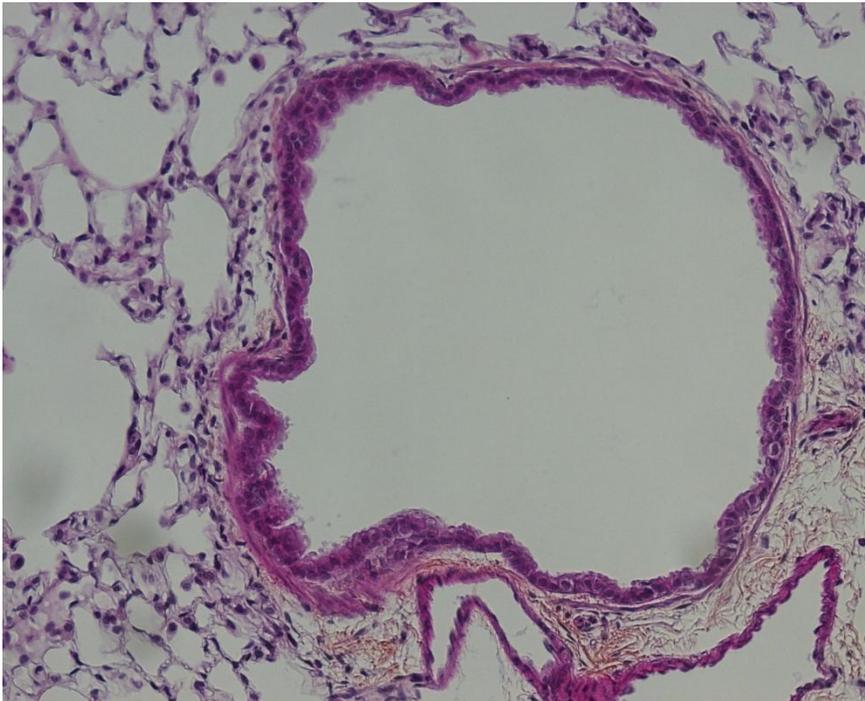
Modèle d'asthme : OVA

➤ Inflammation: Cytokine



Modèle d'asthme : OVA

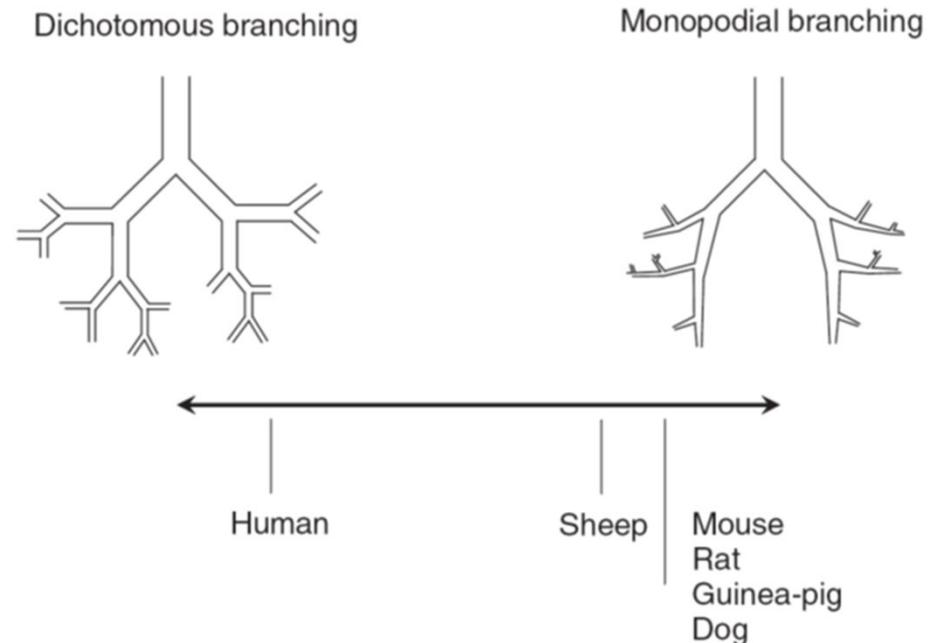
➤ Lésions tissulaires: Histologie



Modèle d'asthme : OVA

➤ Conclusion

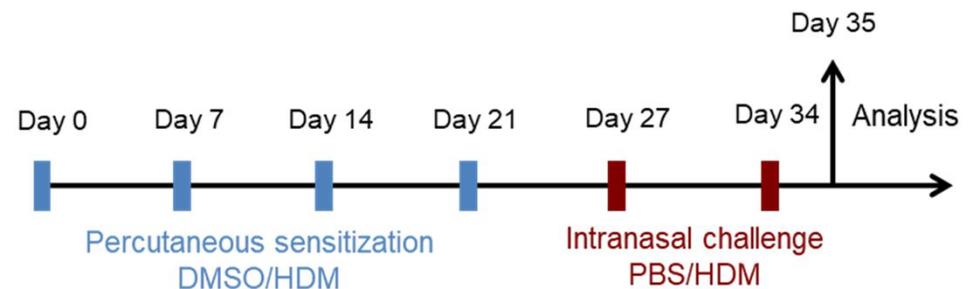
- OVA n'est pas un aéro-allergène
- Haute doses d'allergènes nécessaires
- Sensibilisation systémique
- Anatomie pulmonaire
- Pas de persistance de l'AHR
- Biais Th2



Modèle d'asthme : HDM

➤ HDM: Plus clinique

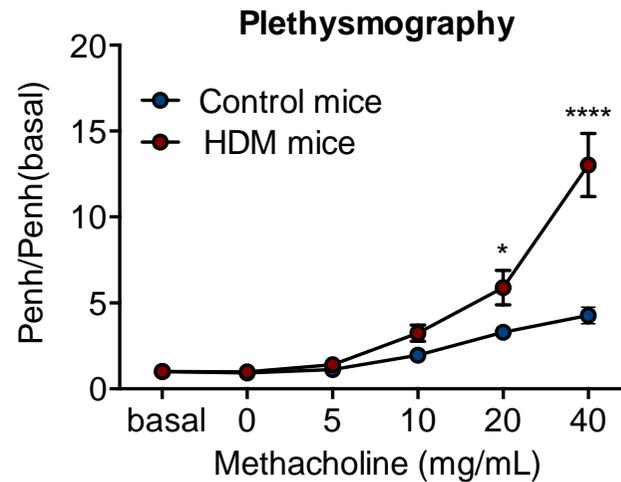
- **HDM** : Extrait d'acarien (Der p et Der f): activité protéase.
- Balb/c, 6 semaines, Sensibilisation pc ou in SANS adjuvant, Challenge intranasal



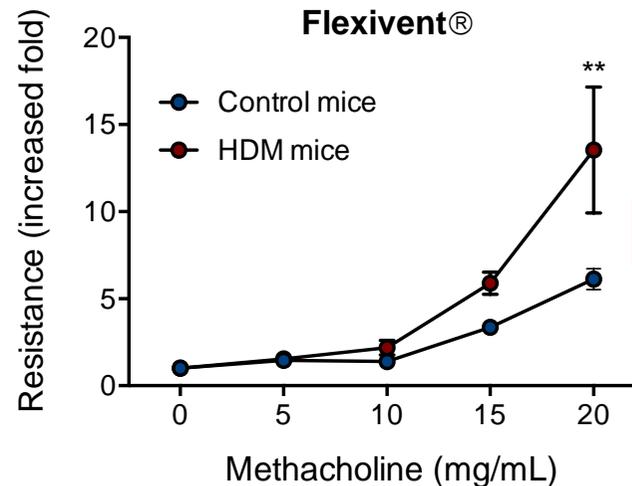
Réponse : Penh/AHR (Plethysmographie) en réponse au challenge à la méthacholine, FlexiVent et infiltrat (BAL)

Modèle d'asthme : HDM

➤ HDM: Fonction respiratoire



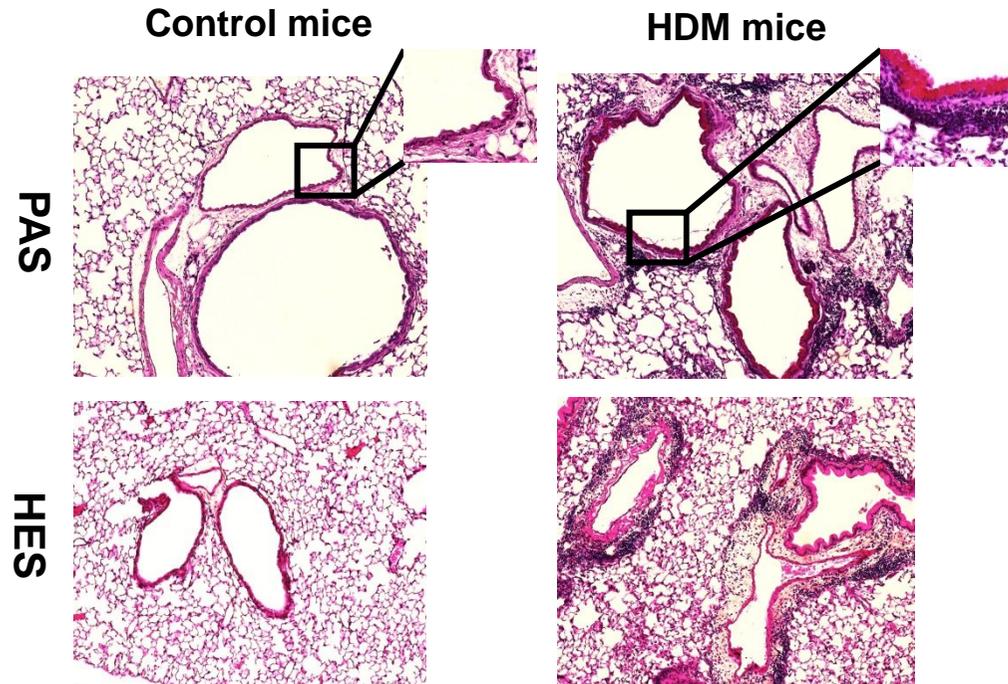
Mesure indirecte de la résistance des voies aériennes par le temps de pause.



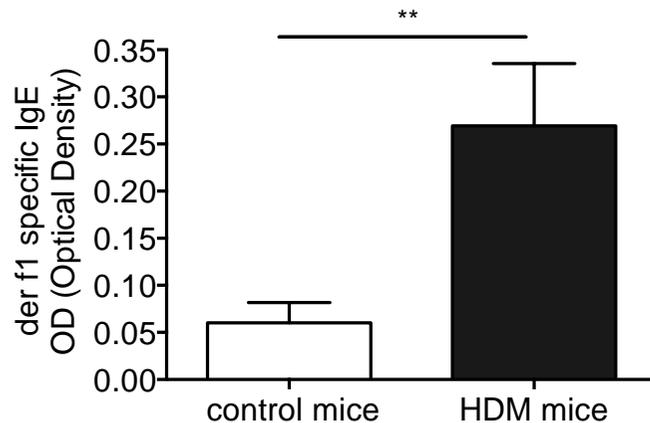
Mesure directe de la résistances des voies aériennes reflétant la broncho-constriction.

Modèle d'asthme : HDM

➤ HDM: Histologie

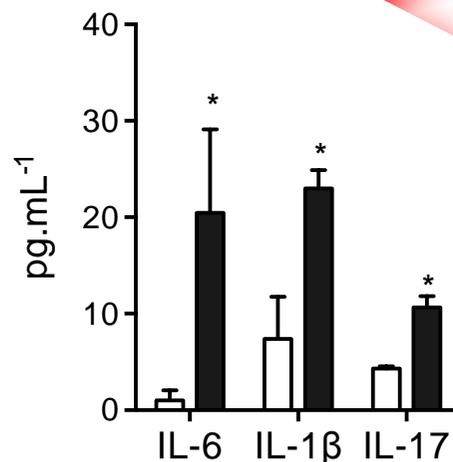
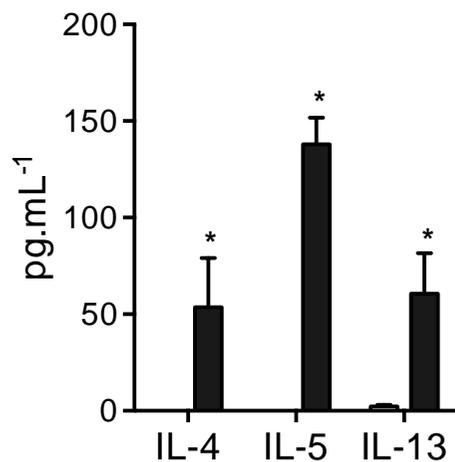
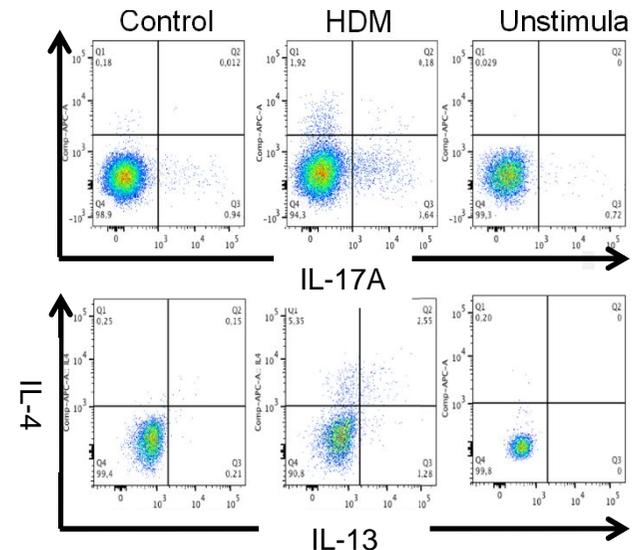
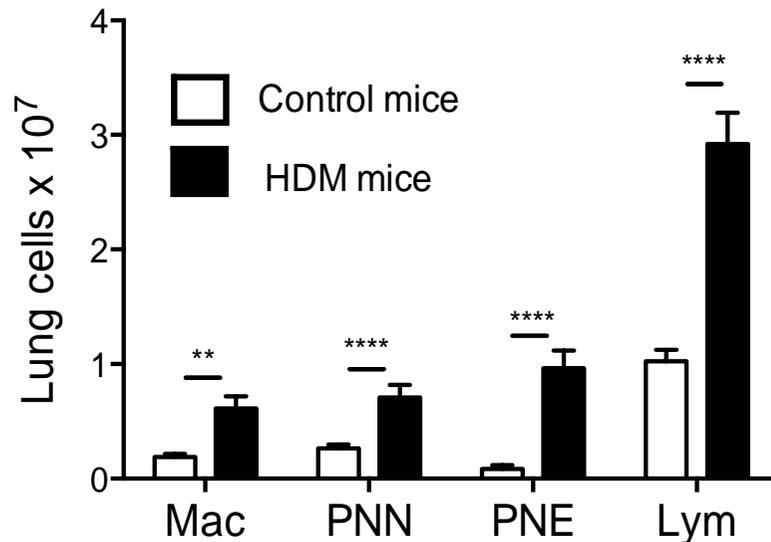


- Hyperplasie des cellules épithéliales
- Présence de cellules à mucus
- Infiltrat cellulaire péribronchique et périvasculaire
- Epaissement de la paroi bronchique
- Augmentation des IgE spécifiques



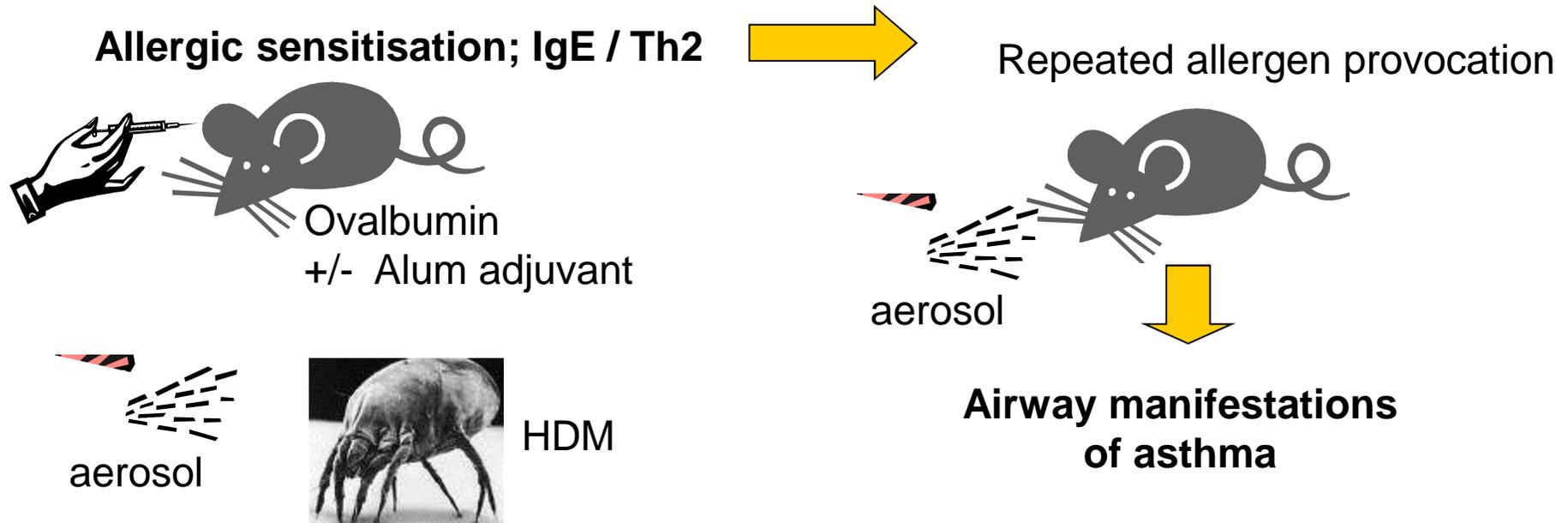
Modèle d'asthme : HDM

➤ HDM: Inflammation



- Inflammation mixte: Th2/Th17 et Neutro/Eosino
- Rapprochement avec la pathologie humaine

Modèle d'asthme : Conclusion



	OVA	HDM
Mode of sensitization	i.p., s.c.	i.n., IA
Dose usage	10 µg, 20 µg, 50 µg, 100 µg, 1000 µg	HDM extract: 25 µg, 50 µg, 100 µg Total protein: 2.5 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg, 40 µg, 80 µg
Adjuvant	Alum, <i>B. pertussis</i> , etc	(-)
Inflammatory cell types	eosinophil, Th2 cell, Th1 cell, mast cell, dendritic cell, basophil	neutrophil, eosinophil, Th2 cell, Th17 cell, dendritic cell, basophil
Immunoglobulins	total IgE, OVA-specific IgE, IgG1, IgG2a	total IgE, HDM-specific IgE, IgG1
Lung histology	GCH	GCH
AHR	increased	increased

Modèles animaux d'allergie

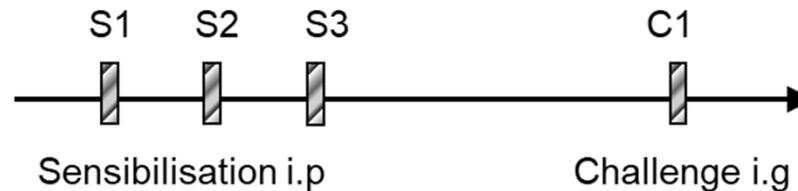
➤ Modèles Alimentaire



Modèle Alimentaire : blé

➤ Blé: Gluten

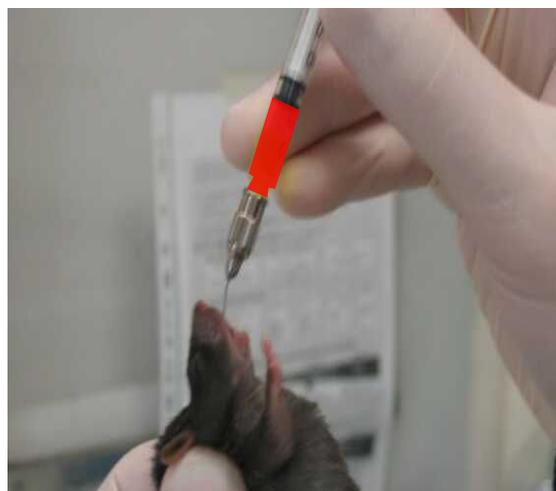
- **OVA** : induit une réponse immune avec les caractéristiques de l'asthme humain.
- Balb/c, 6 semaines : Sensibilisation IP séparée de 12 jours, Challenge gavage



Réponse : clinique (histologie, température), Immunoglobuline (IgE, IgG1), Perméabilité intestinale, Réaction immune

Modèle alimentaire : blé

➤ Perméabilité Intestinale *in vivo*

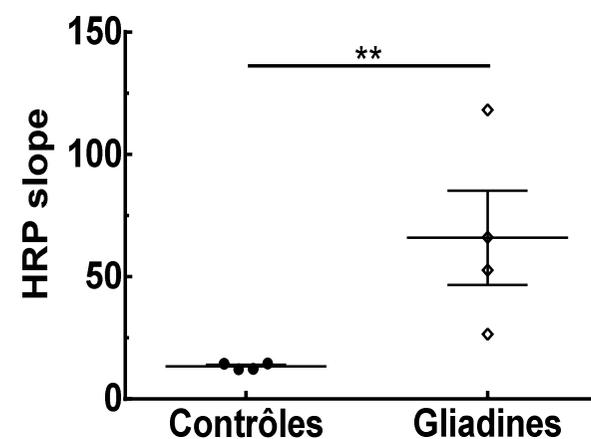
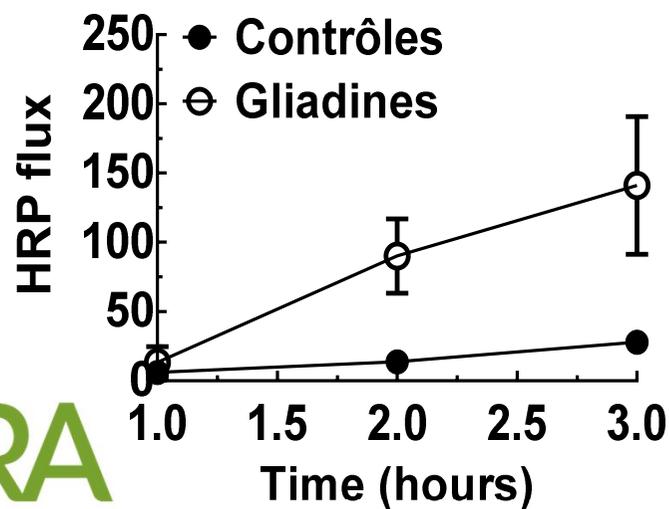


Prélèvement sanguin
→
temps

Mesure de la fluorescence
(Acide sulfonique)
Et
Mesure de l'activité enzymatique
(HRP)

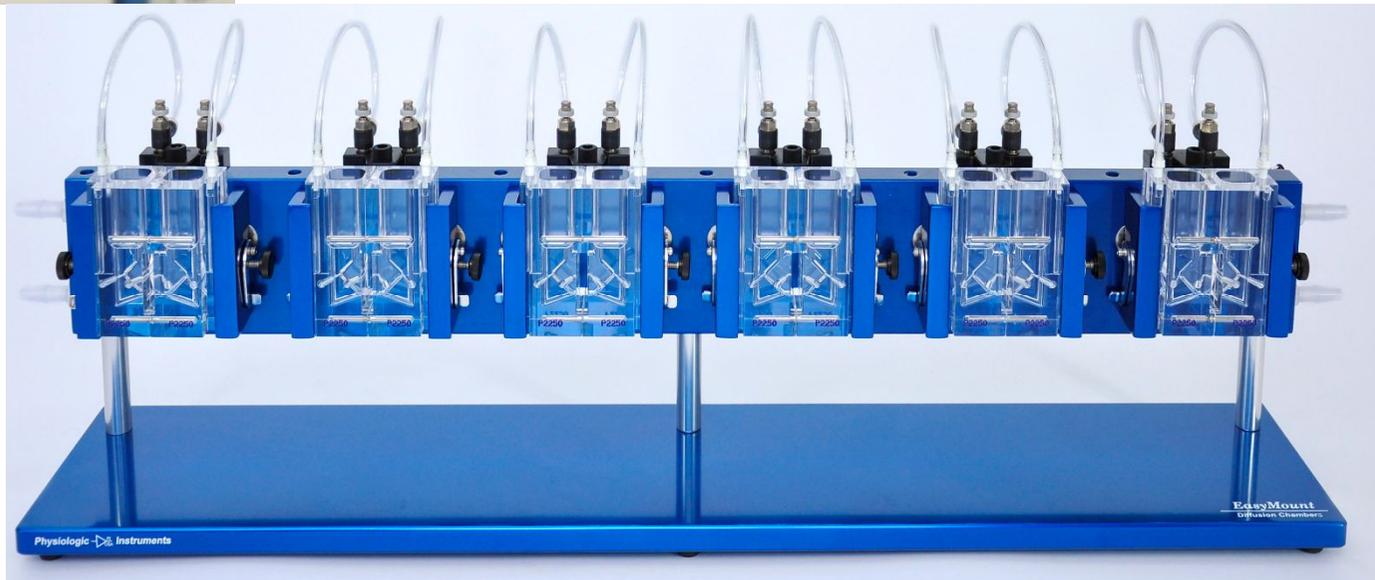
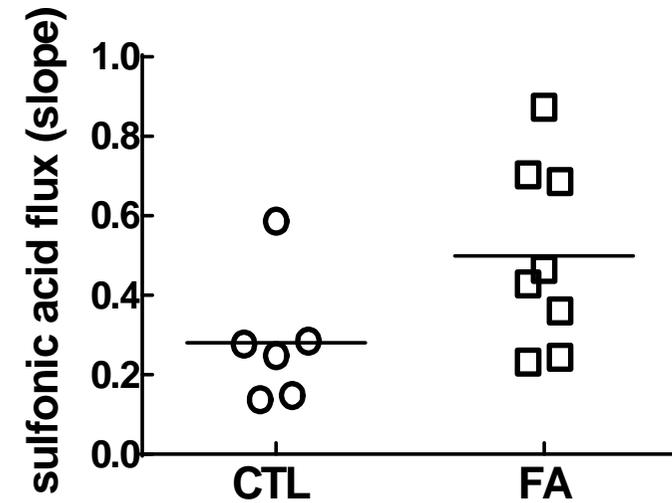
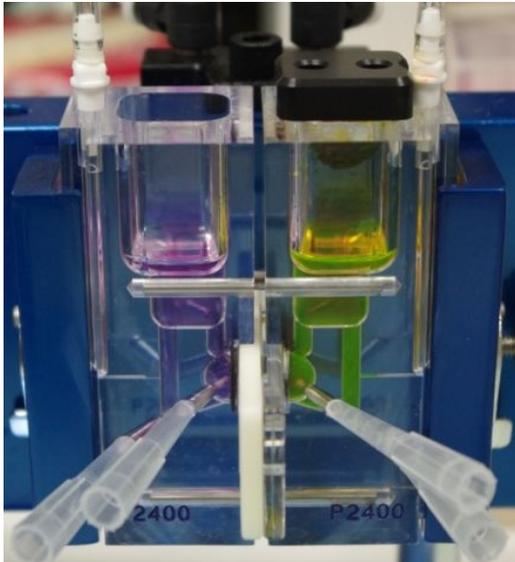


Perméabilité *in vivo*



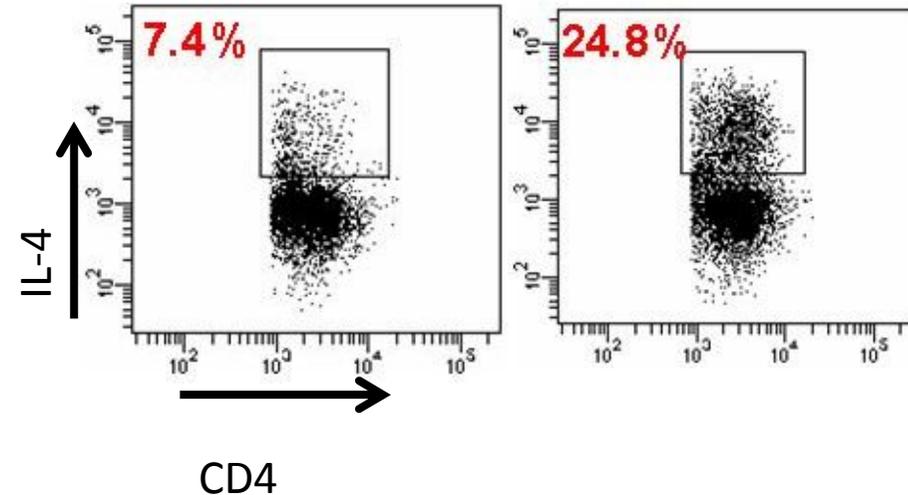
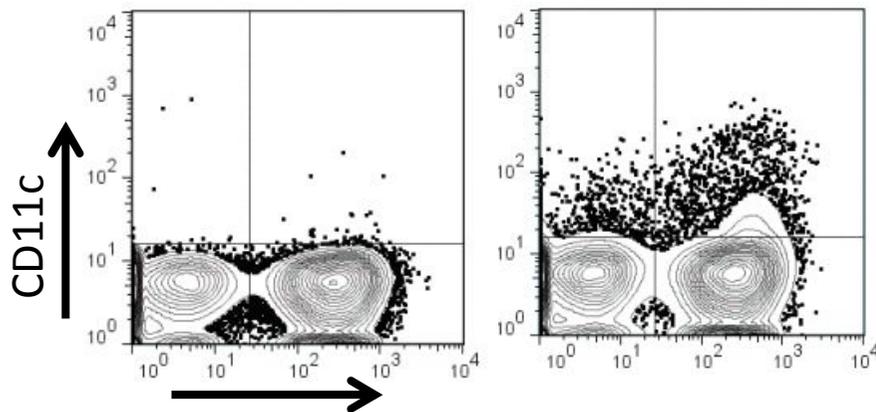
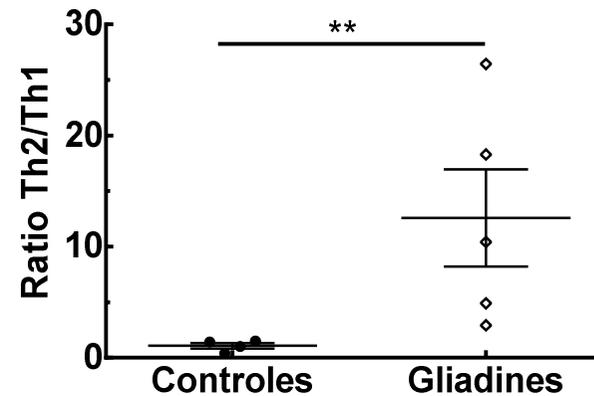
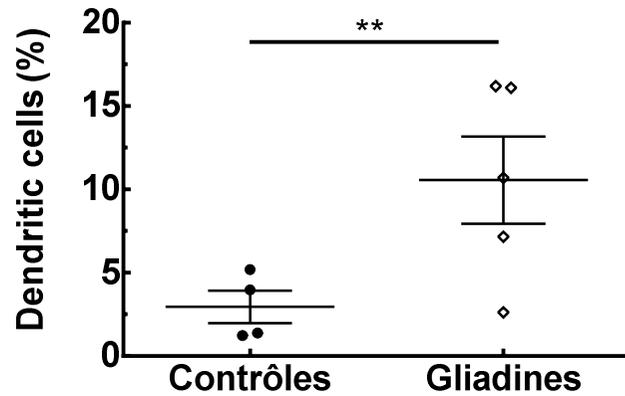
Modèle alimentaire : blé

➤ Perméabilité Intestinale *in vitro*



Modèle alimentaire : blé

➤ Inflammation



Modèles animaux d'allergie

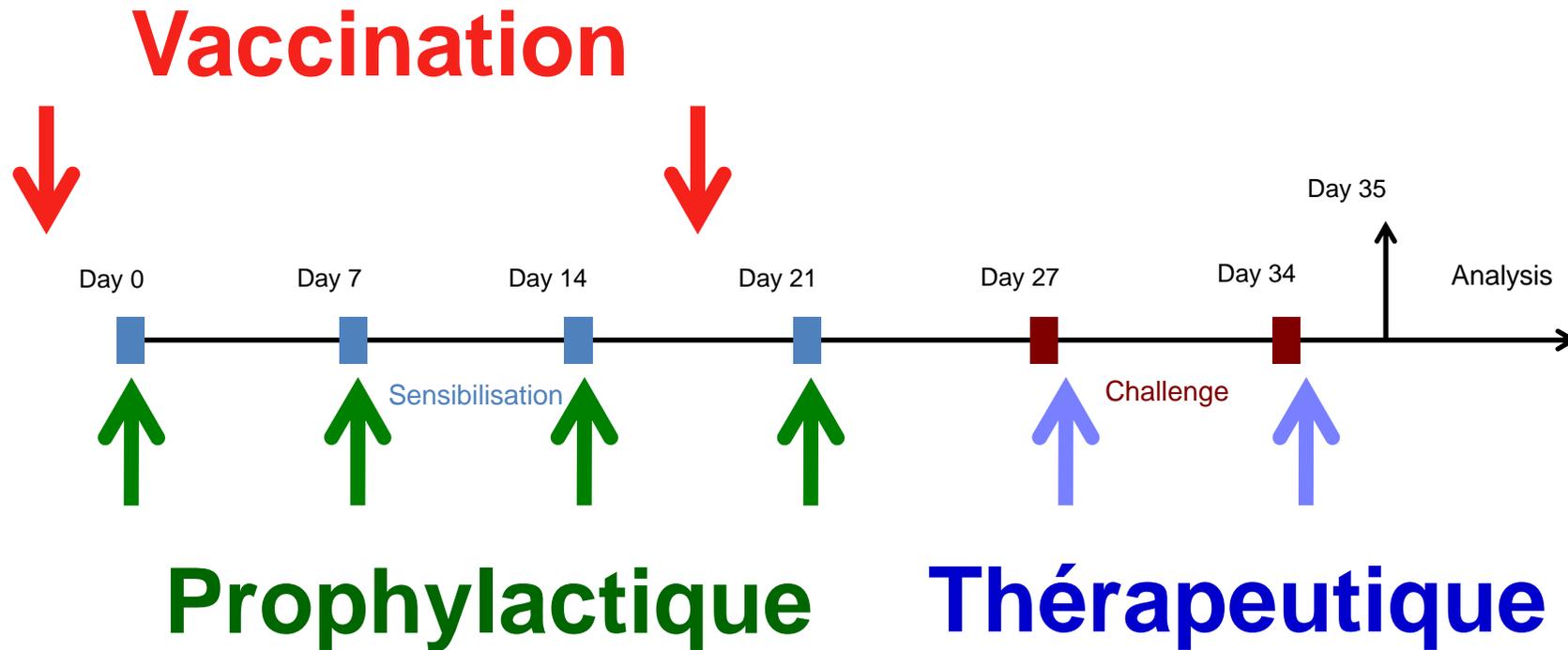
➤ Utilisation des modèles



#ADAM



Utilisation des modèles

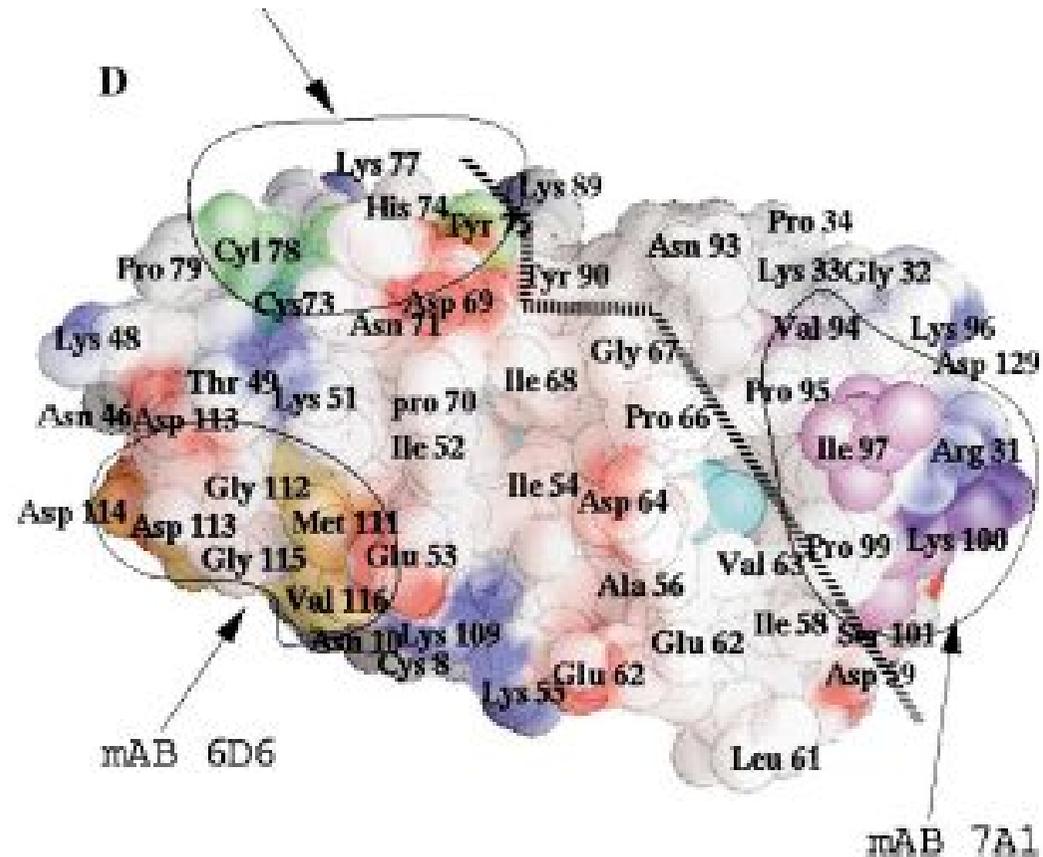


Vaccination : Immunothérapie peptidique dans l'asthme

➤ **Allergène majeurs** : Der P2 (protéine de l'acarien), reconnue par 90% des patients allergiques.

Peptides : DerP2.1: acides aminés 1 à 53

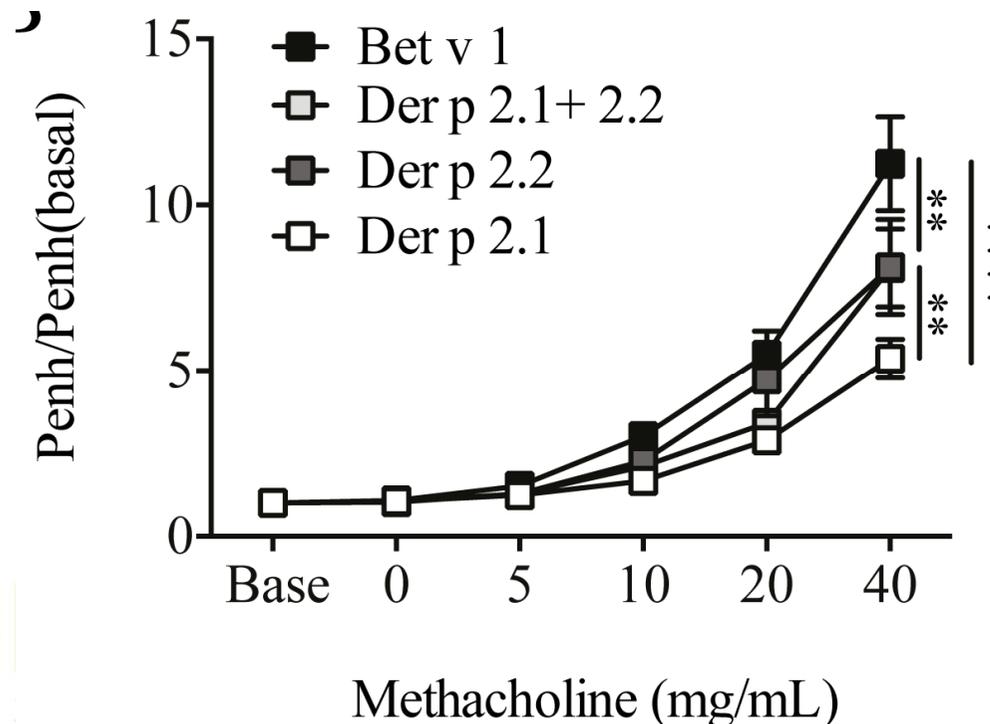
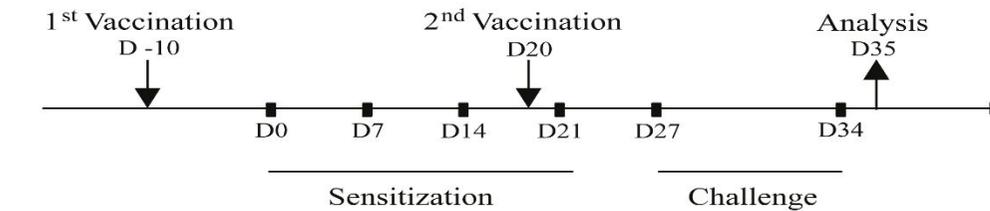
DerP2.2: acides aminés de 54 à 129



Immunothérapie peptidique

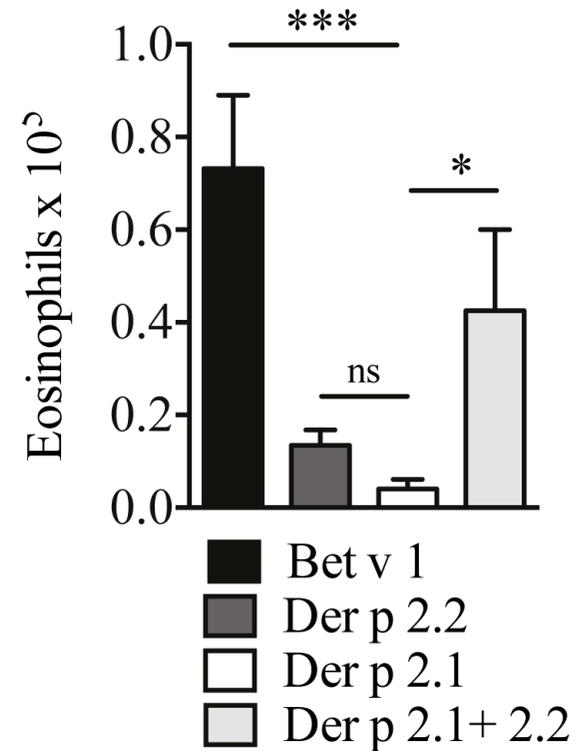
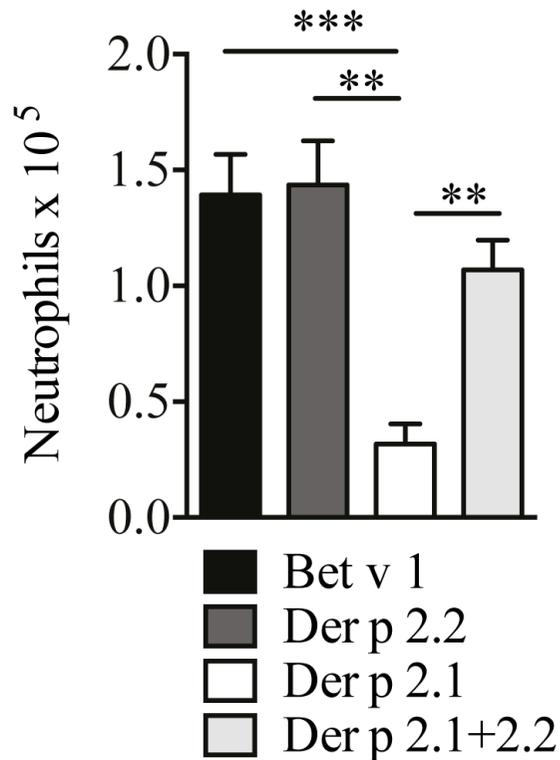
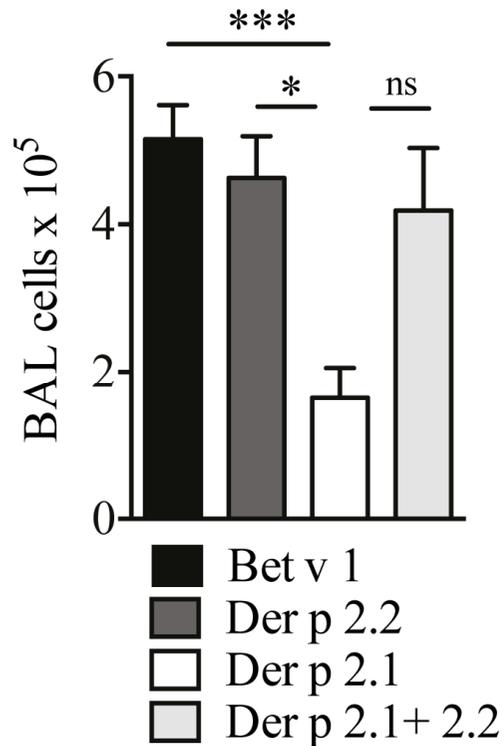
➤ Modèle d'asthme aux acariens

Vaccination : 2x avec Der P2.1, Der P2.2 ou les deux
(Bet V1, allergène de pollen comme control)



Immunothérapie peptidique

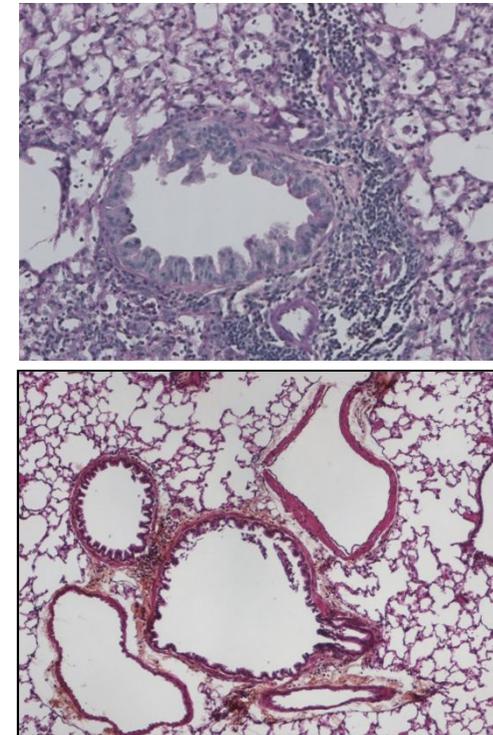
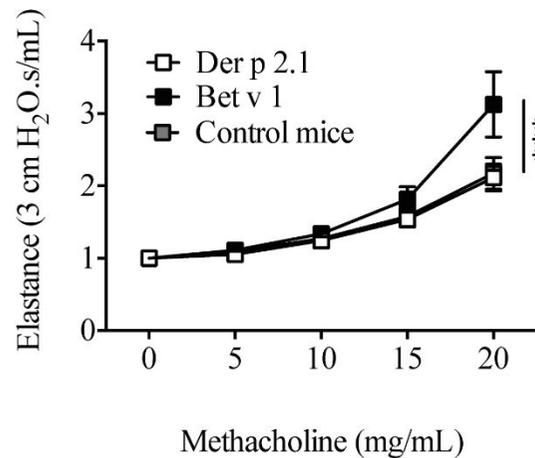
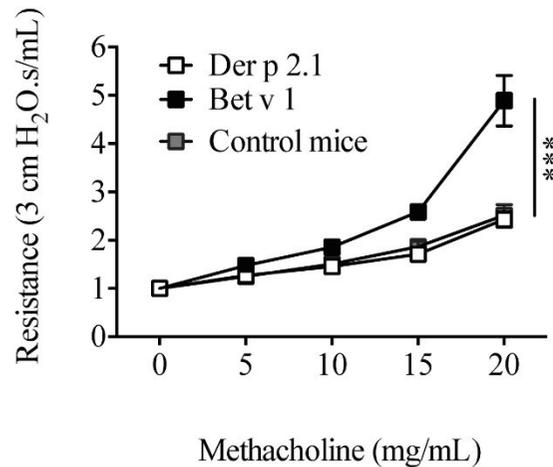
➤ Modèle d'asthme aux acariens : infiltrat.



Diminution du nombre de cellules, des neutrophiles et eosinophiles avec DerP2.1.

Immunothérapie peptidique

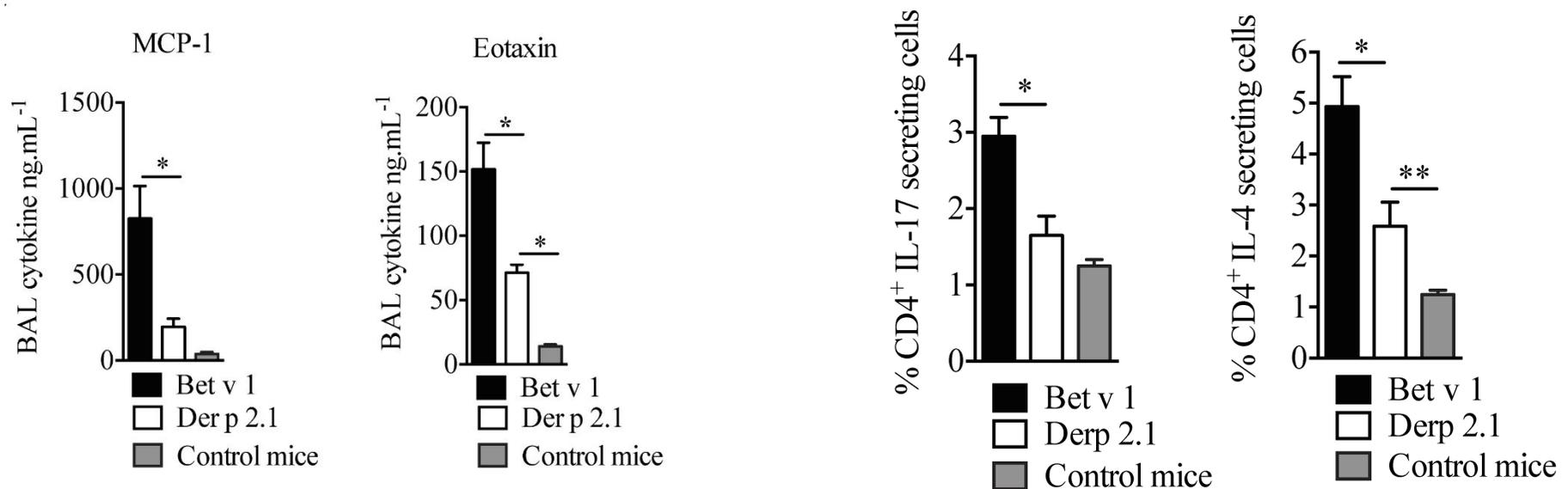
➤ Modèle d'asthme aux acariens : Physiologie



Diminution de la résistance (niveau de constriction) et de l'élastance (capacité élastique).

Immunothérapie peptidique

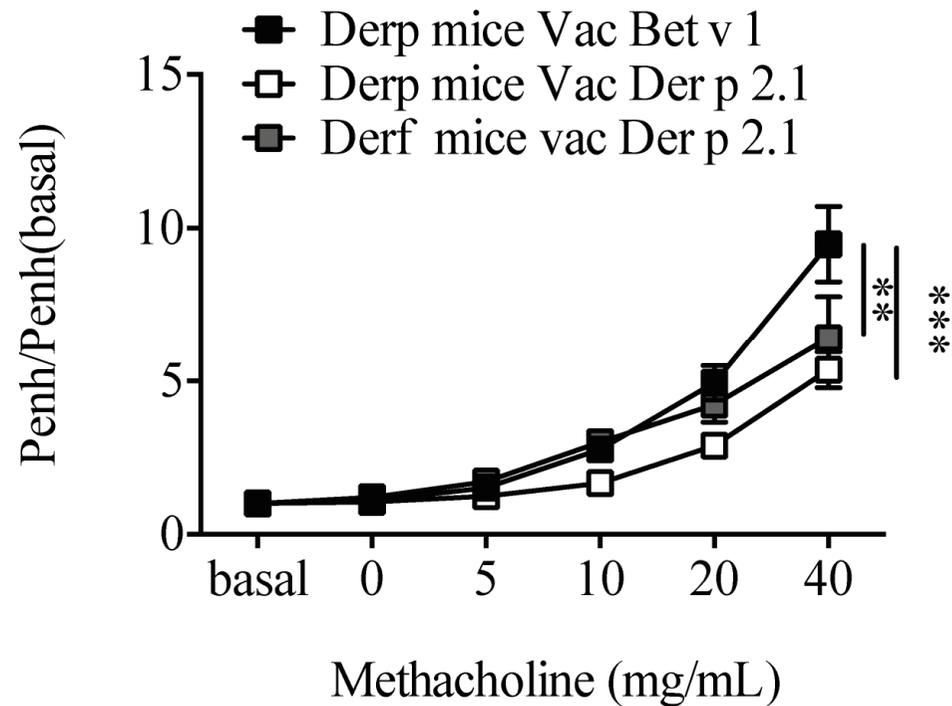
➤ Modèle d'asthme aux acariens : Immunité



Diminution des chimiokines MCP-1 (CCL2) et Eotaxine (CCL11, éosinophiles) ainsi que des réponses Th17 et Th2.

Immunothérapie peptidique

➤ Pour aller plus loin



Diminution de l'asthme induit par Derf

Prophylaxie/ thérapeutique : Anticorps monoclonaux

➤ **l'origine des biothérapies actuelles :**

➤ **Anti-IL5** : Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab*

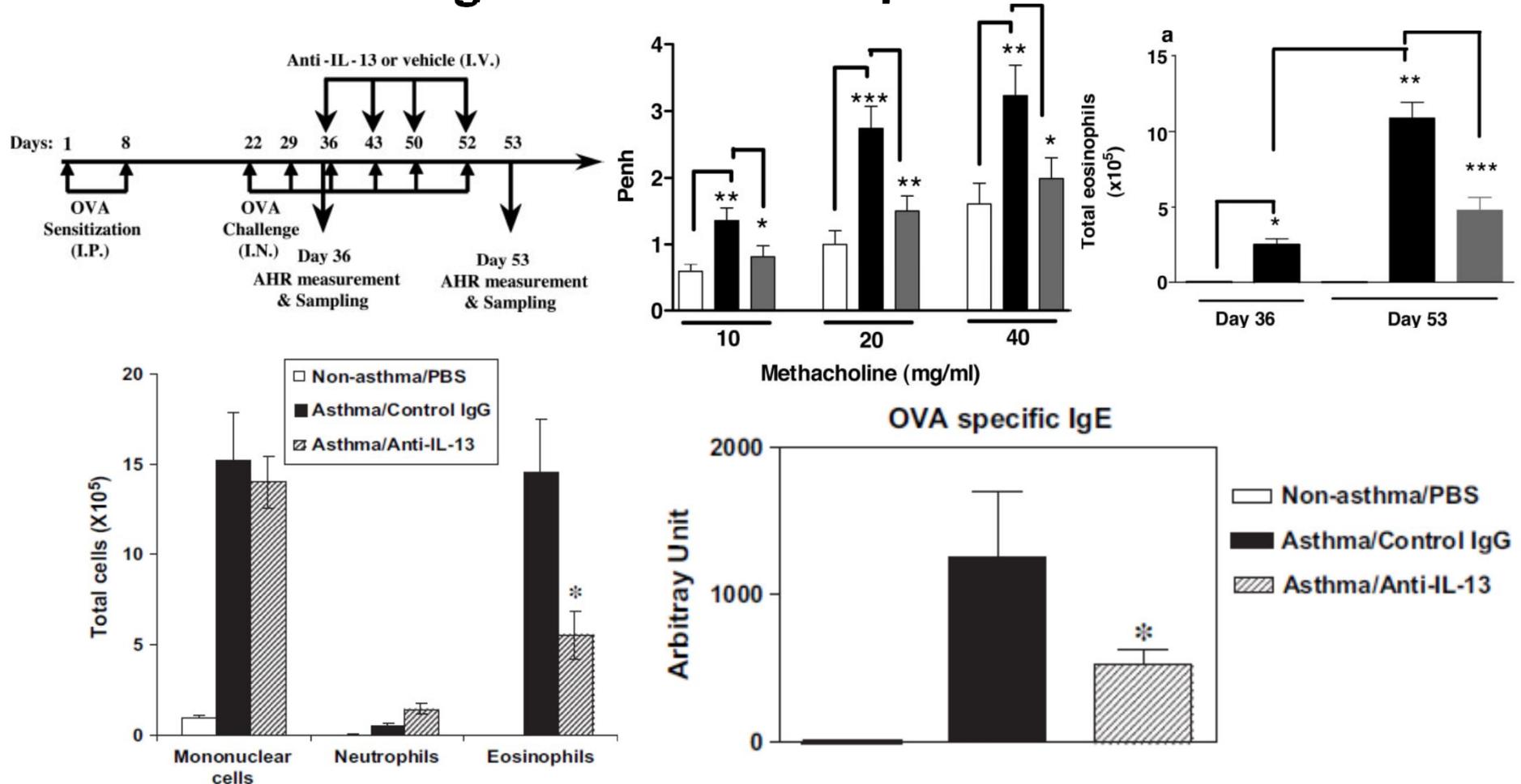
➤ **Anti IL4/IL13**: Dupilumab*

➤ **Anti-IL13** : Lebrikizumab*, Tralokinumab*

➤ **Anti-IgE** : Omalizumab

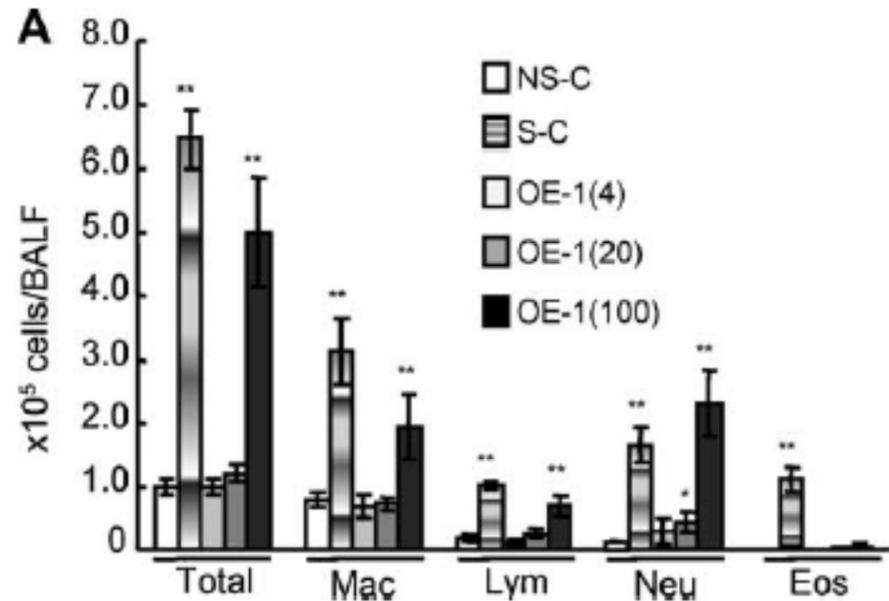
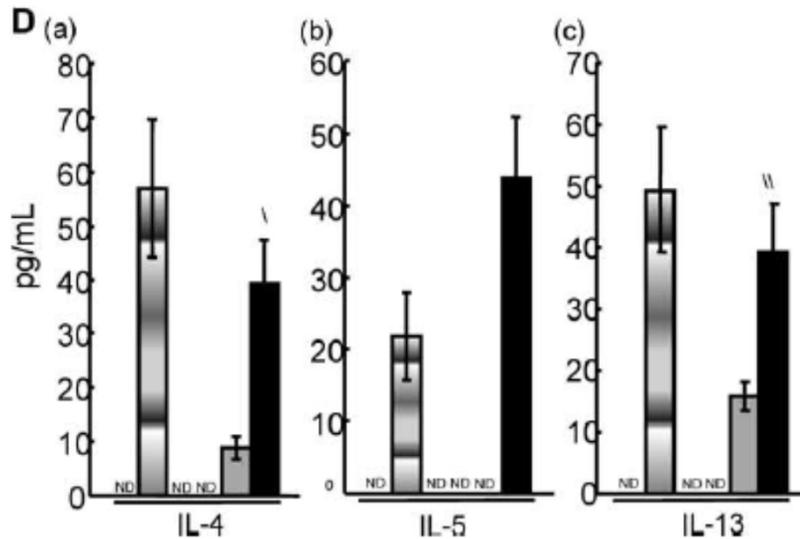
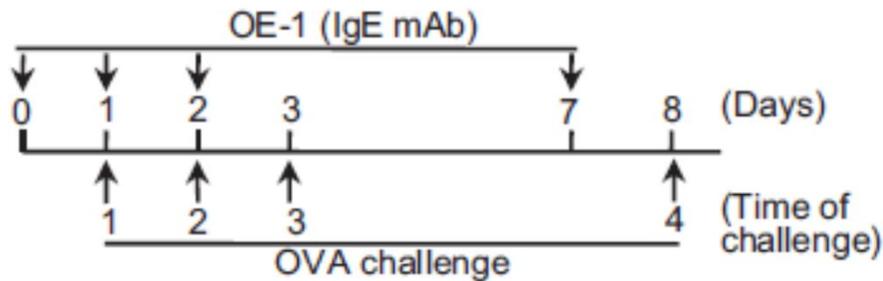
Prophylaxie/ thérapeutique : IL-13

➤ L'origine des biothérapies actuelles :



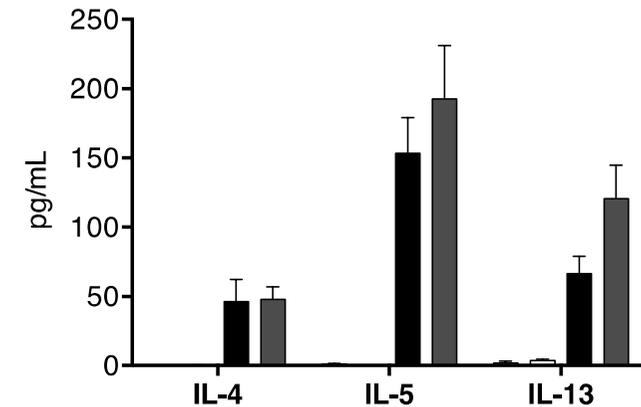
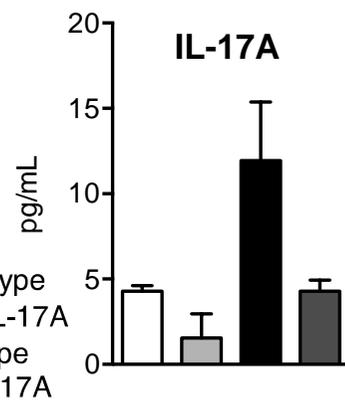
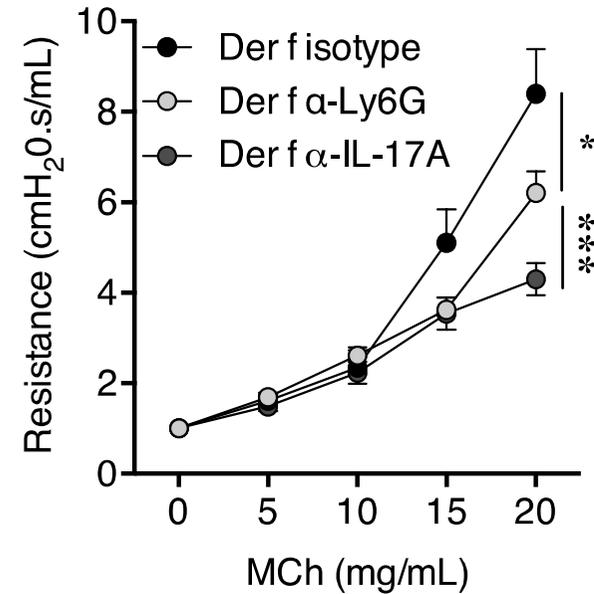
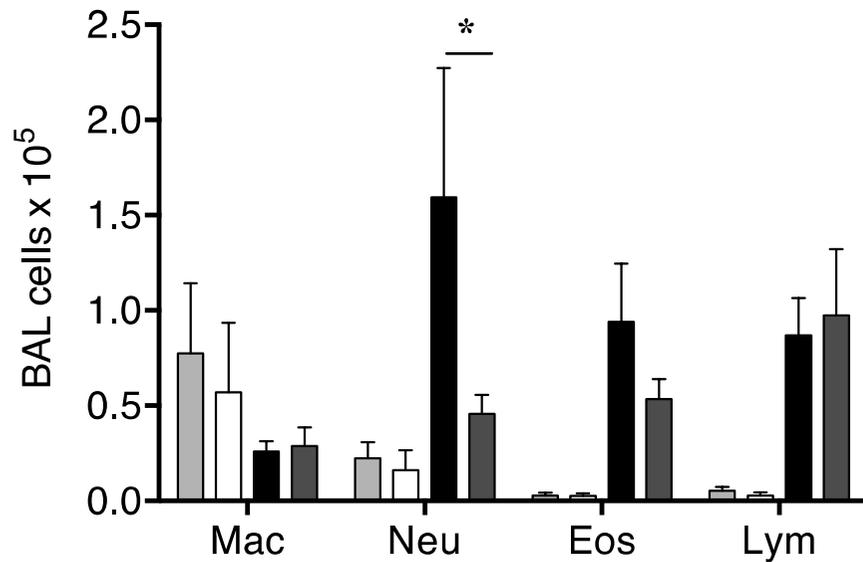
Prophylaxie/ thérapeutique : IgE

➤ l'origine des biothérapies actuelles :



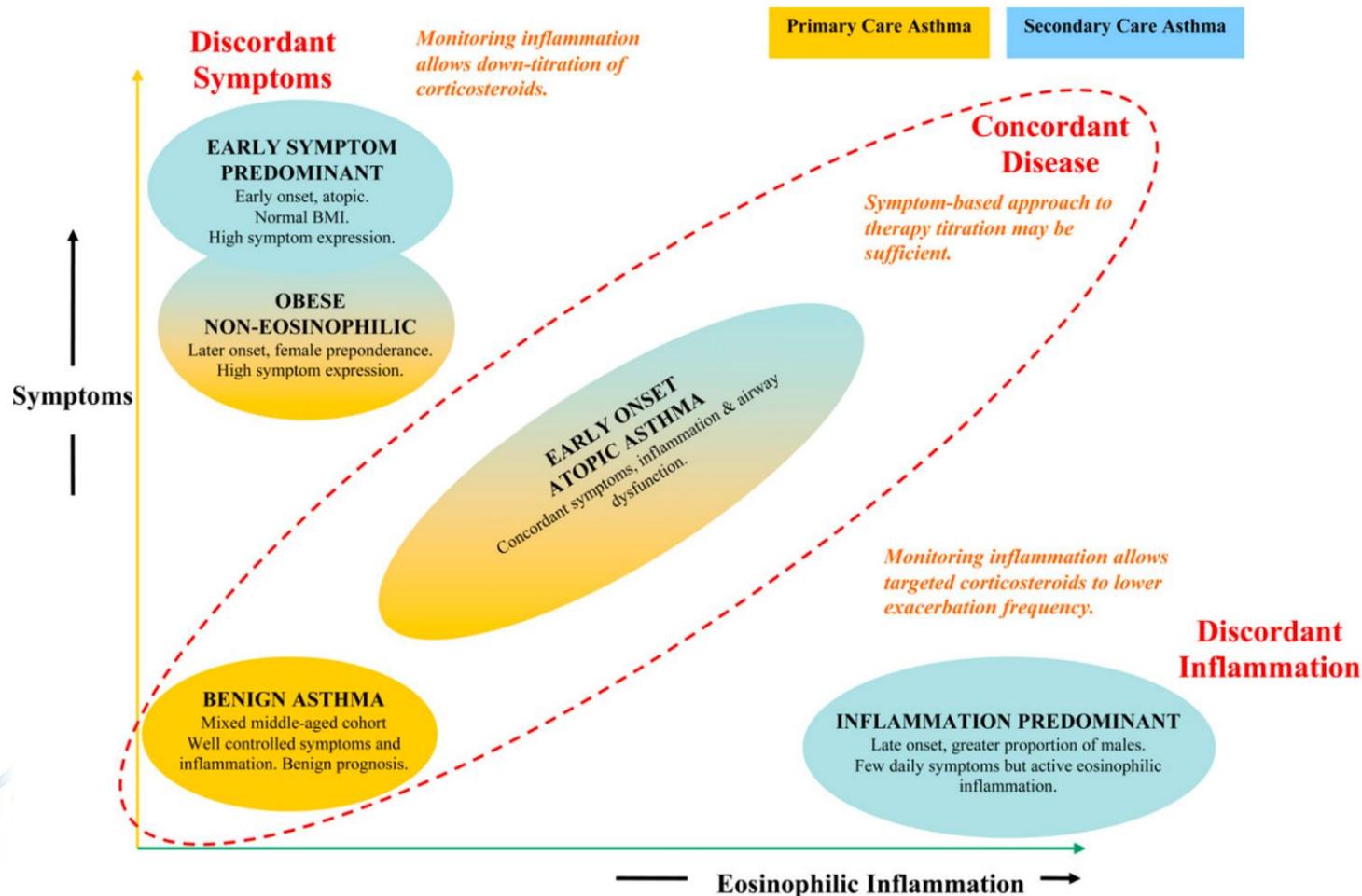
Prophylaxie/ thérapeutique : IL-17

➤ l'origine des biothérapies actuelles :



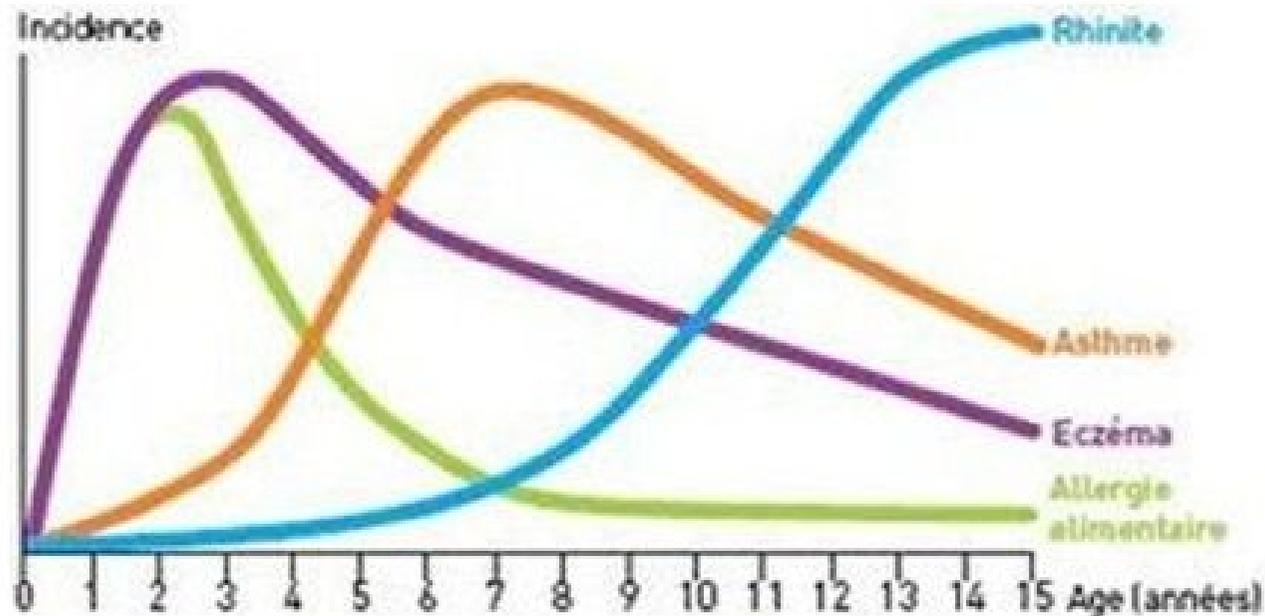
Modèles animaux d'allergie

Limites : Plusieurs forme d'asthmes et modèle, Co facteurs pas ou peu pris en compte, Exposome pas ou peu pris en compte



Modèles animaux d'allergie

➤ Modèle de marche atopique



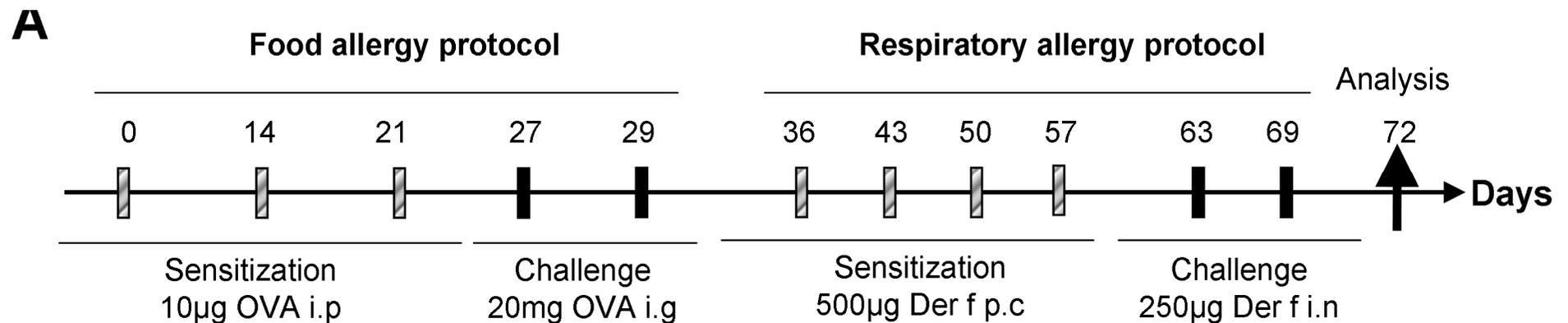
Marche atopique : Transfert de symptômes d'origine alimentaire (dermatite, AA) à des symptômes d'origine respiratoires (asthme, rhinite)



Marche atopique

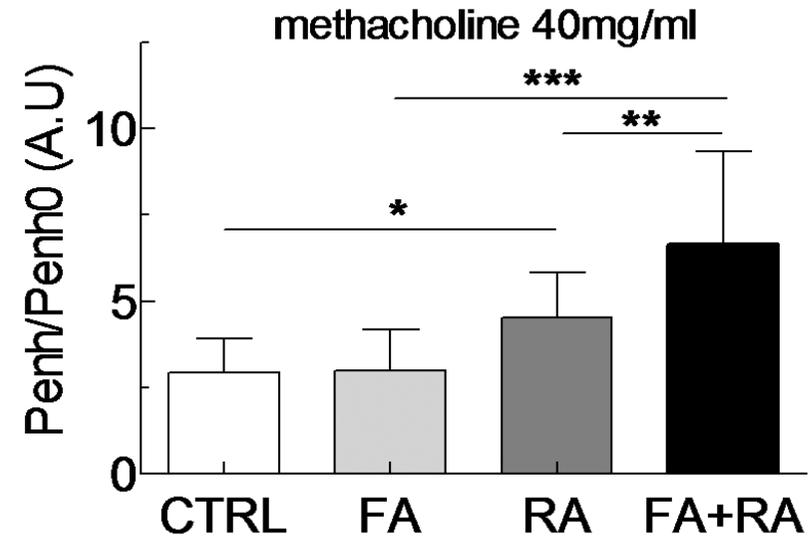
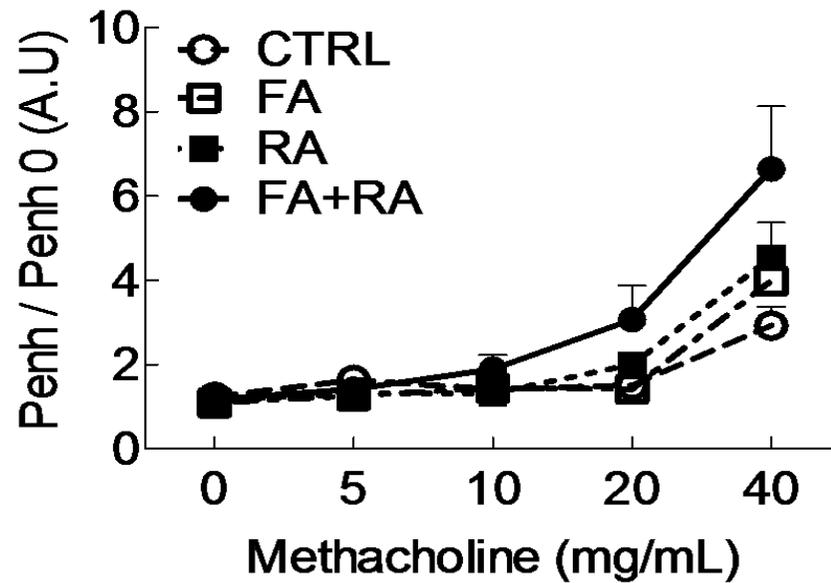
➤ Effet d'une allergie alimentaire sur la survenue et le développement de l'asthme allergique

➤ Mise au point d'un modèle d'allergie successive mimant la marche atopique : Recherche de biomarqueurs de prédisposition et étude des mécanismes immunologiques



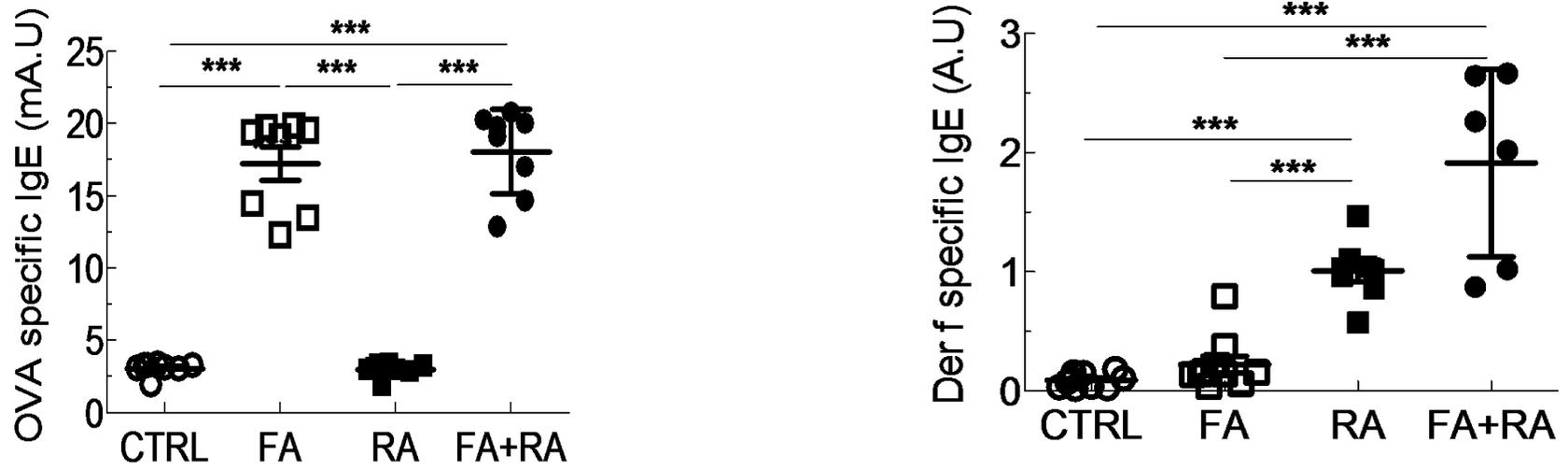
Marche atopique

➤ Fonction respiratoire

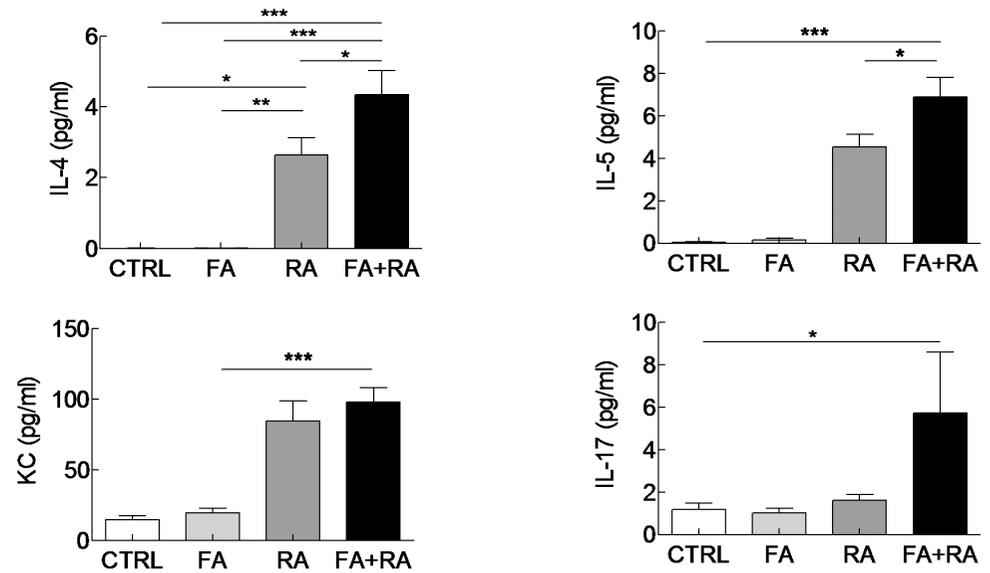
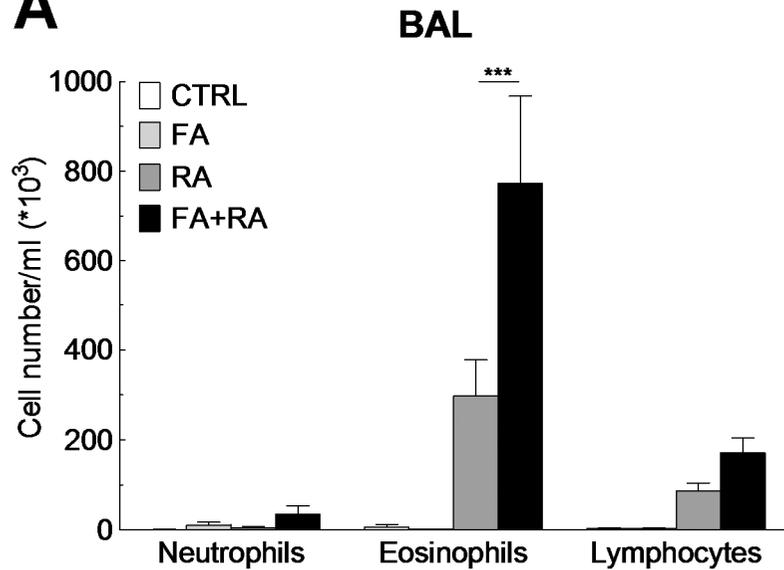


Marche atopique

➤ Inflammation

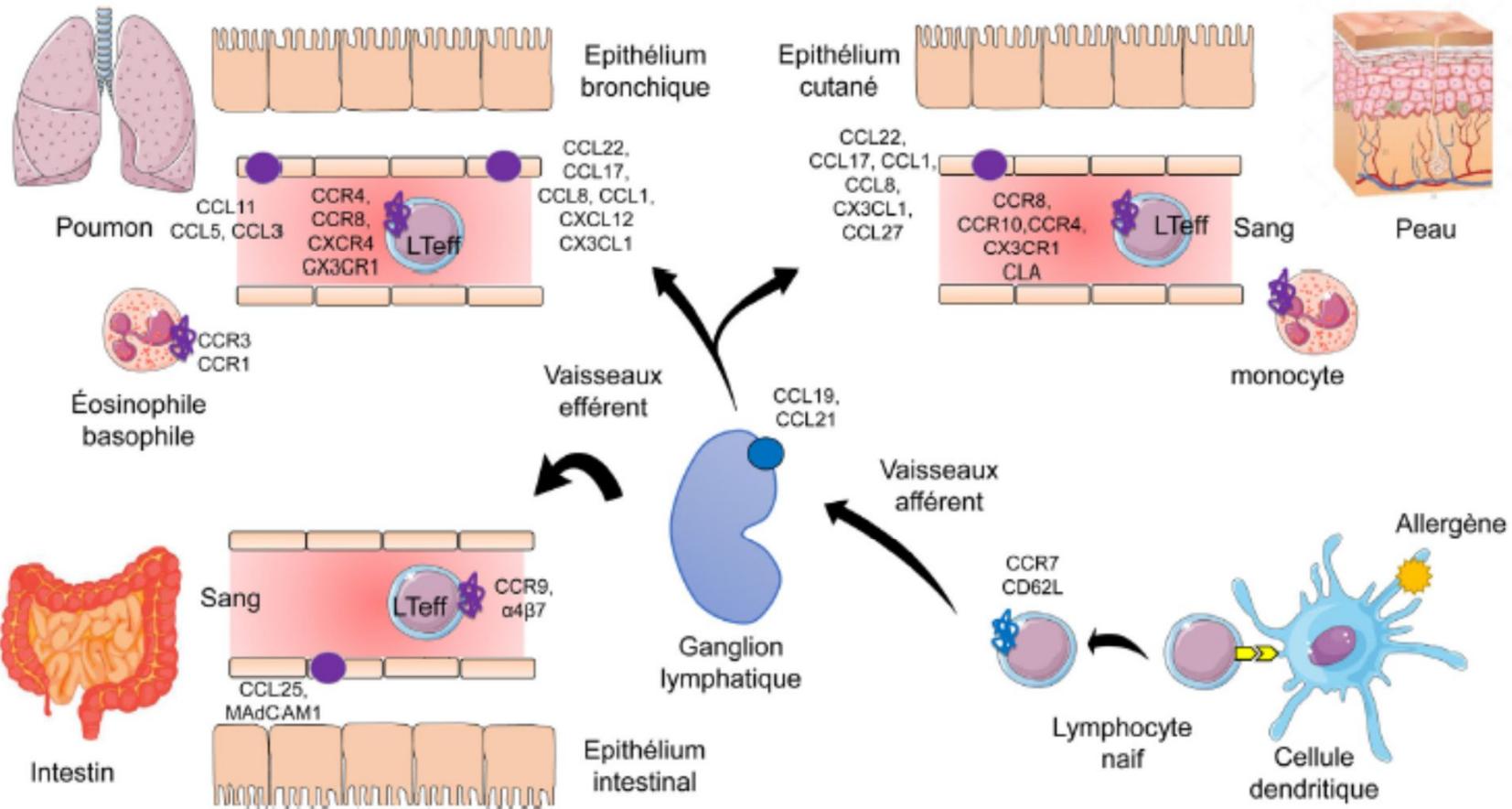


A



Marche atopique

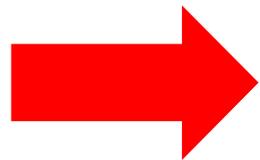
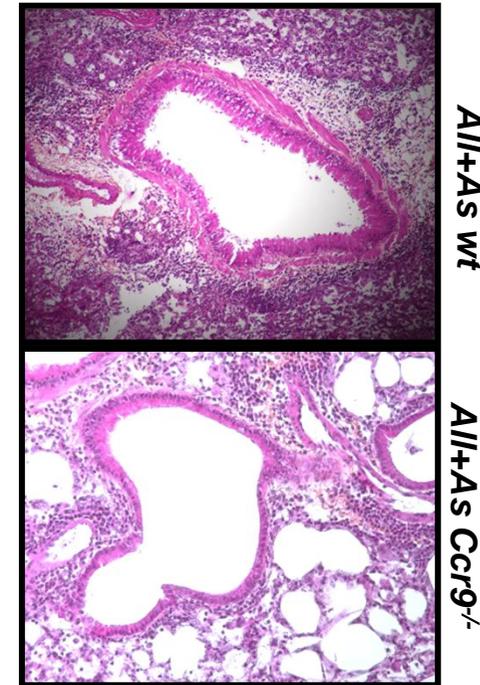
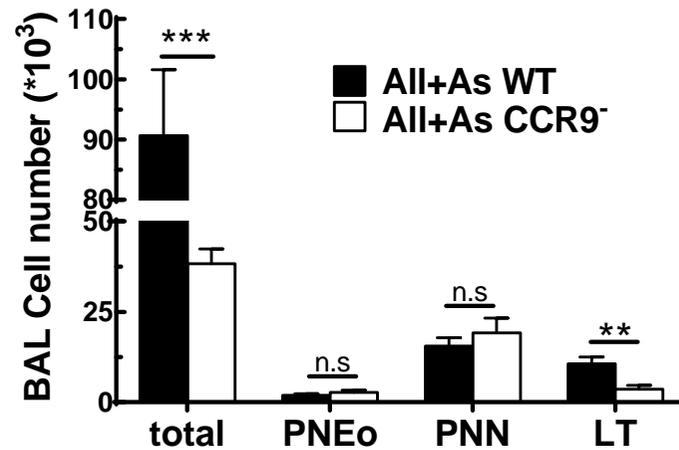
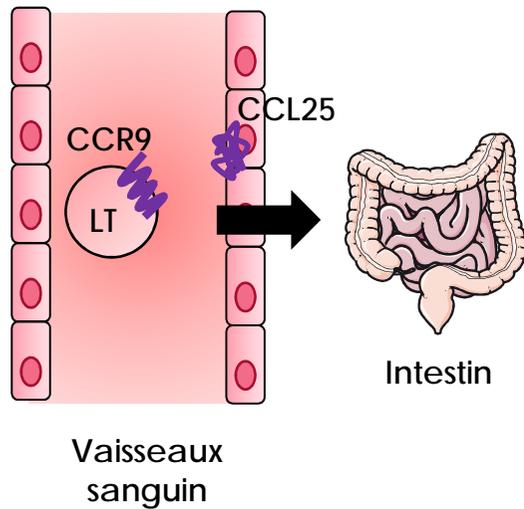
➤ Récepteur de domiciliation cellulaire



Castan *et al.*, *Allergy* 2017

Marche atopique

➤ Rôle de CCR9



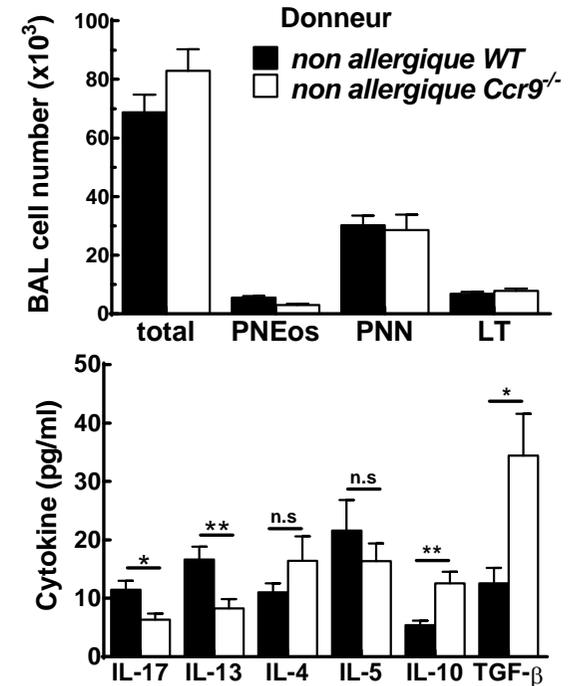
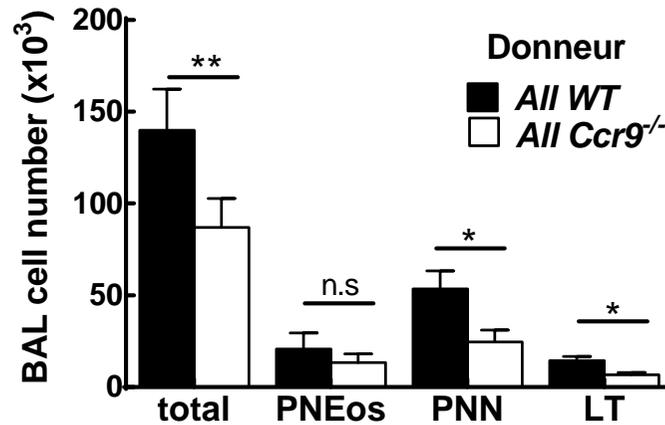
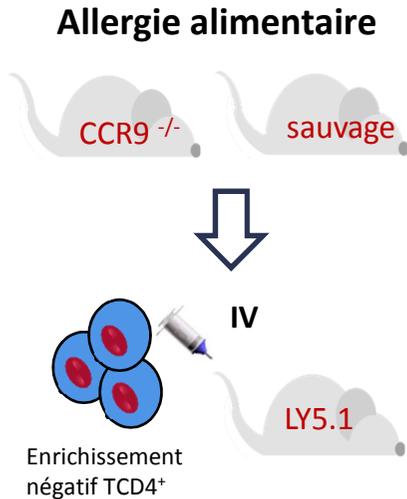
L'inactivation du gène CCR9 abroge l'aggravation de l'asthme par l'allergie alimentaire.

Castan *et al.*, *Allergy* 2018

3

Marche atopique

➤ Rôle de CCR9

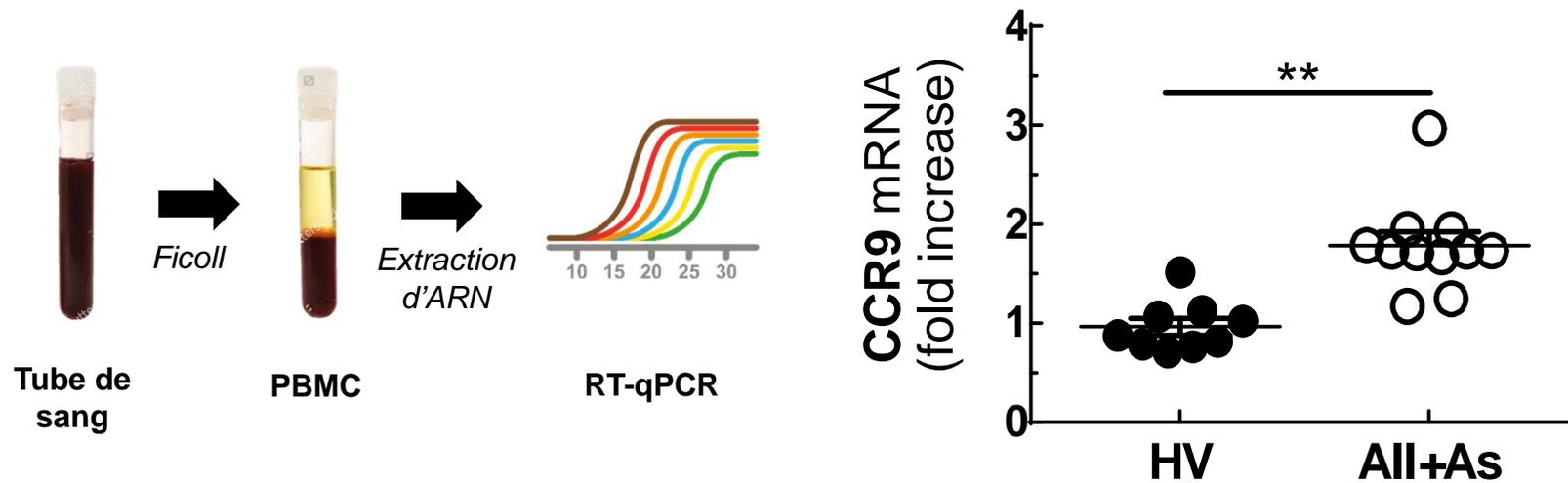


➔ Le transfert de lymphocytes CD4⁺CCR9⁺ issues de souris allergiques alimentaire mime le phénotype d'aggravation de l'asthme par l'allergie alimentaire

Castan *et al.*, *Allergy* 2018

Marche atopique

➤ Chez l'homme



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

Castan *et al.*, *Allergy* 2018

3

Conclusion

Among all models, mice is the one which is most advantageous (cost, size, easy, reproducibility...)

BUT

**not perfect (not spontaneous, depend on the protocol used to induce allergy)
DATA Extrapolation has to be done carefully**

*Of Mice and Not Men: Differences between Mouse and Human Immunology
Mestas et al., The Journal of Immunology 2004*



Microbiote et allergie



Bouchaud Grégory, CR

L'unité de recherche de l'institut du thorax
Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291
Nantes, France



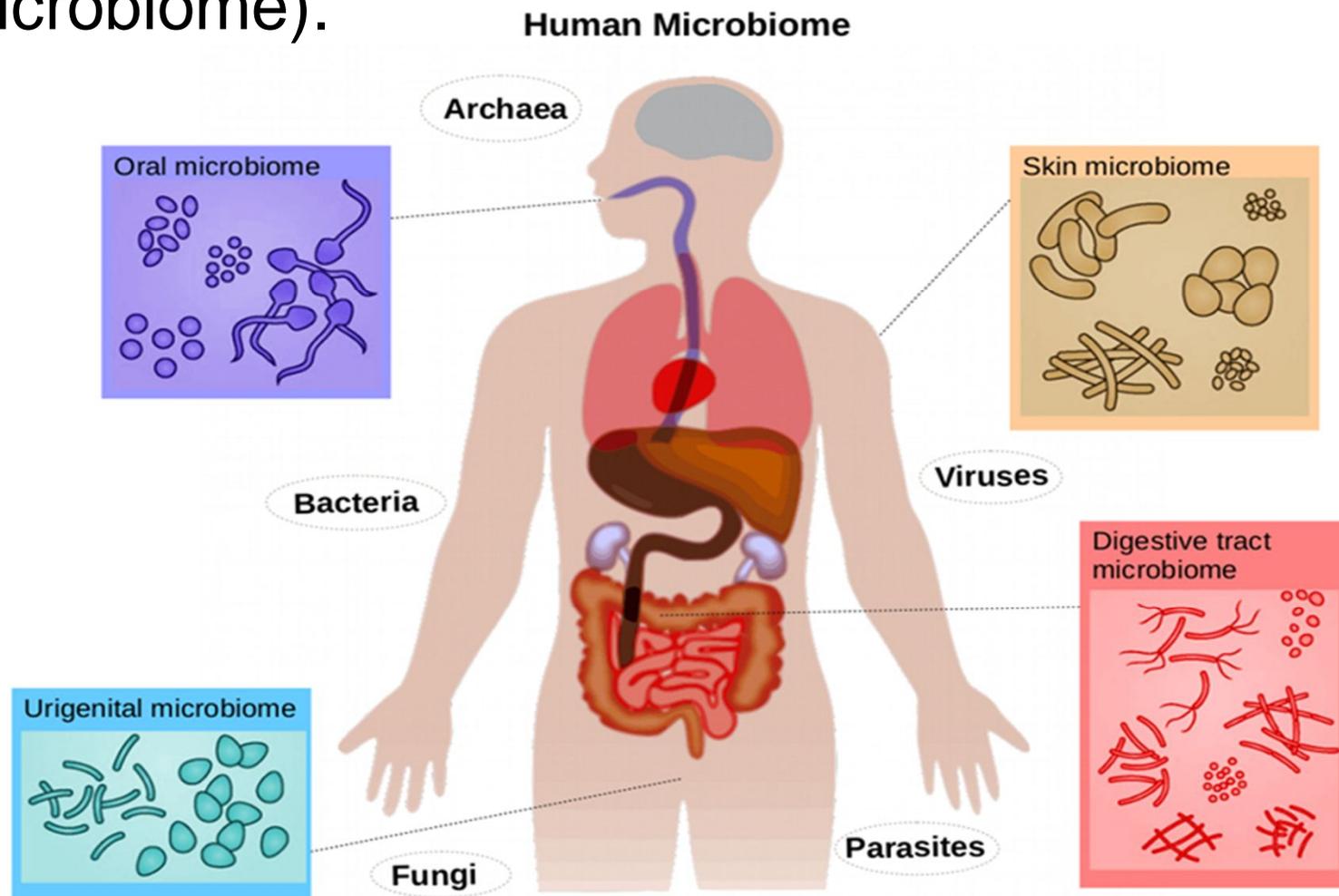
Gregory.bouchaud@inra.fr





Le microbiote

- Σ microbes, éléments génomiques et leurs interactions dans une niche écologique donnée (microbiome).





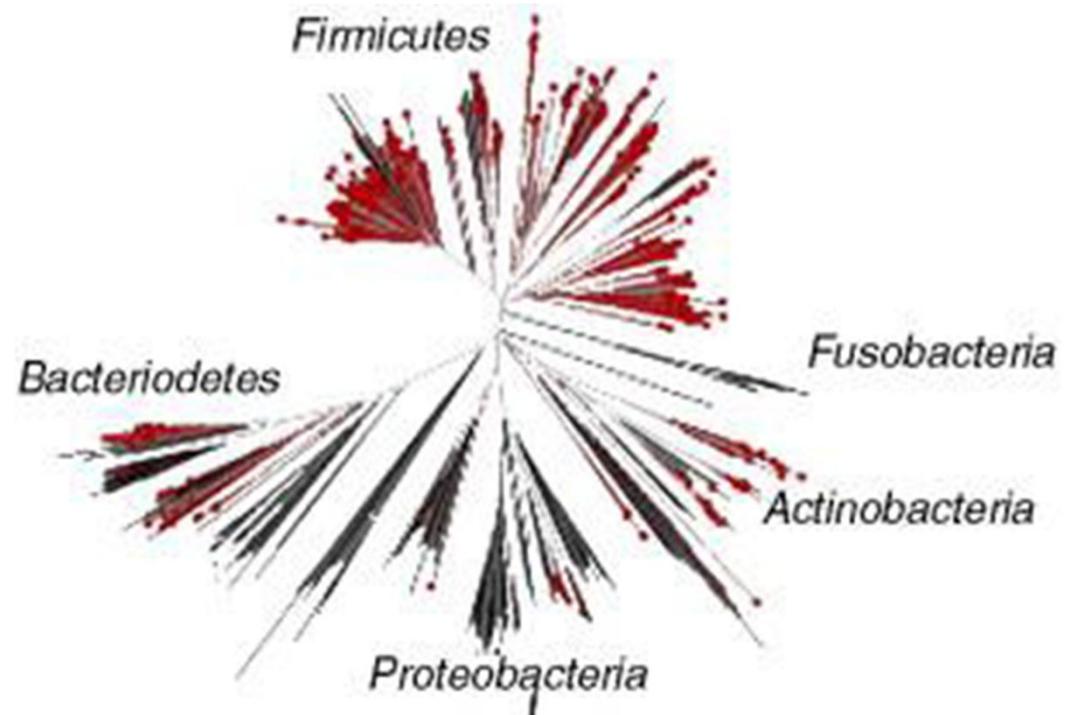
Le microbiote

- Le microbiote varie (composition, diversité) selon les sites (peau, poumons, intestin....) → **originalité de site et d'individus**
- Son établissement est liée à l'hôte donc fortement **influençable** (antibiotique, alimentation, environnement...)
- Retard ou altération du microbiote → risque accrue de pathologies chroniques : allergies, obésité....



Structure du microbiote

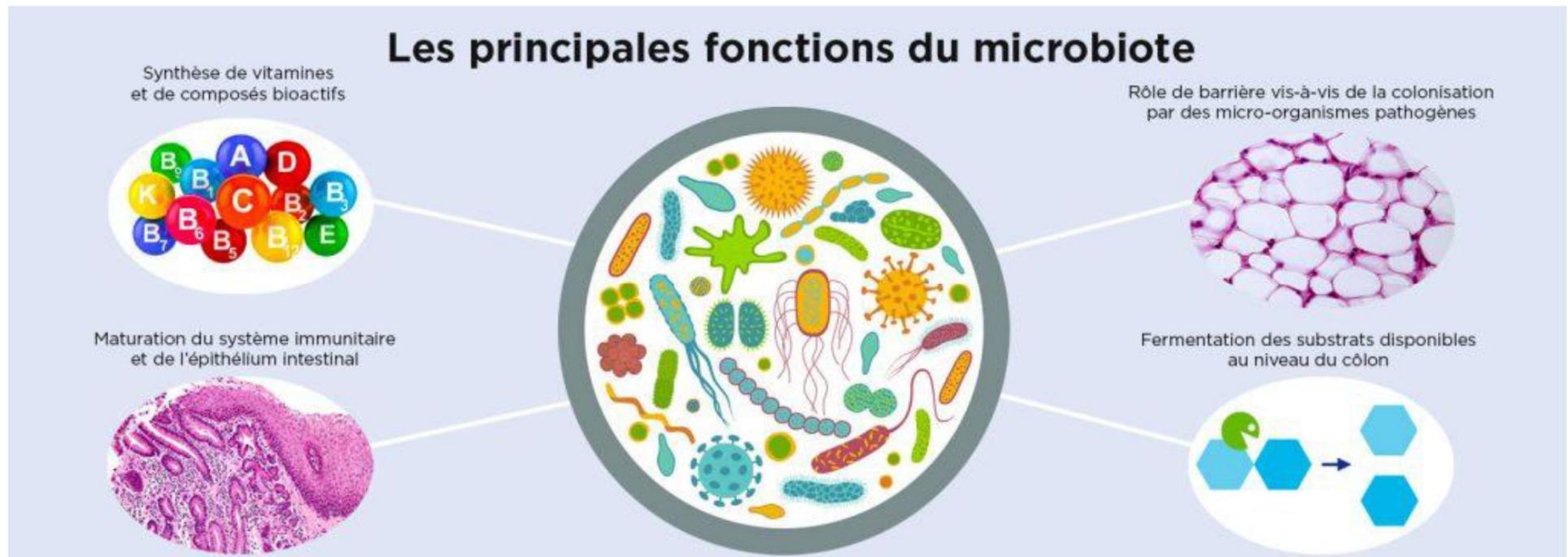
- 1000 espèces bactériennes/individu
- Organe : Structure-Fonction-Relation avec l'hôte
- **Bacteroidetes (20-40)**
Bacteroides fragilis
- **Firmicutes (60-80)**
Staphylococcus
Clostridium
Lactobacillus
- **Actinobacteria**
Bifidobacterium
- **Proteobacteria (<10%)**
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae





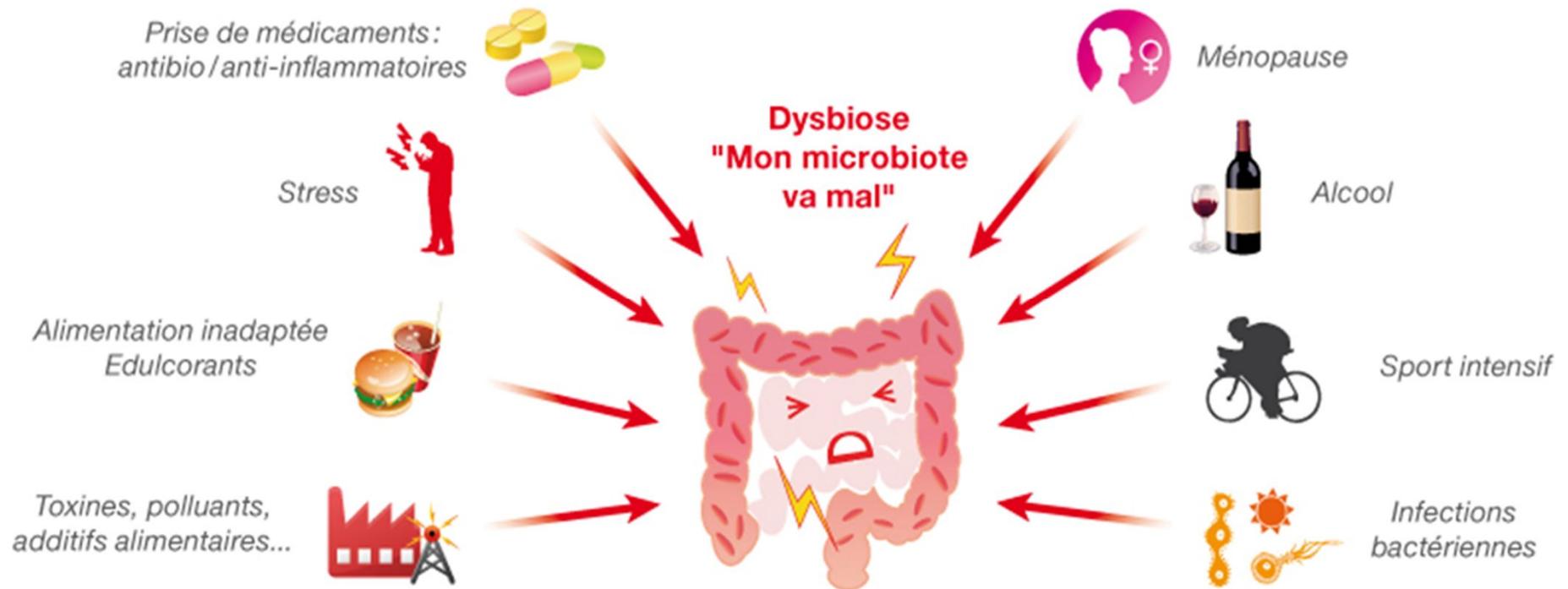
Fonction du microbiote

- Effet digestif : motricité, dégradation, synthèse.
- Effet immunitaire : développement, maturation
- Effet barrière : résistance, perméabilité.
- Effet métabolique : sucre, lipide, fermentation



Relation avec l'hôte

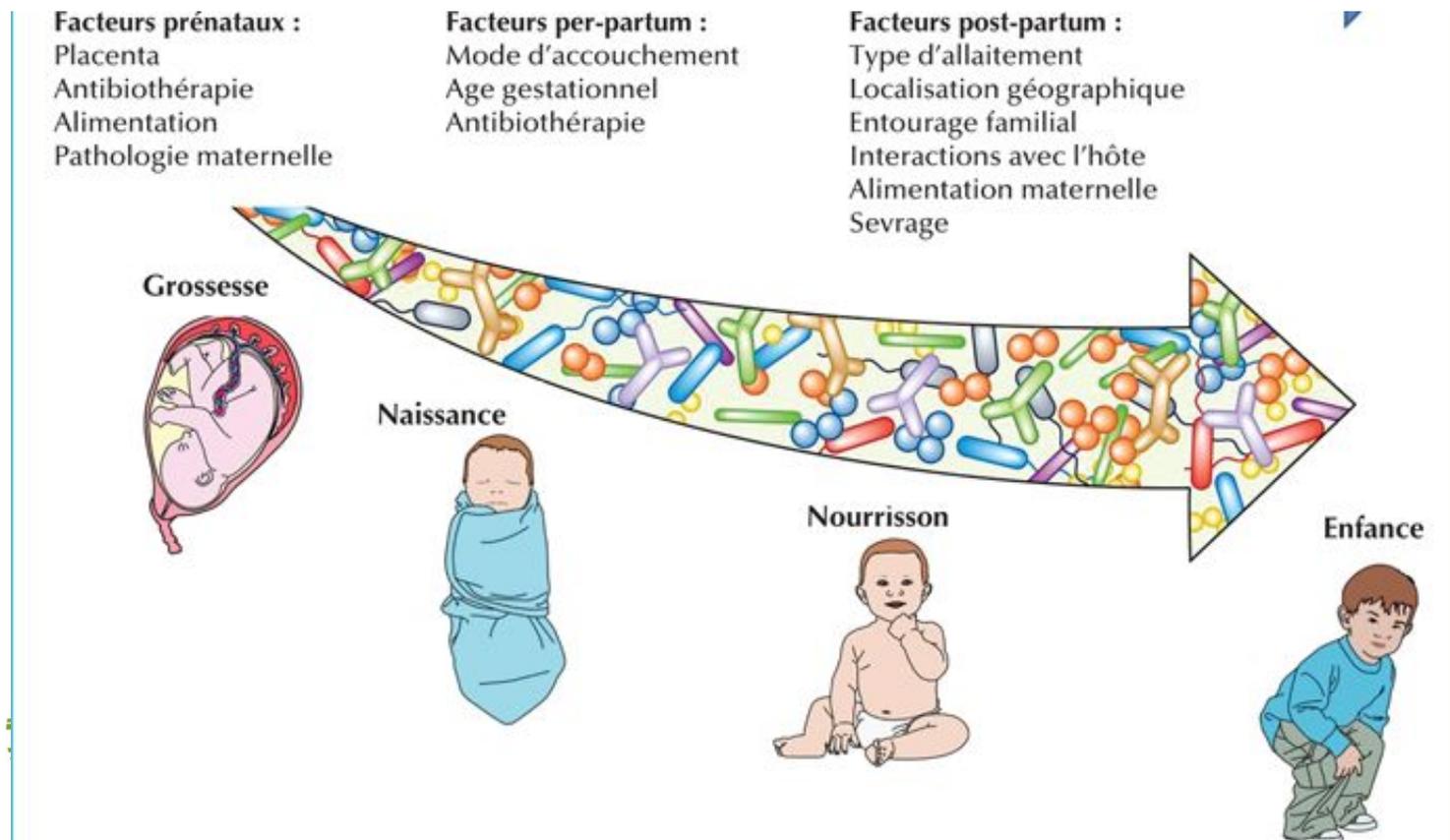
➤ Les microbiotes : influençable (style de vie)





Colonisation : période crucial

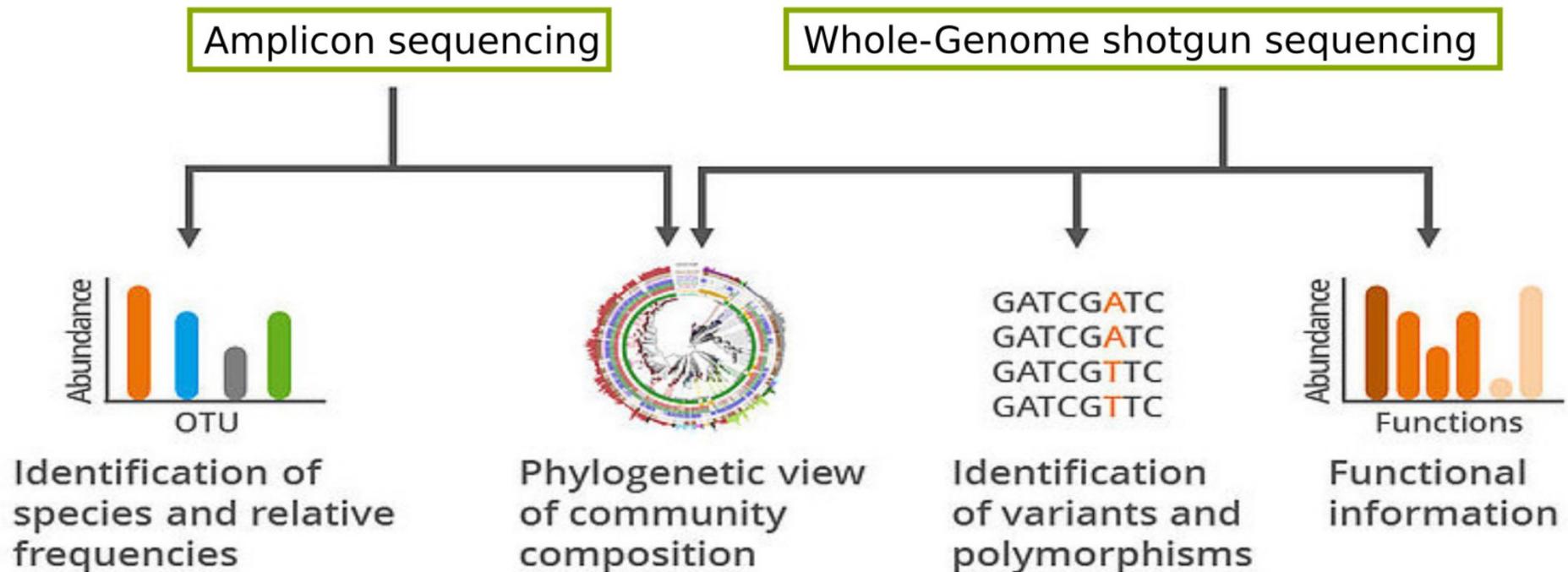
- Dès les premiers instants de vie et est modifiable
- Lait maternel : flore bactérienne abondante et diverse (Lactobacillus-Bifidobacterium)
- 2 ans : microbiote stable





Etude du microbiote

- Culture : Vivante, aérobie (anaérobie facultative) => Partielle (20-30%)
- Moléculaire : vivante ou morte
- Métagénomique : 16S ou Shotgun





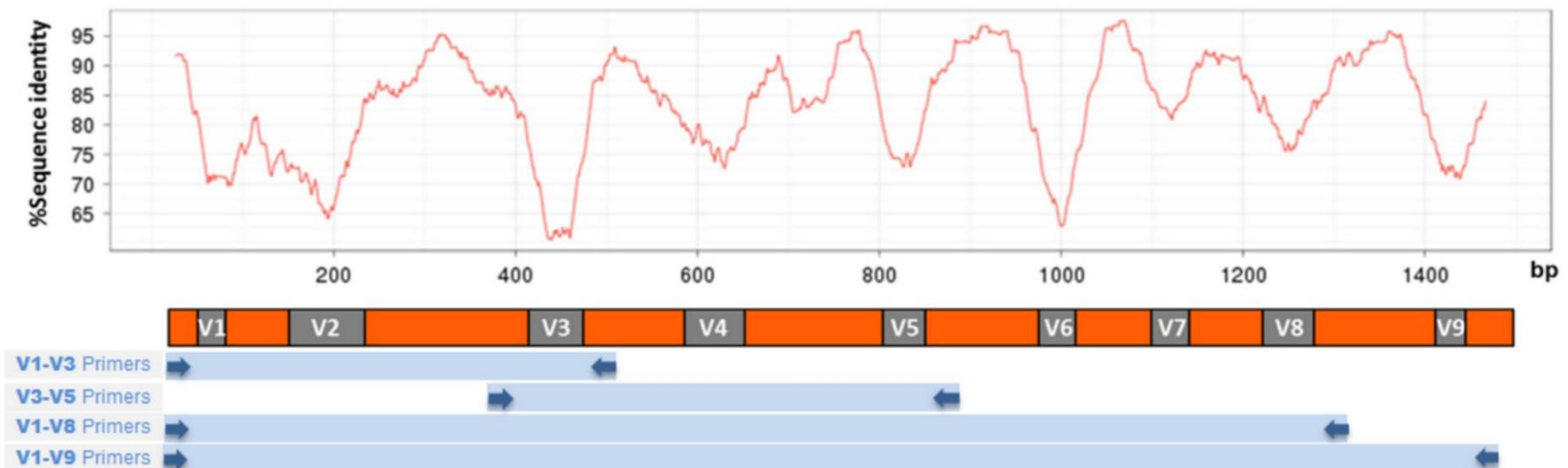
Etude du microbiote

- **Shotgun** : Séquençage de l'ADN total
- Mélange de plusieurs génomes
- Pas d'a priori
- Information maximale
- Complexité d'analyse



Etude du microbiote

- **Ciblé** : Séquençage 16S (ARN non codant avec des régions conservées et variables) : présent chez les bactéries
- 1 région spécifique séquencée et amplifiée
- Analyses plus rapides et facilitées
- Plusieurs méthodologies publiées





Séquençage 16S

- **MAIS** : 16S nombre de copies variables selon les génomes.
- Biais de choix de la région : Selon microbiotes
- Biais quantitatif : Estimation de l'abondance relative

- Importance des contrôles
- Profondeur de l'analyse : nombre OTU

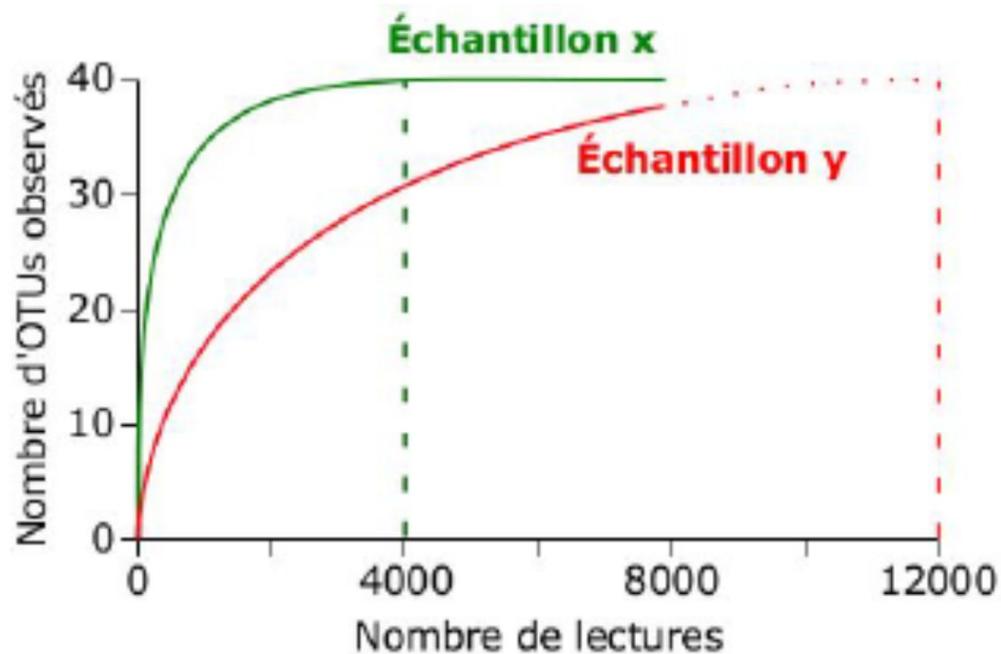
Domaine Ex.: *Bacteria*
Règne *Prokaryotae*
Phylum
Classe *Schizomyctes*
Ordre *Micrococcales*
Famille *Micrococcaceae*
Genre *Staphylococcus*
Espèce *S. aureus*



Evaluation du microbiote

➤ **Richesse** : Quantité par échantillon

Courbe de raréfaction





Evaluation du microbiote

- **Diversité** : Abondance relative
- **Index** : Shannon, Simpson, chao

α -diversité : intrinsèque à chaque échantillon

β -diversité : comparaison des échantillons entre eux

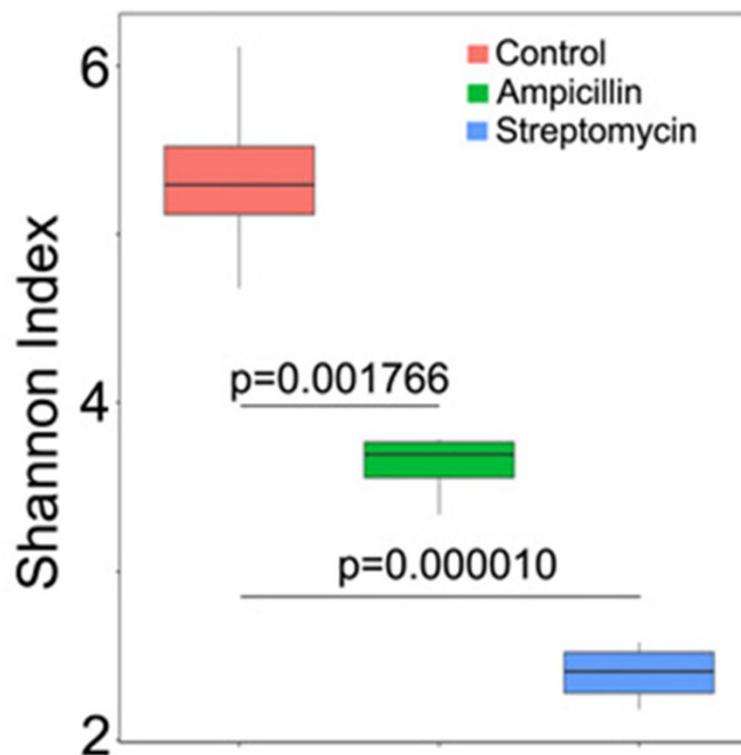
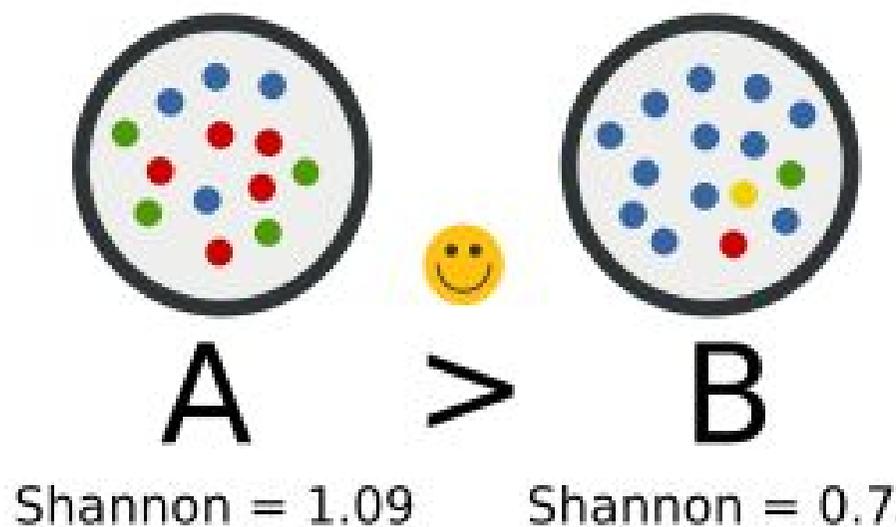
Chao-1 : Richesse + correction pour diversité

Shannon/simpson : Richesse + diversité



Evaluation du microbiote

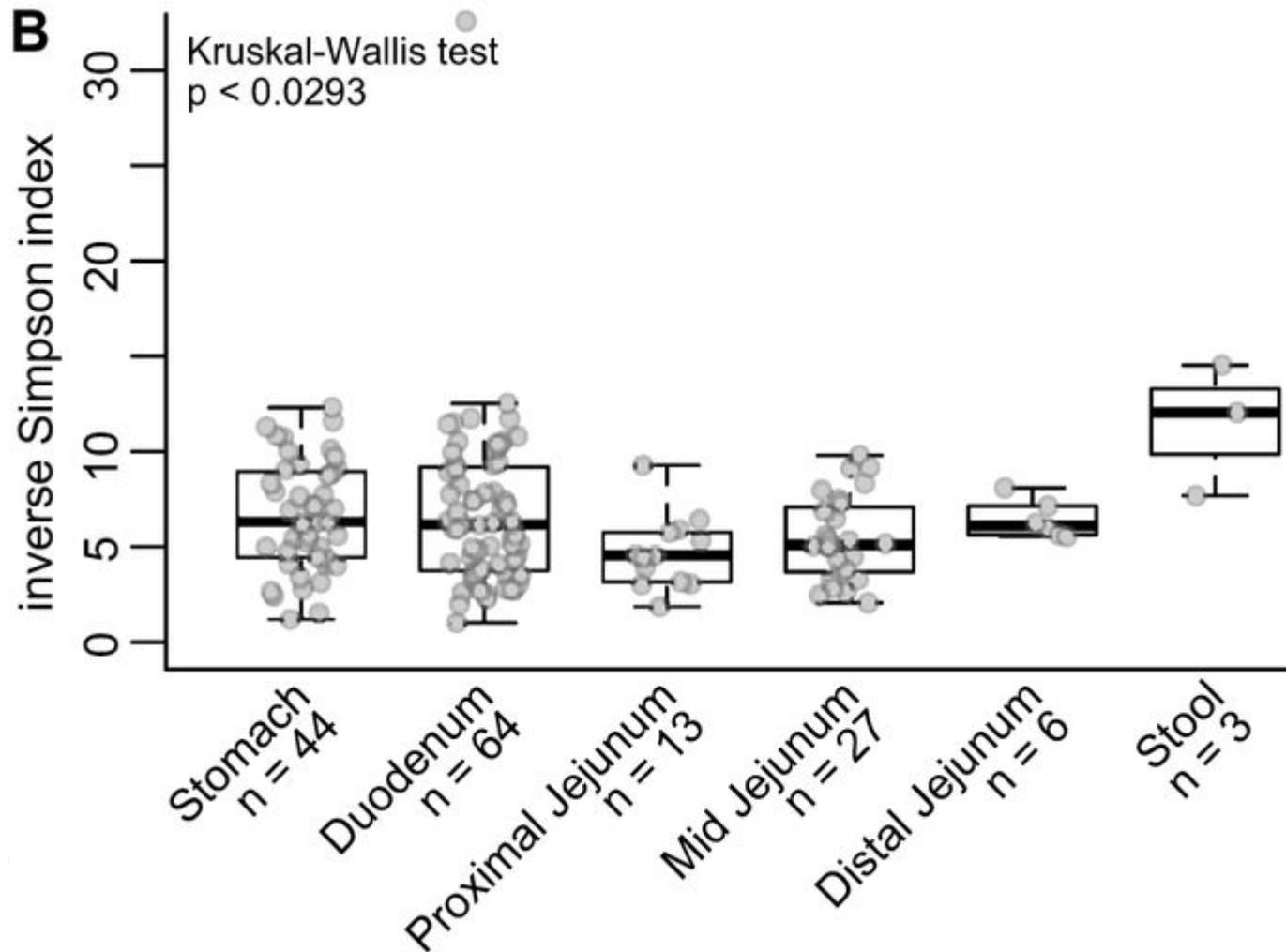
- Shannon: quantifier l'hétérogénéité de la biodiversité
- Plus utilisé mais biais (échantillon trop faible, diversité des espèces)





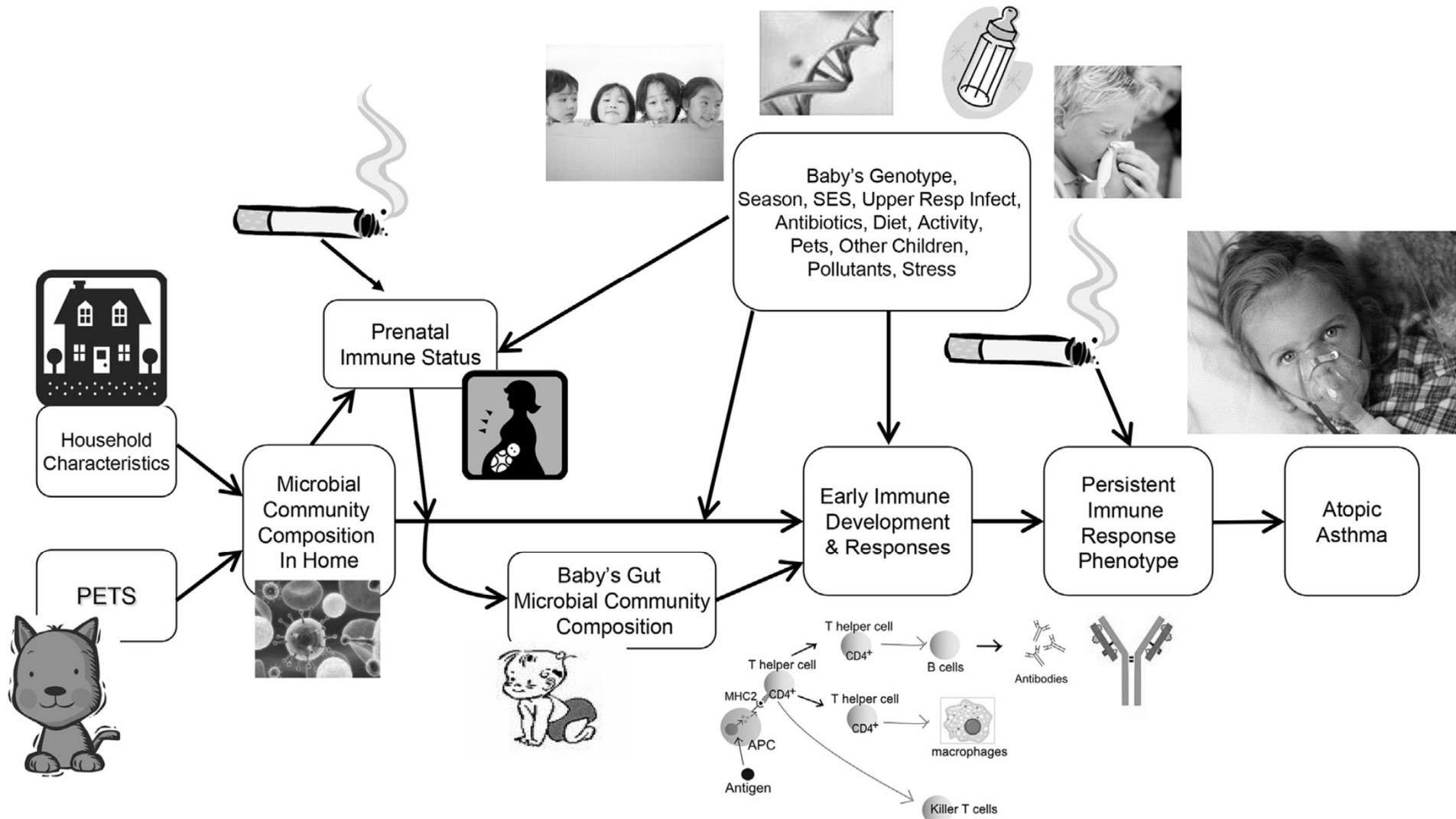
Evaluation du microbiote

- Simpson: autre indice qui corrige Shannon.



Allergies et microbiome

Une maladie complexe et multi factoriel



Allergies et microbiome

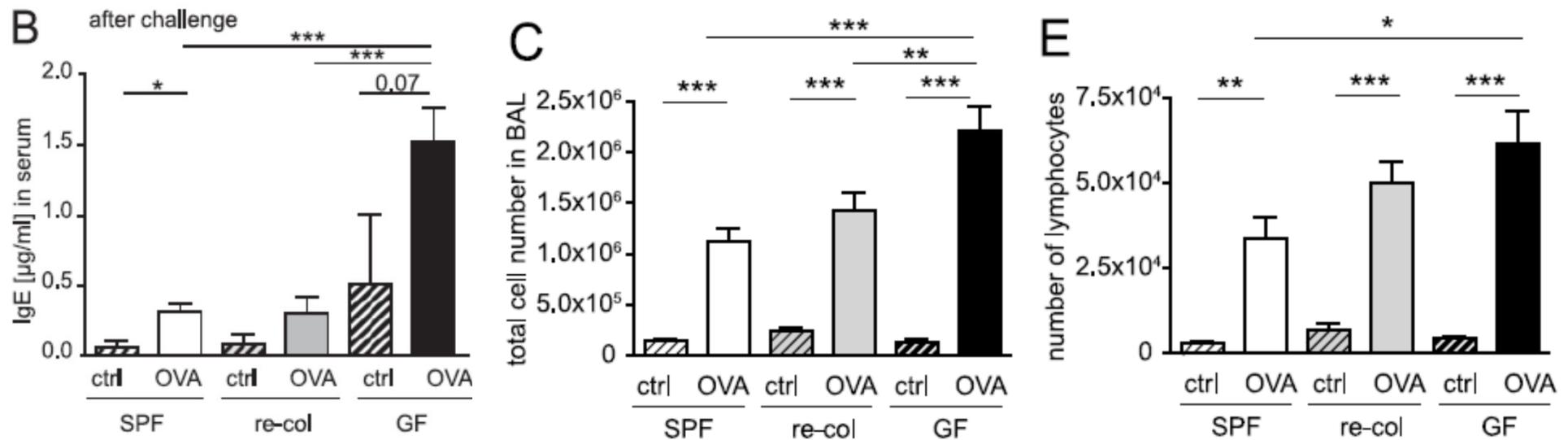
- **Hypothèse de l'hygiène** (Strachan 1989) : Relation inverse entre exposition microbienne dans la petite enfance et le risque allergique.
 - **Hypothèse microbienne** (Rook 2008) : « if an environmental change was related to the increase of allergic (and autoimmune) disease, it should satisfy 2 criteria: (1) it must be something that has been present throughout the evolution of the mammalian immune system, and (2) it must be something that has been progressively depleted from the environment of developed countries ».
- ➔ Microbiome : toujours présent, différences individuelle (allergiques *versus* non allergiques)

Rôle du microbiome dans l'asthme

➤ Modèles précliniques

➤ Microbiote intestinale et asthme

Herbst et al, 2011



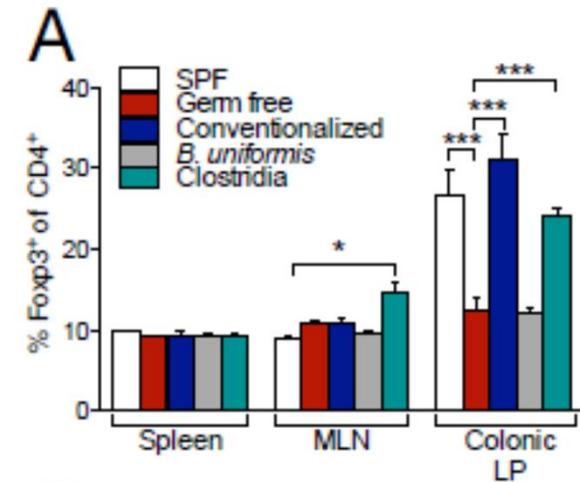
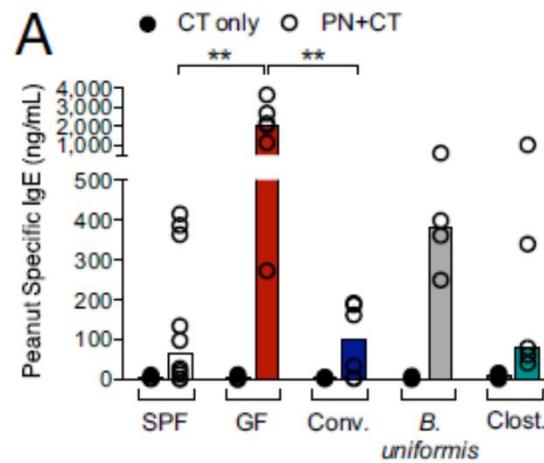
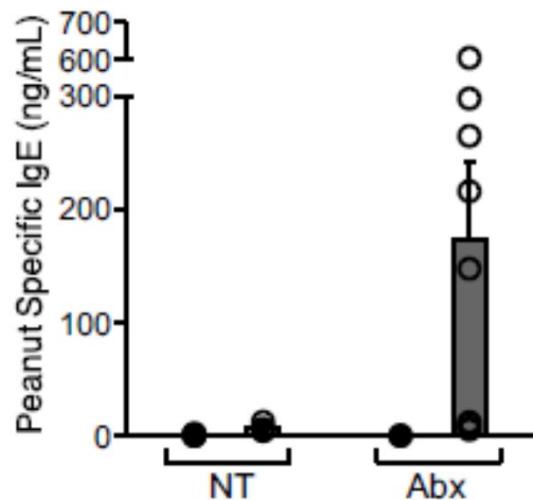
Le microbiote joue un rôle protecteur dans l'asthme allergique chez la souris.

Rôle du microbiome dans l'allergie

➤ Modèles précliniques

➤ Microbiote intestinale et allergie alimentaire

Stefka *et al*, 2014



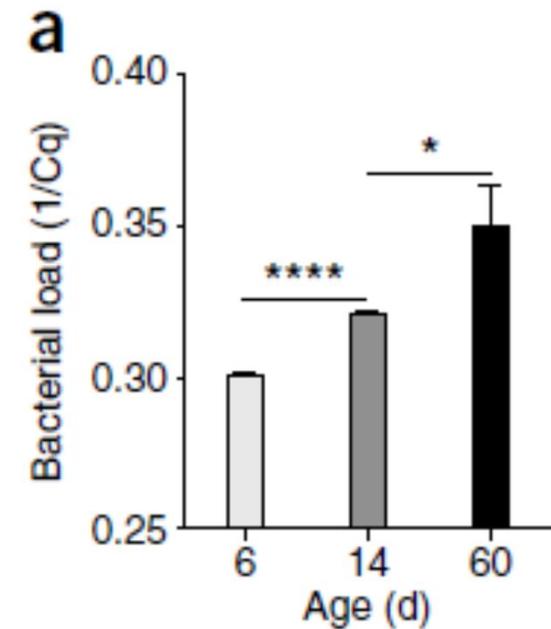
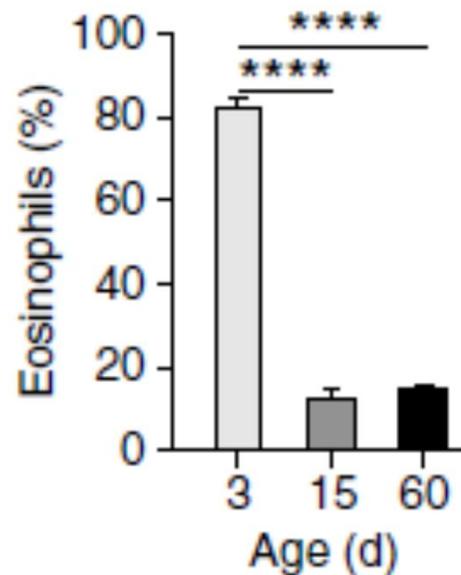
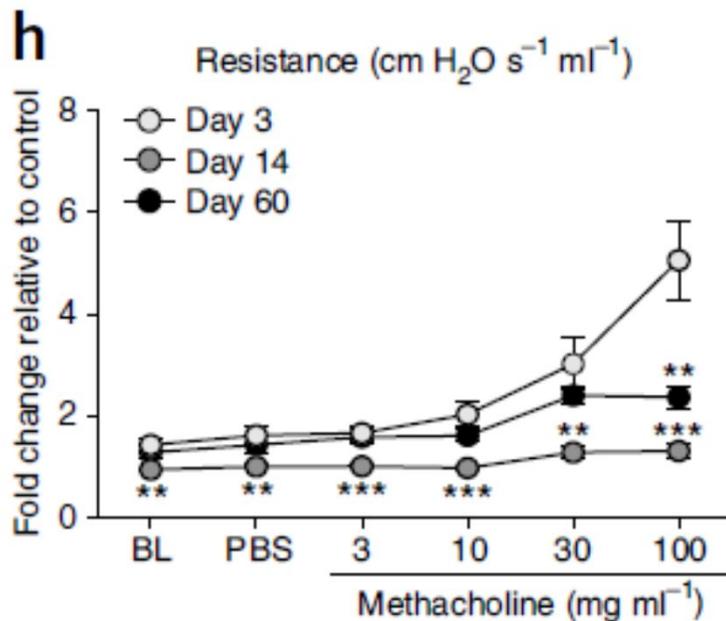
Le microbiote joue un rôle protecteur l'allergie alimentaire chez la souris.

Rôle du microbiome pulmonaire

➤ Modèles précliniques

➤ Microbiote pulmonaire et asthme

Gollwitzer *et al*, 2014



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

Théorie hygiéniste

➤ Etudes clinique

➤ Amish et huttérites

Stein et al, 2016



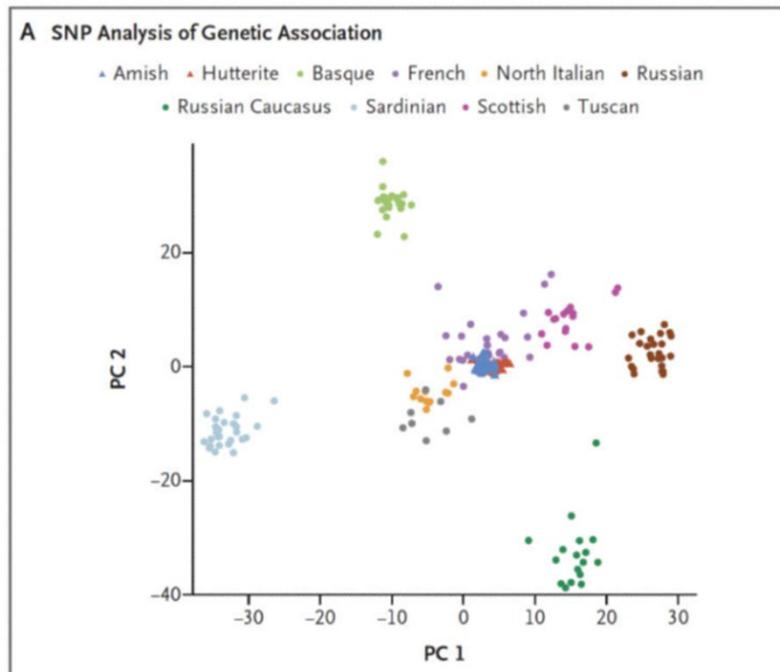
Rôle de l'environnement

➤ Etudes clinique

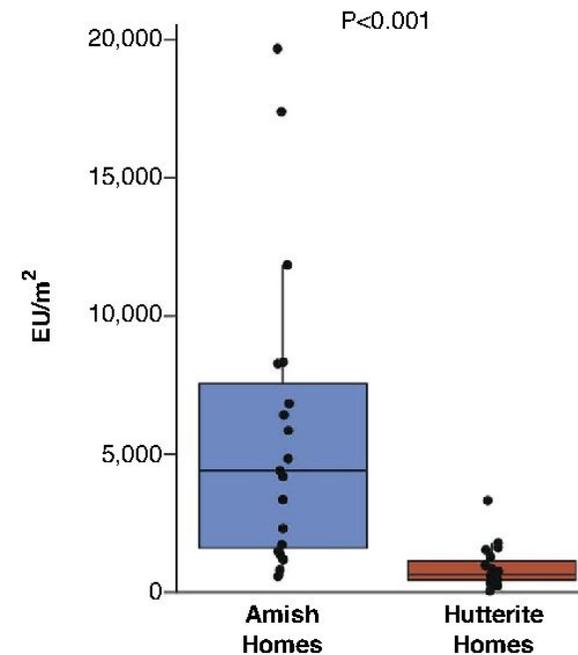
➤ Amish et huttérites

Stein et al, 2016

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



Endotoxin Levels in Airborne Dust



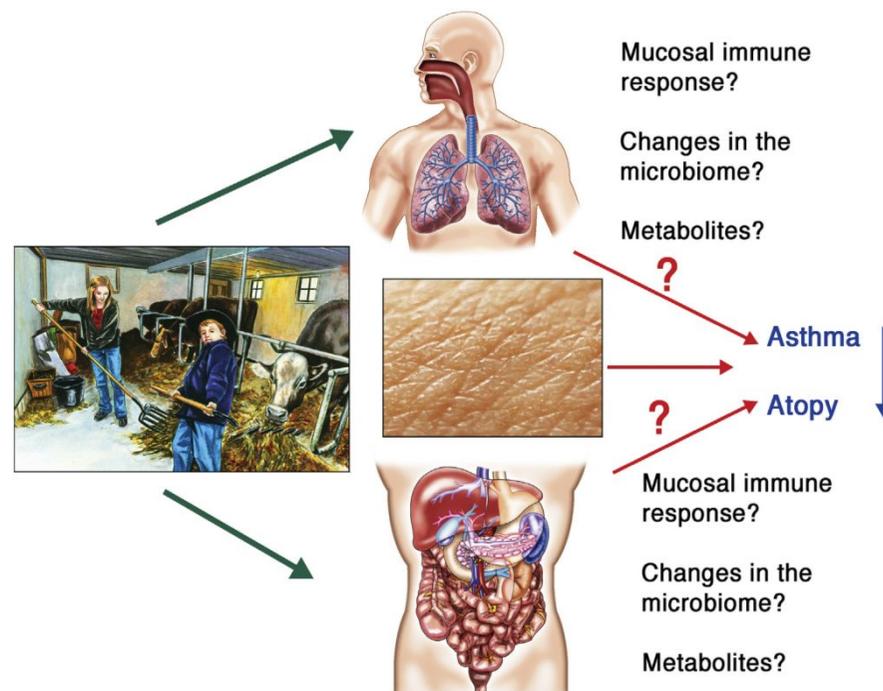
L'environnement riche en micro-organismes joue un rôle protecteur dans l'asthme.

Allergies et microbiome

- **Rôle prépondérant largement démontré.**
- **Comment le microbiome influence la réponse immune?**
 - Au niveau pulmonaire et intestinale en lien avec l'allergie
- **Développement d'approche basée sur le microbiome.**

microbiome et allergies : mécanismes

➤ Multiples :

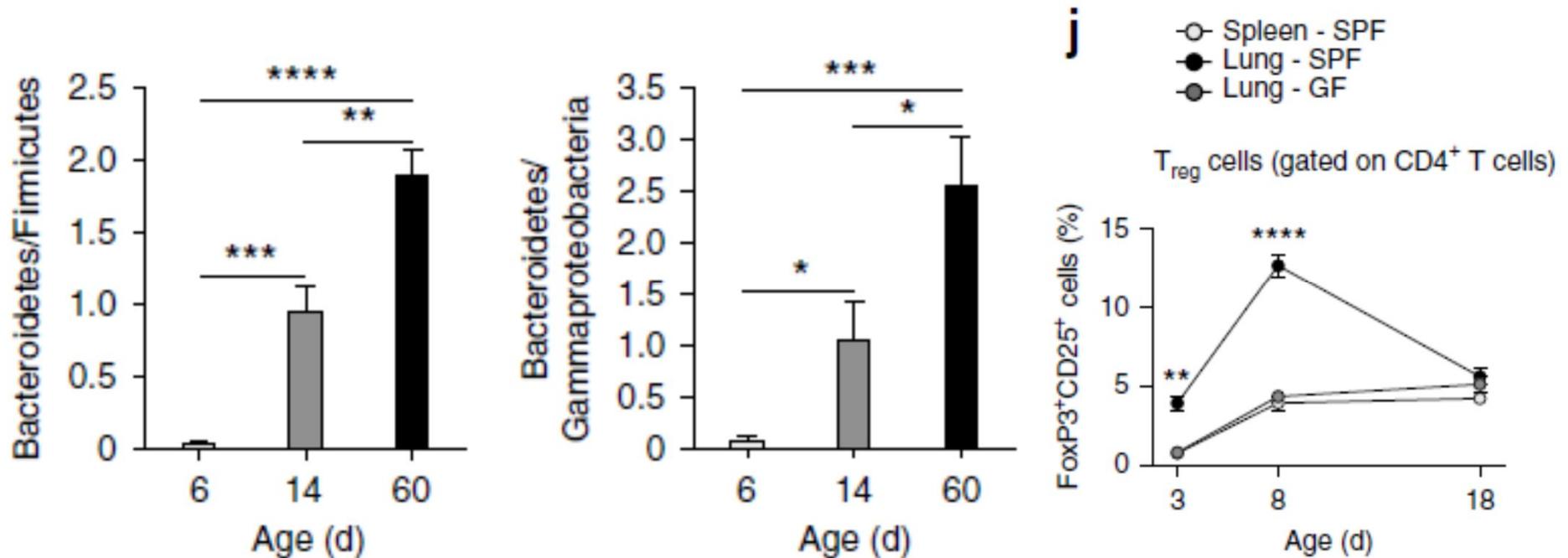


- Bactérie induisant une réponse régulatrice
- Bactérie ayant une activité anti-inflammatoire
- Métabolite ou composant de la paroi avec une activité immuno-régulatrice

Microbiote pulmonaire

➤ Bactérie induisant une réponse régulatrice

Gollwitzer et al, 2014



*Prédominance de bactéroïdes et émergence de Treg :
Absence de bactérie spécifique dans l'enfance amène une
tolérance inappropriée*

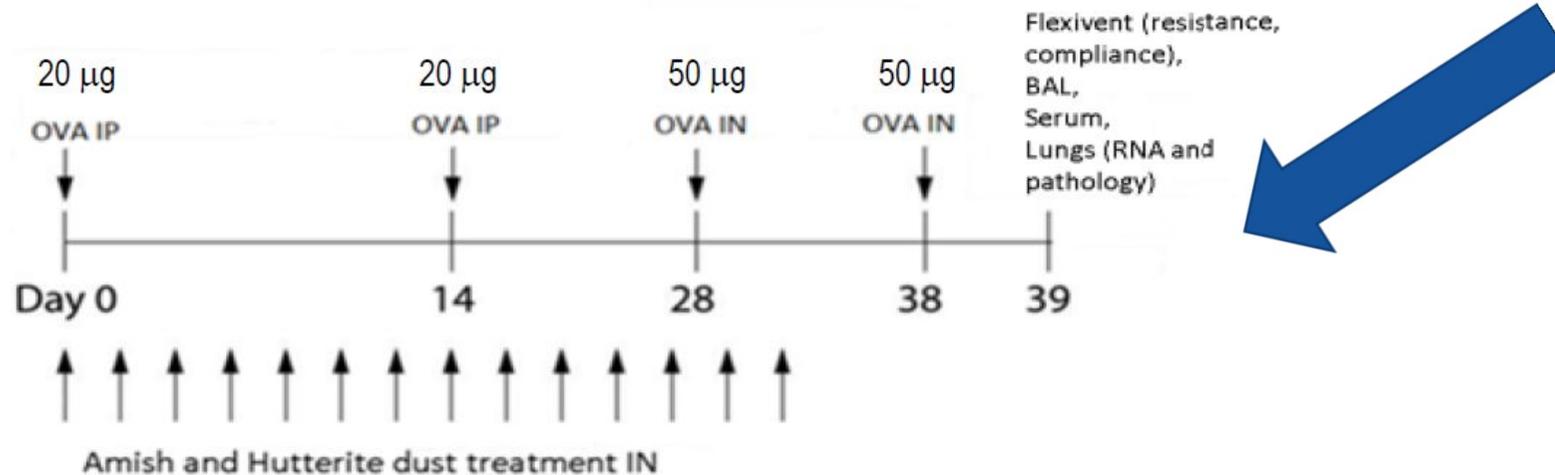
Microbiote pulmonaire

➤ Bactérie ayant une activité anti-inflammatoire

Stein et al, 2016

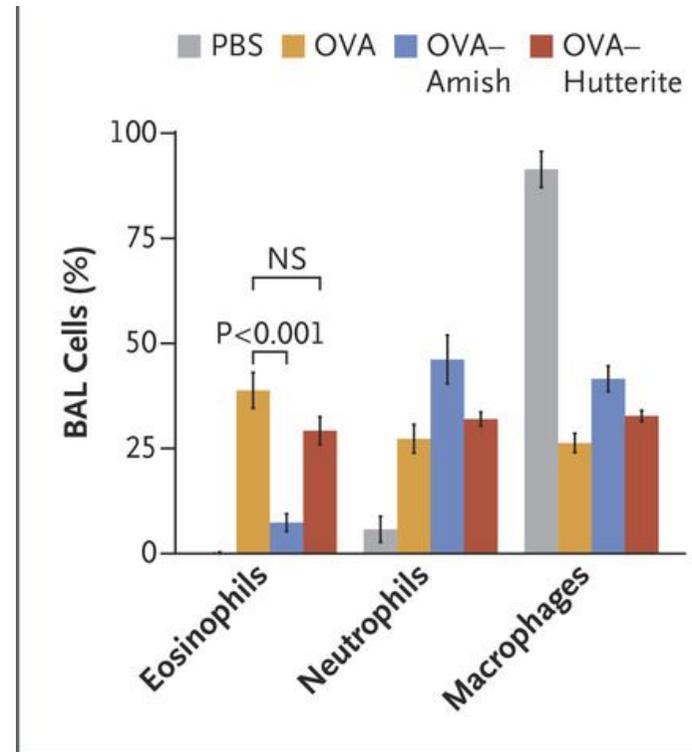
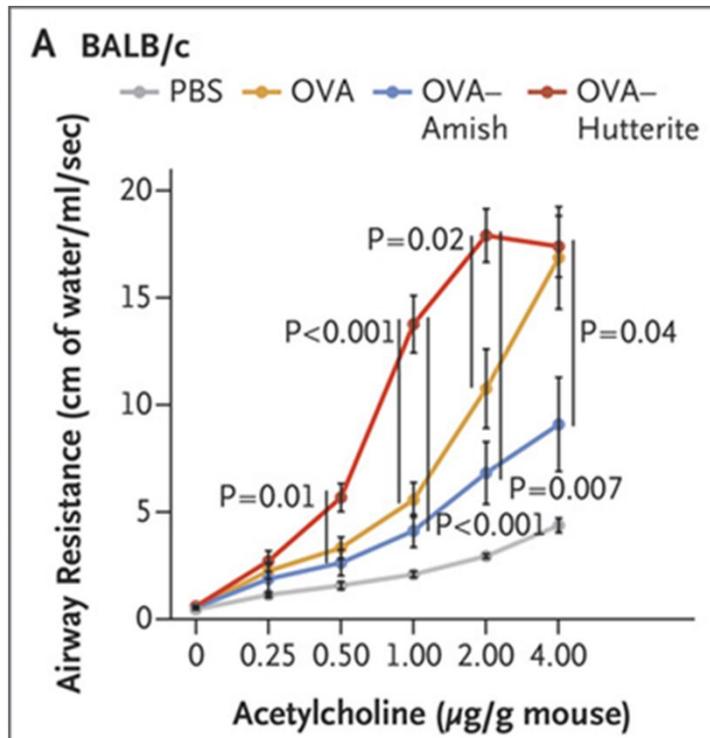


Amish ou
hutterite



Microbiote pulmonaire

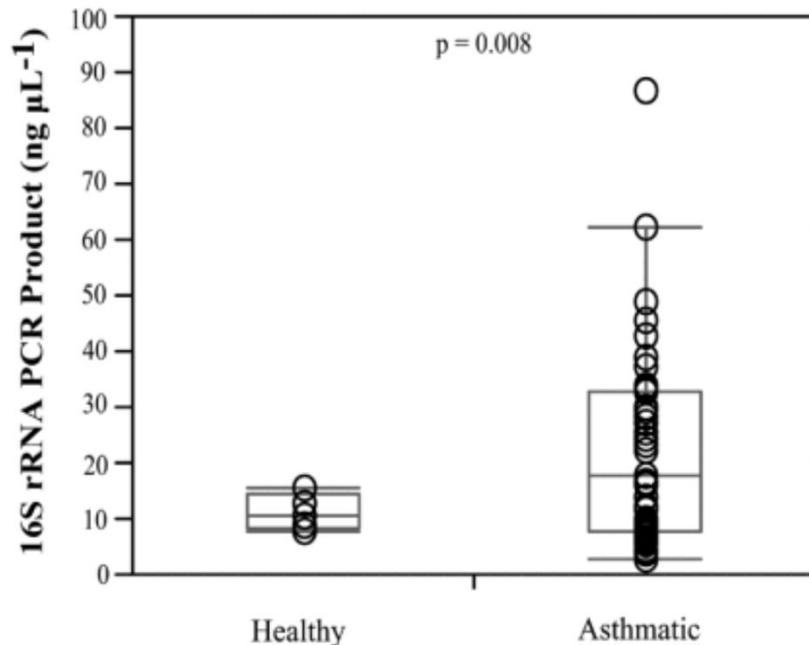
➤ Bactérie ayant une activité anti-inflammatoire



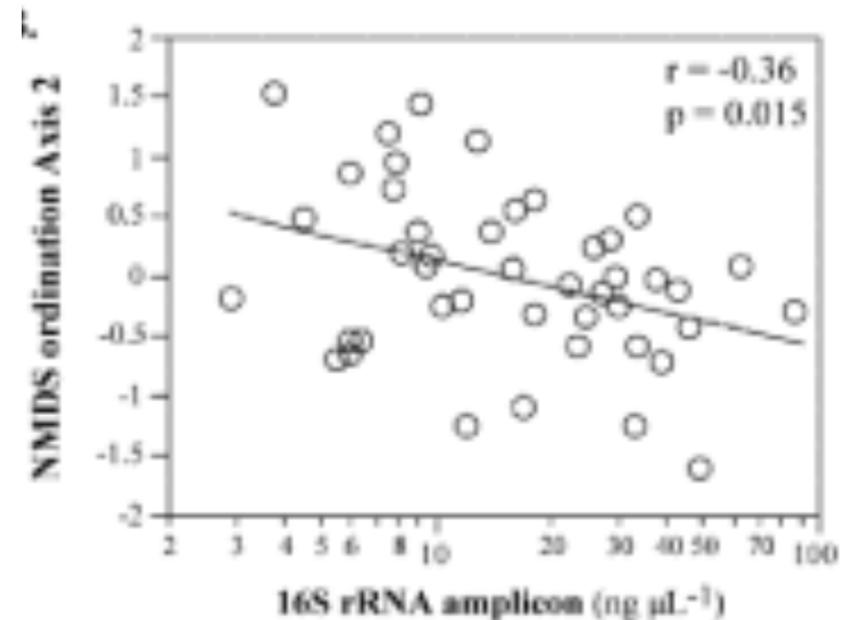
Les poussière de maison Amish protègent de l'asthme (composition, diversité) via un mécanismes MyD88 et Trif dépendant.

Microbiote pulmonaire

➤ Chez l'homme



Huang *et al*, 2011

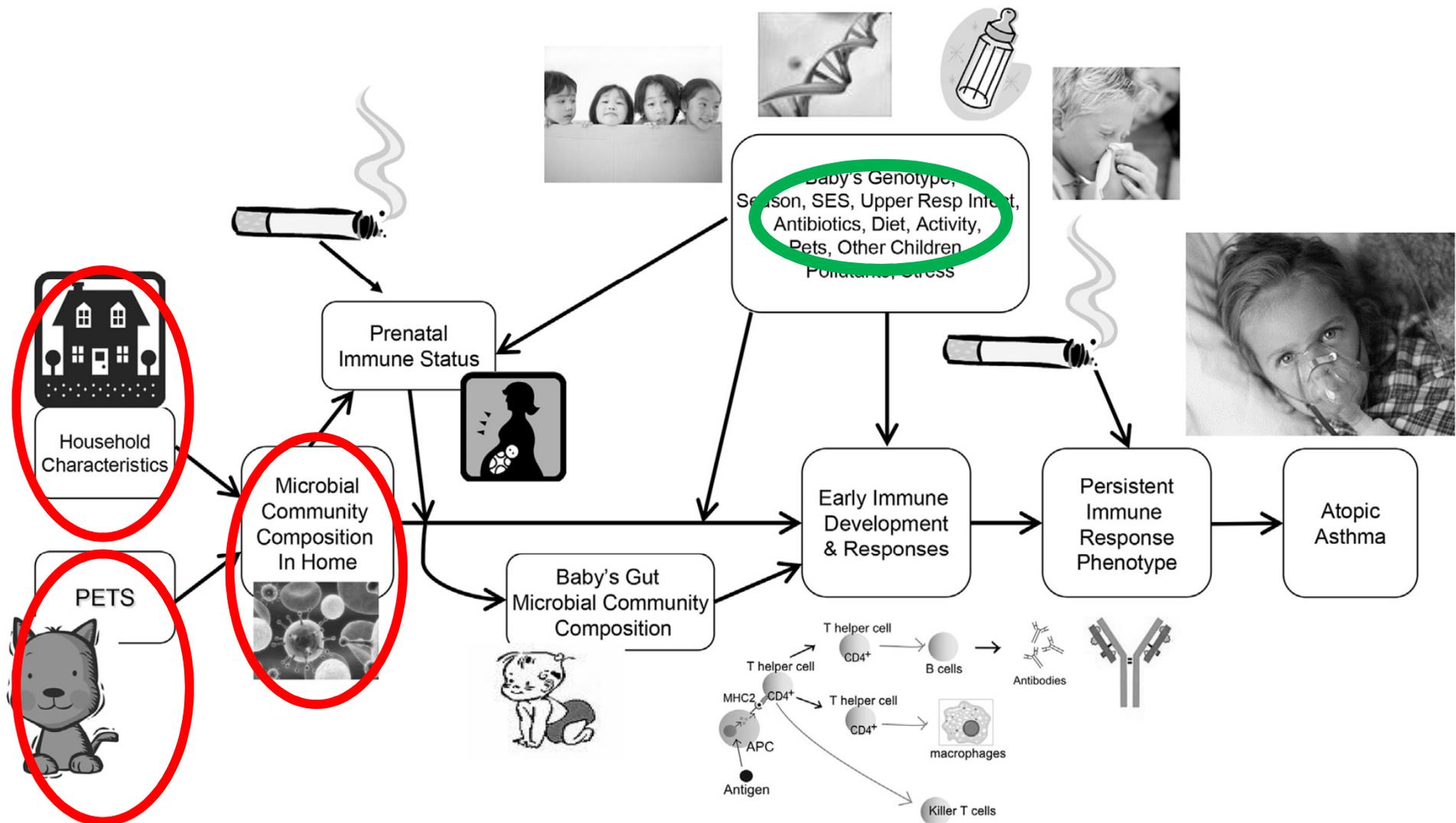


Les patients asthmatiques possèdent une charge bactérienne plus importante mais une moins grande diversité.

Une plus grande charge microbienne corrèle avec l'hyper-réactivité bronchique.

Allergies et microbiome

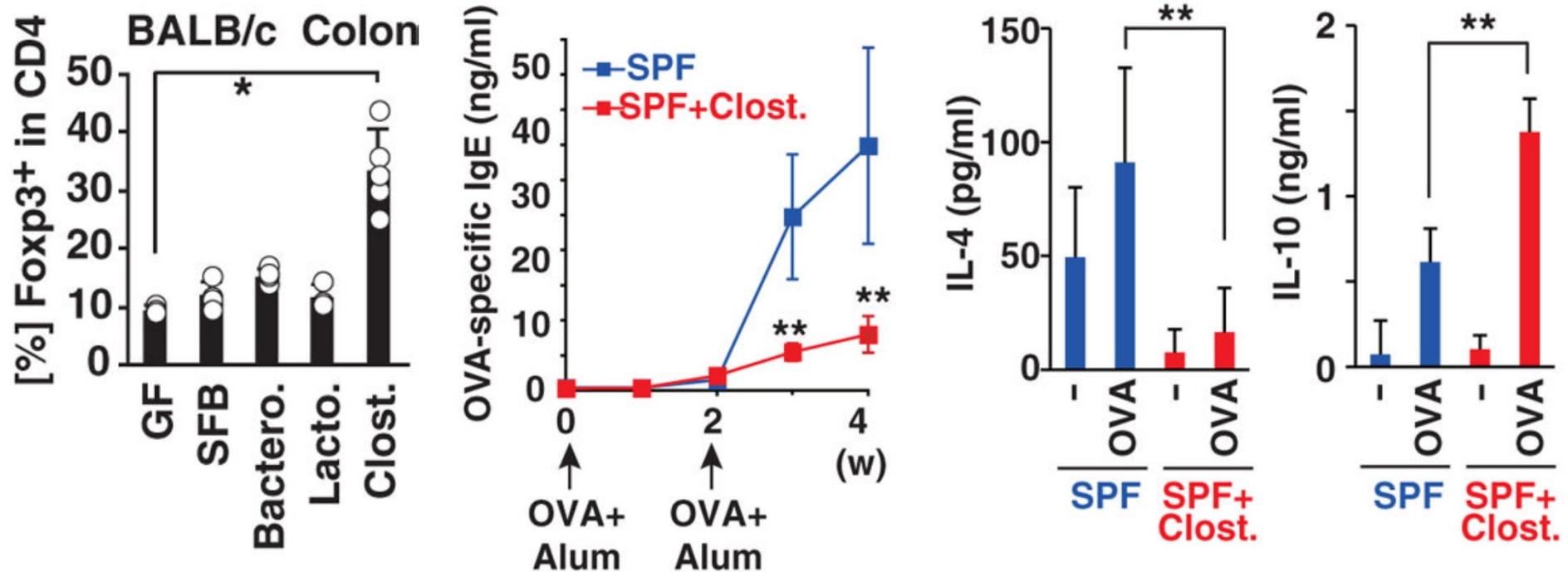
Une maladie complexe et multi factoriel



Microbiote intestinale

➤ Modèles précliniques

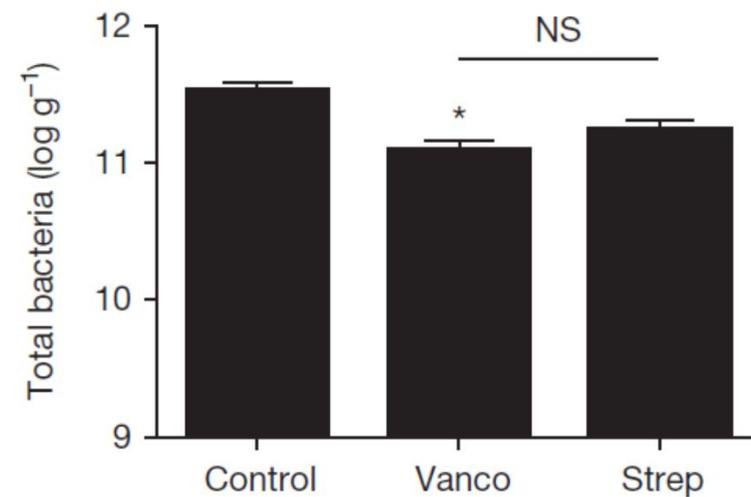
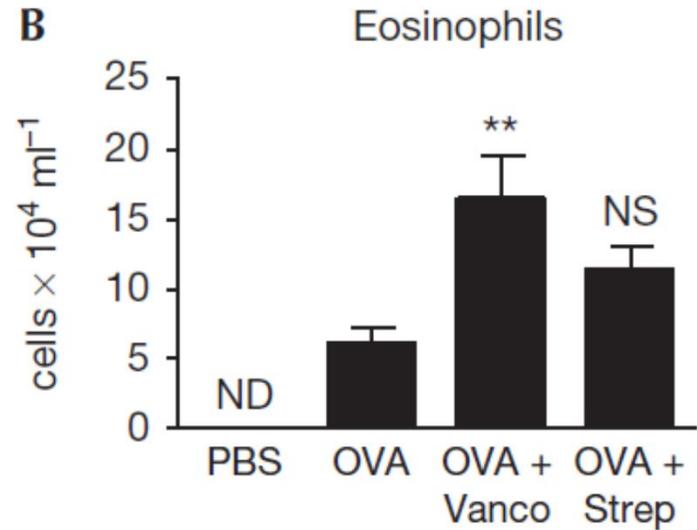
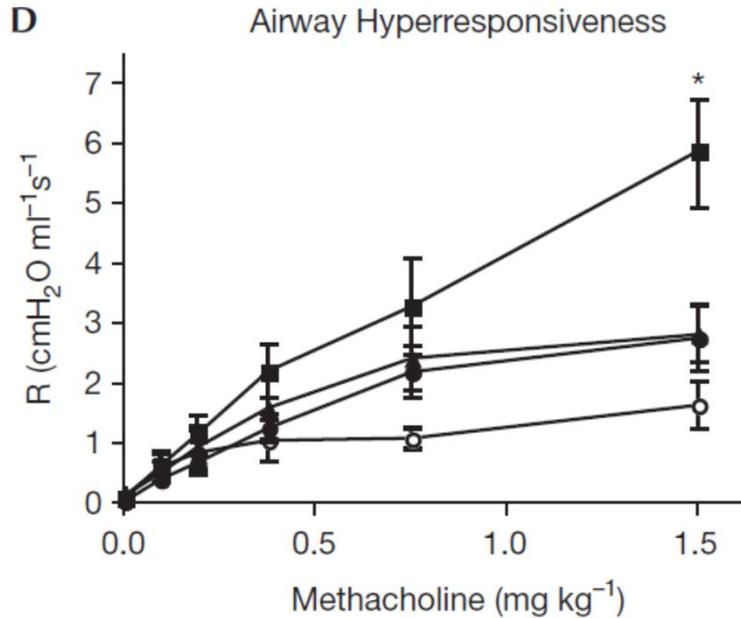
➤ Asthme et bactéries commensales



Effet bénéfique de Clostridium via Treg du colon
Importance du consortia

antibiotique

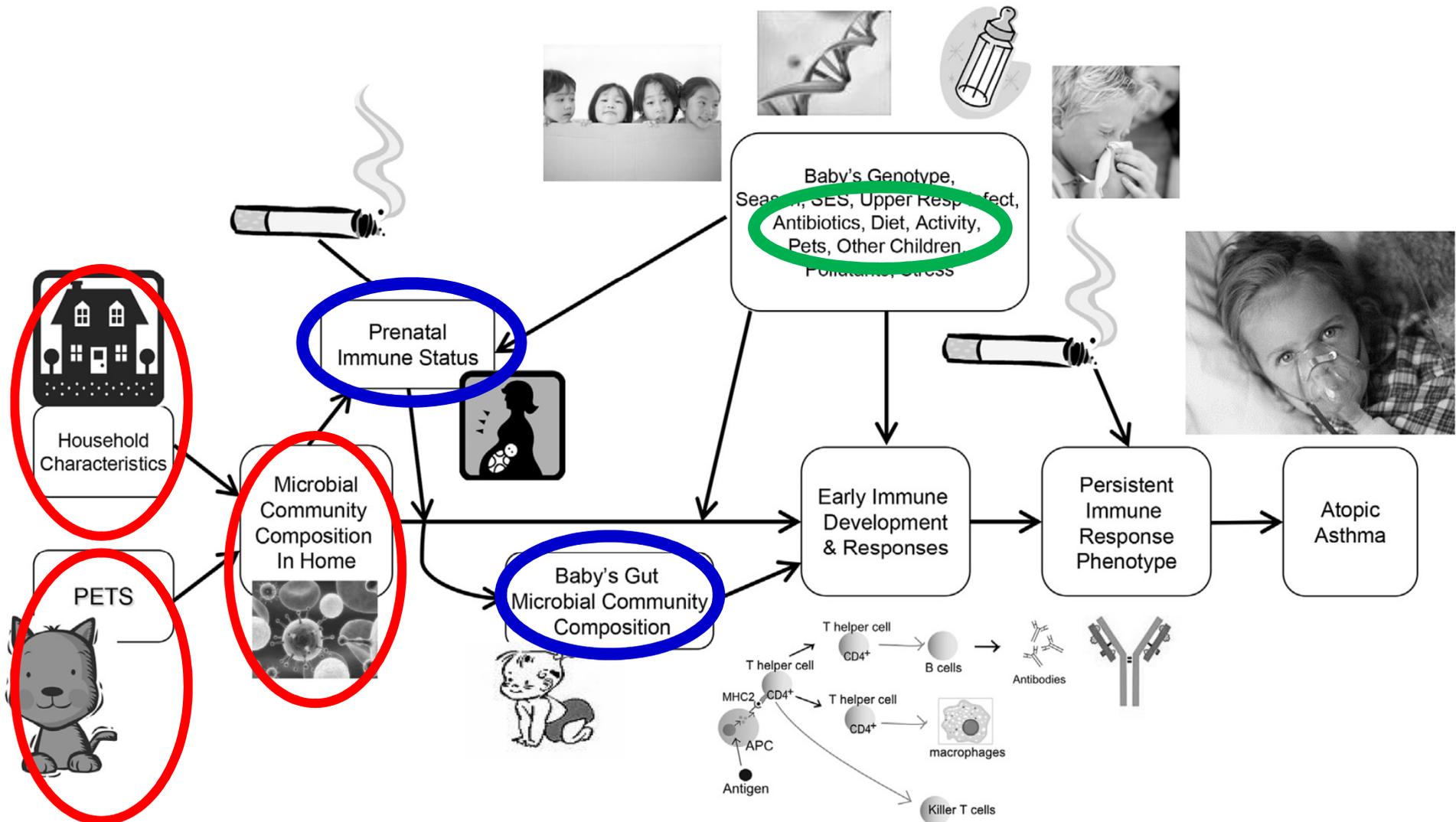
➤ Modèles précliniques *Russell et al, 2012*



Une exposition précoce à des antibiotiques augmente la susceptibilité à l'asthme

Allergies et microbiome

Une maladie complexe et multi factoriel

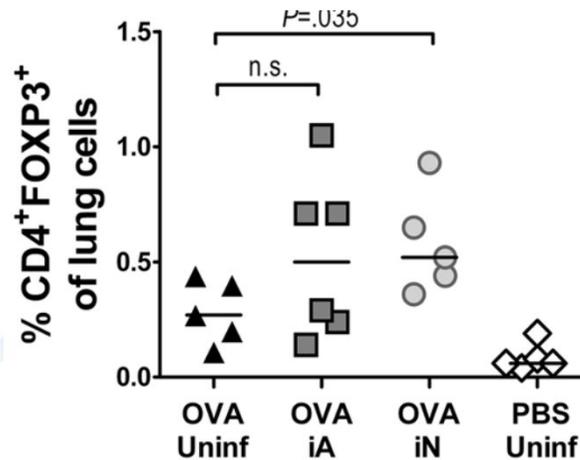
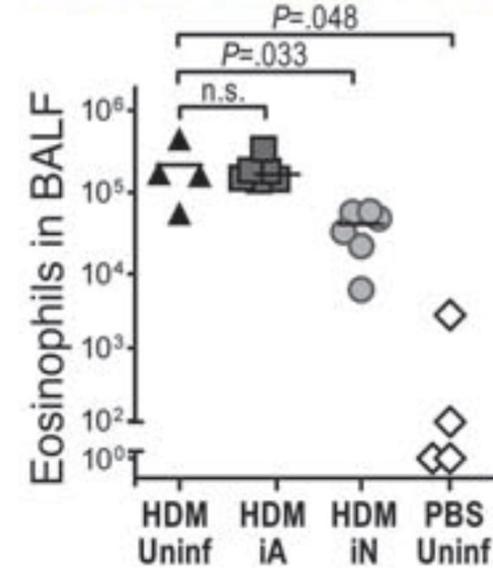
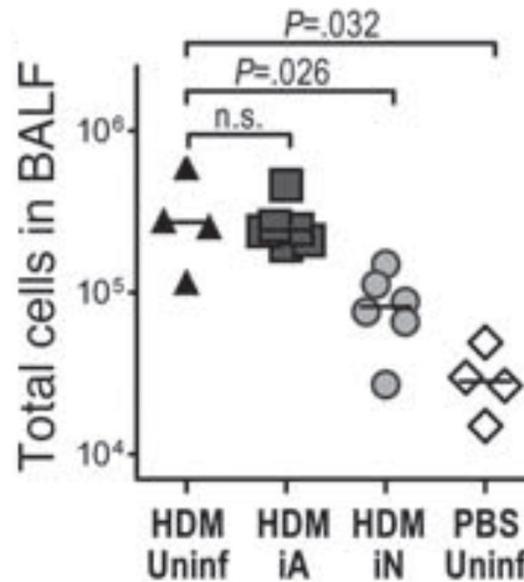
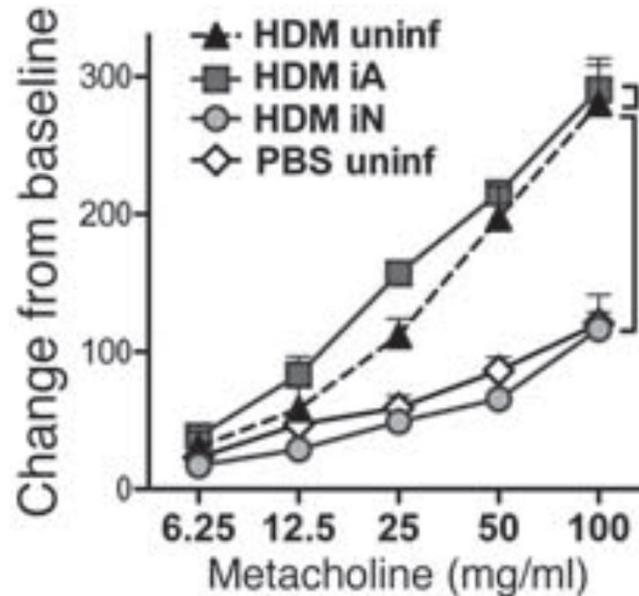


Rôle de la période

➤ Modèles précliniques

➤ Asthme et bactéries commensales

Arnold et al, 2008

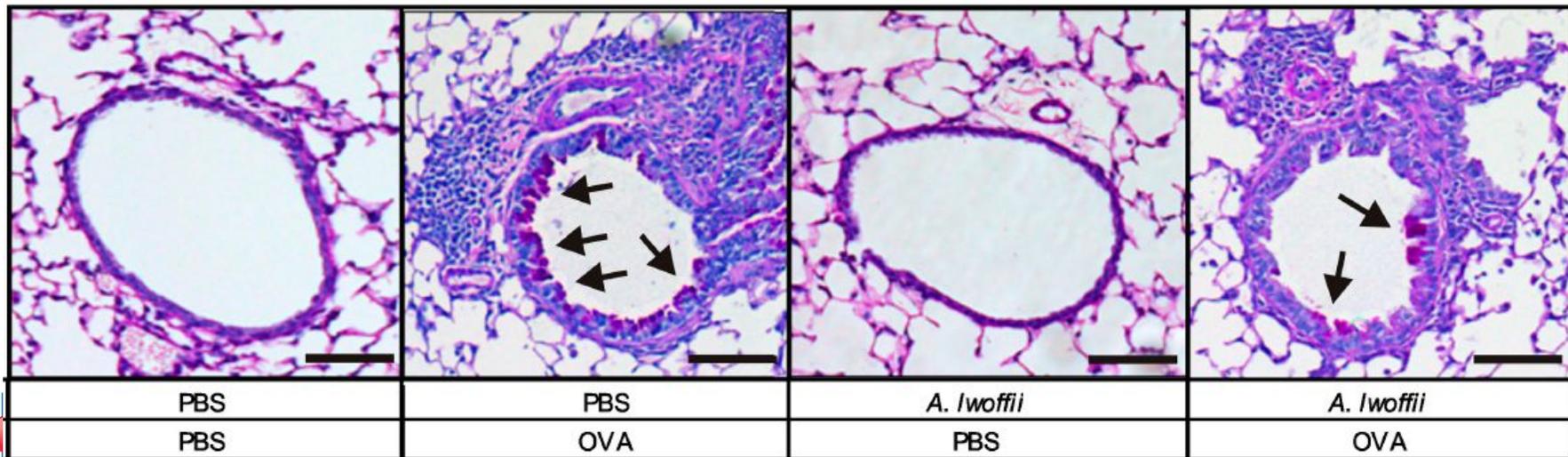
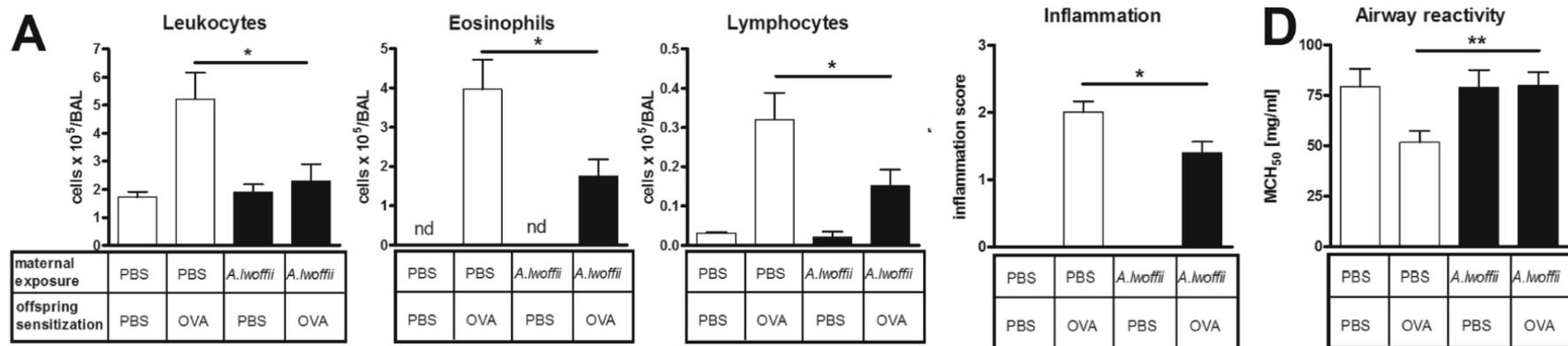


Effet bénéfique de H. Pylori
Importance de la période

Rôle de la période

➤ Modèles précliniques

➤ Asthme et flore intestinale *Conrad et al, 2009*

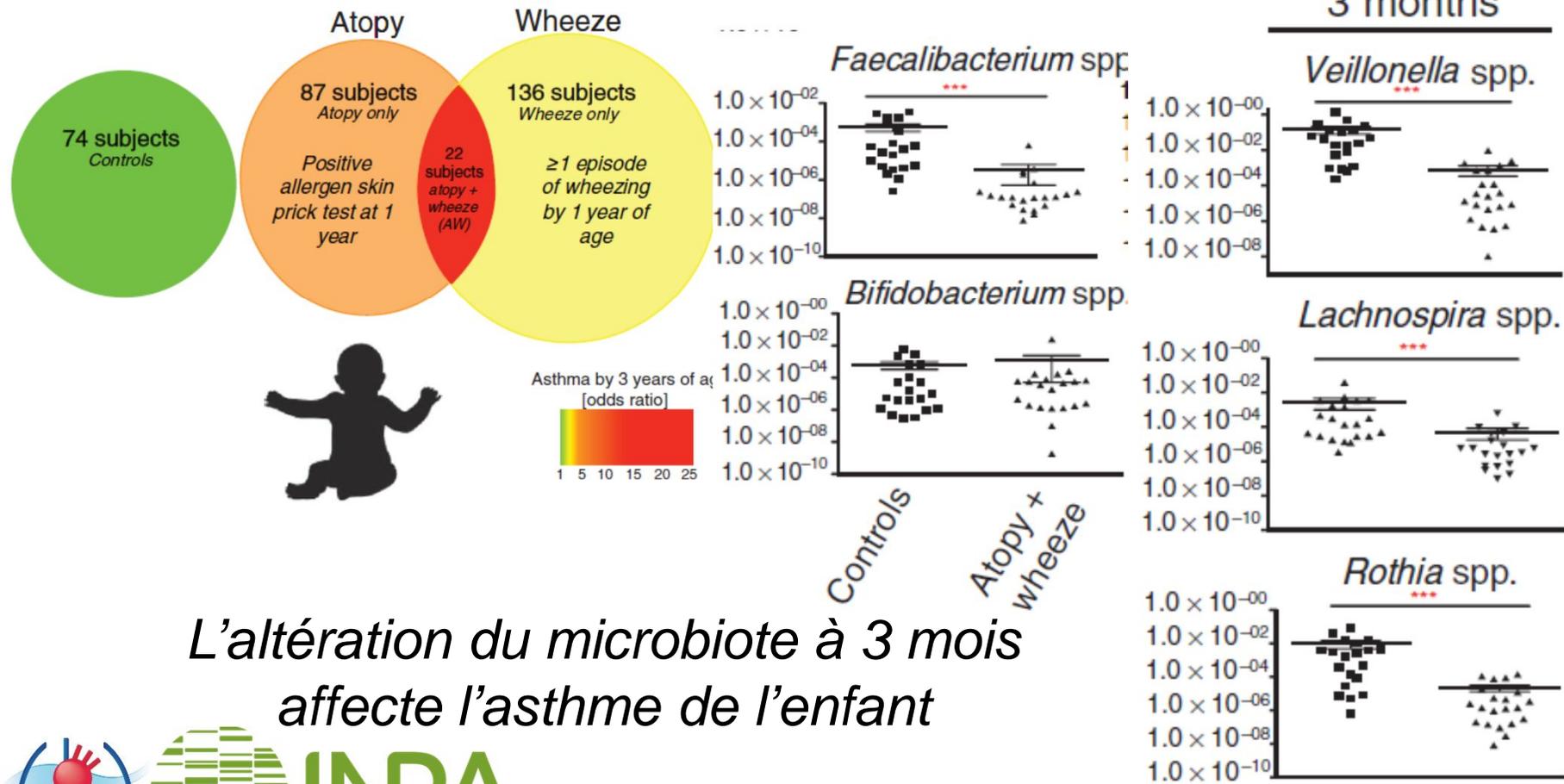


Microbiote intestinale

➤ Etudes cliniques

➤ Asthme et microbiote

Arrieta et al, 2015 - Stiemsma et al, 2016



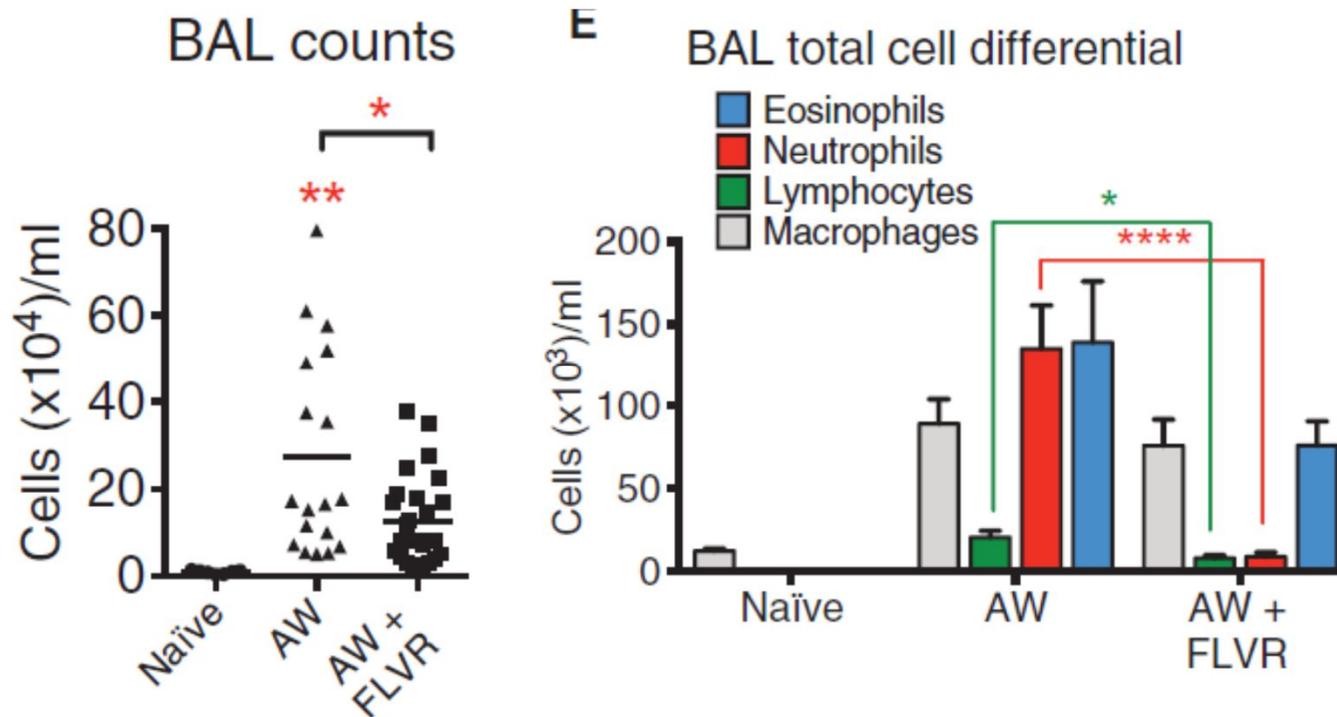
L'altération du microbiote à 3 mois affecte l'asthme de l'enfant

Microbiote intestinale

➤ Etudes cliniques

➤ Asthme et microbiote

Arrieta et al, 2015 - Stiemsma et al, 2016



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

Rôle de ce consortium dans la pathogénèse.

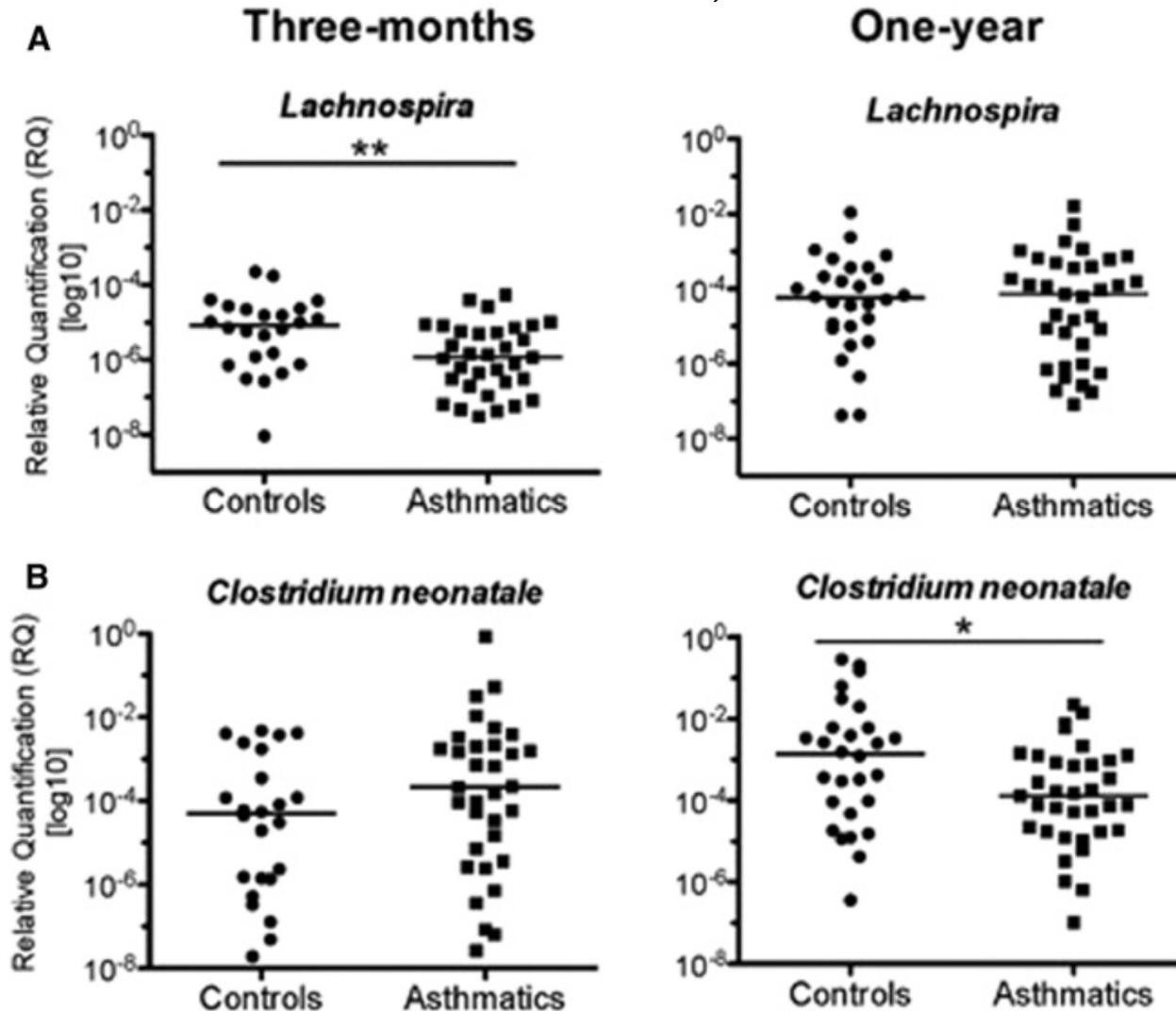
Utiliser le microbiote

- Rôle prépondérant largement démontré.
- Comment le microbiome influence la réponse immune?
 - Au niveau pulmonaire et intestinale en lien avec l'asthme
- **Développement d'approche clinique (diagnostique, préventif, thérapeutique) basée sur le microbiome dans l'allergie.**

Utiliser le microbiote

➤ Etudes cliniques

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

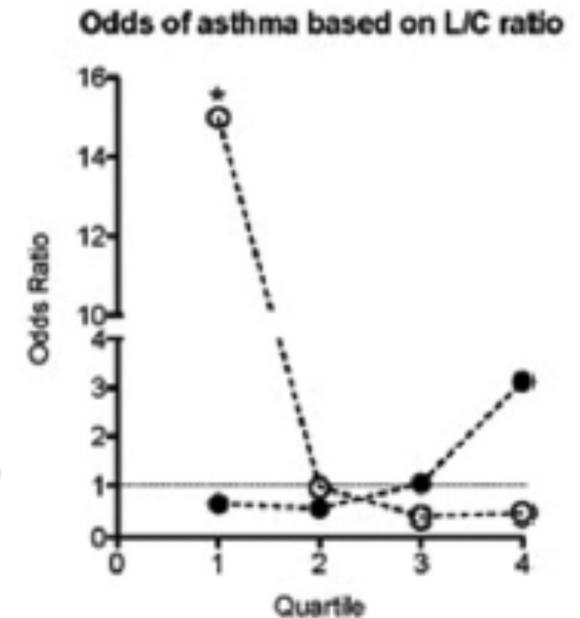
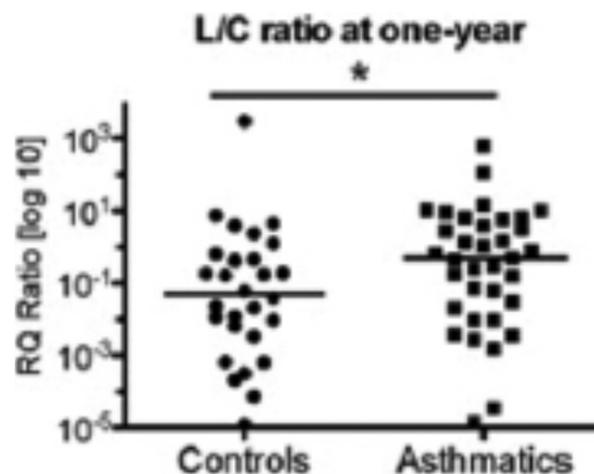
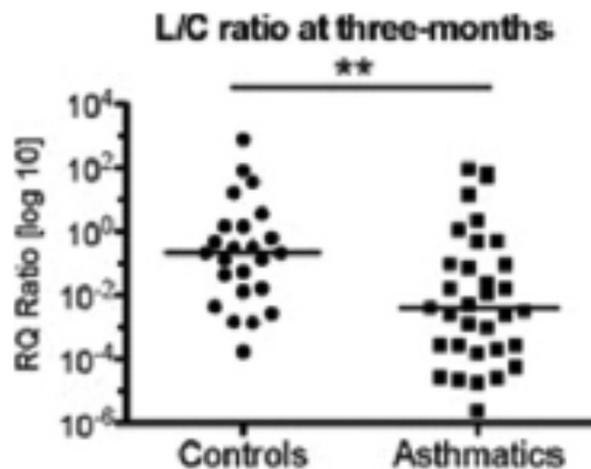


Utiliser le microbiote

➤ Etudes cliniques

➤ Asthme et microbiote

Arrieta et al, 2015 and Stiemsma et al, 2016



Le microbiote de l'enfant est prédictif de la survenue de l'asthme

Utiliser le microbiote

- Développement d'approche **thérapeutique** (pré/pro/sym) basée sur le microbiome.

Utiliser le microbiote

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

Slavin et al, 2013



Exemple des fibres

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



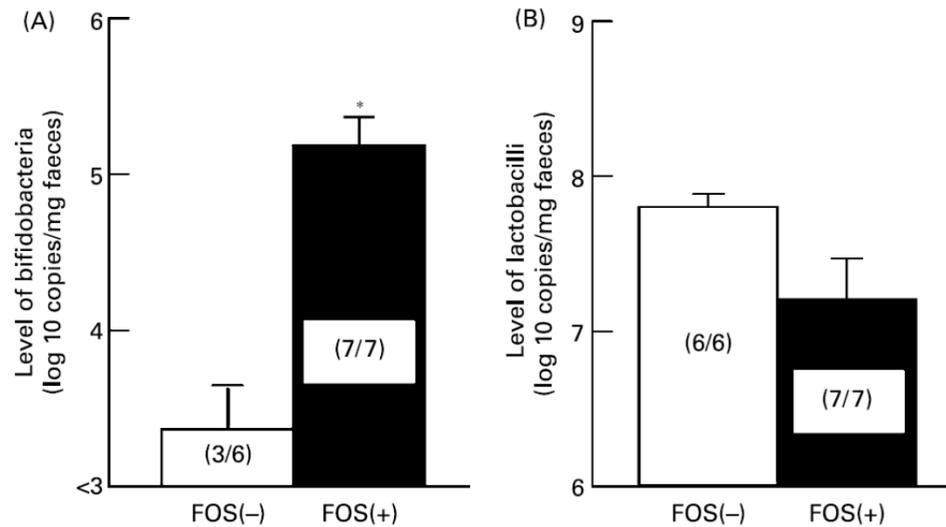
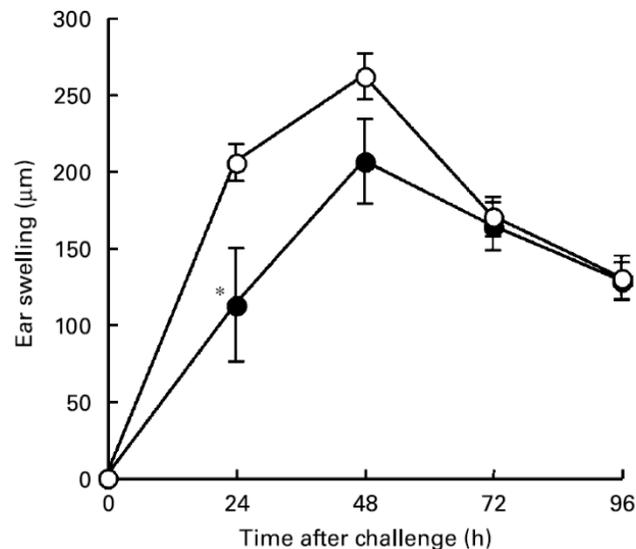
Stimulation de la croissance bactérienne, le métabolisme des lipides, immunité intestinale, résistance aux infections.

Exemple des fibres

➤ Modèles précliniques

➤ Allergie cutanée (CHS 2,4DNB)

Watanabe et al, 2008

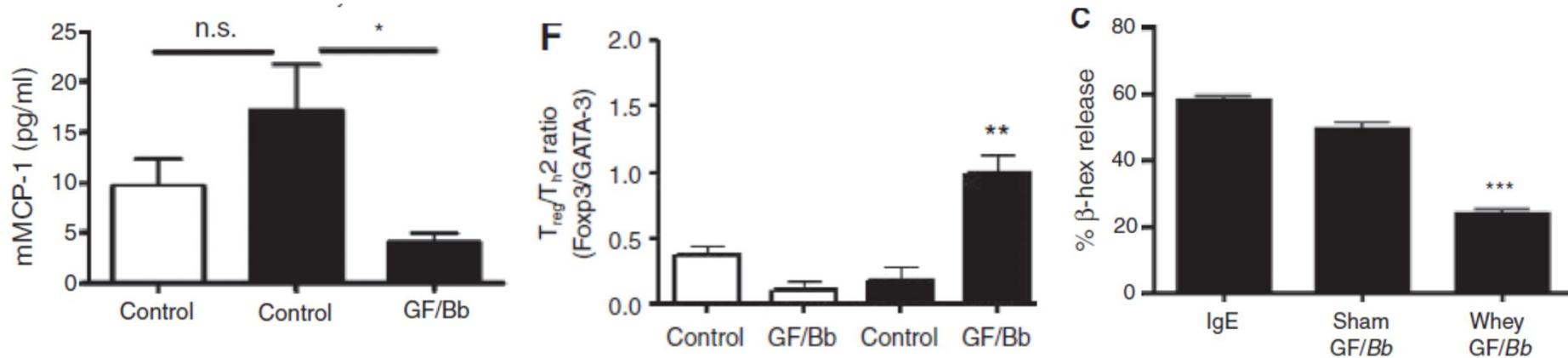


fibre prébiotique (FOS) diminue l'inflammation cutanée via modulation du microbiote (augmentation des bifidobactéries)

Exemple des fibres

➤ Modèles précliniques

➤ Allergie alimentaire (CMA) *DeKivit et al, 2012*

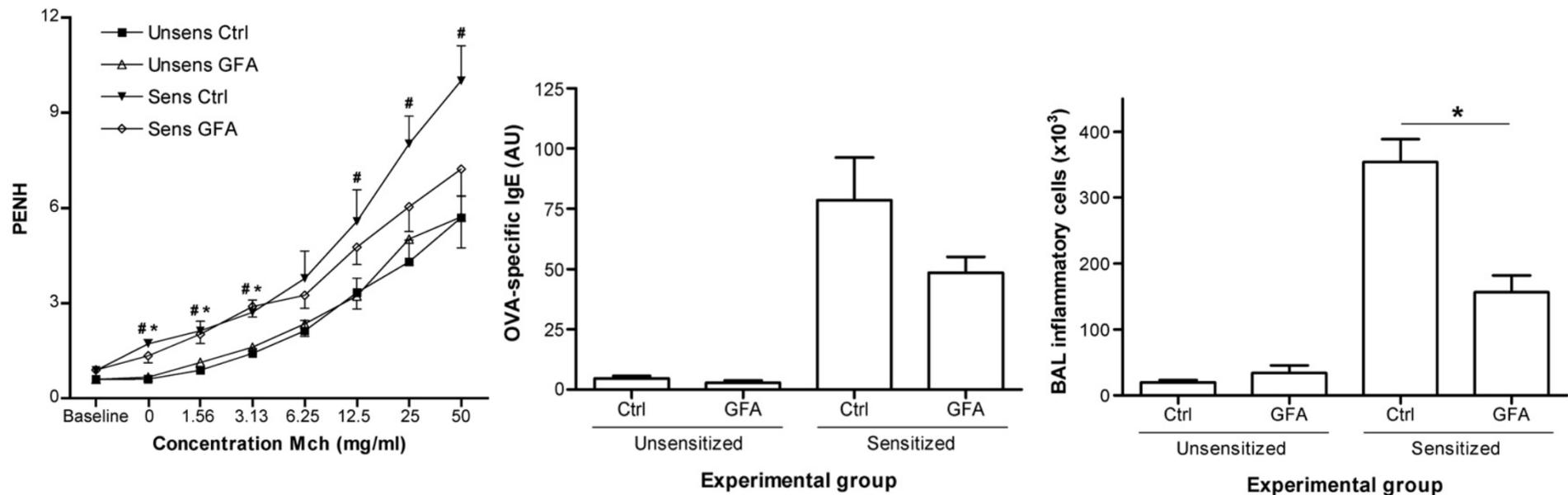


fibre prébiotique (FOS/GOS) associée à bifidobacterium diminue les symptômes allergiques via l'inhibition de la dégranulation des mastocytes et la modulation de la balance Treg/Th2.

Exemple des fibres

➤ Modèles précliniques

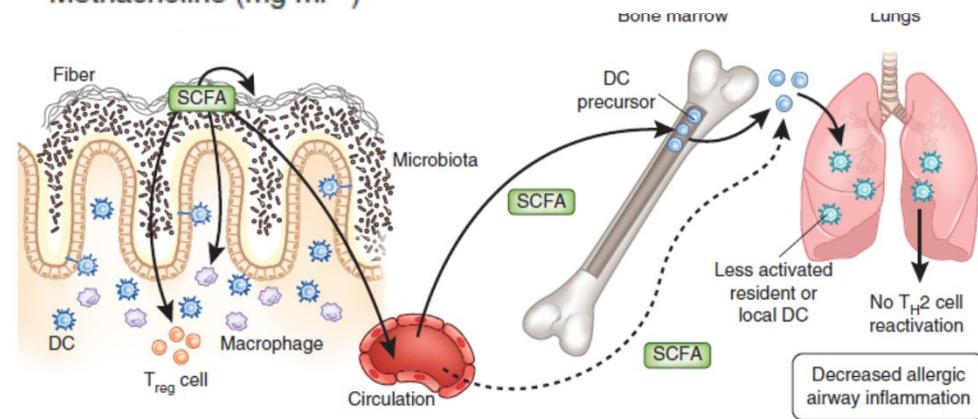
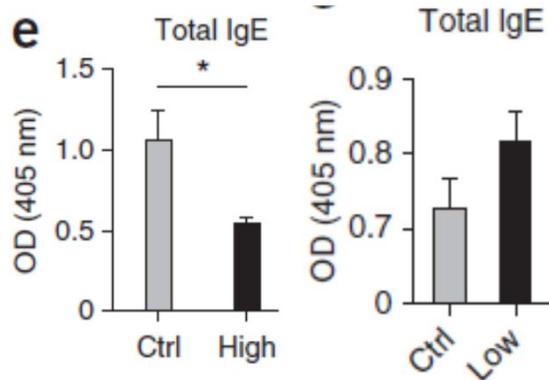
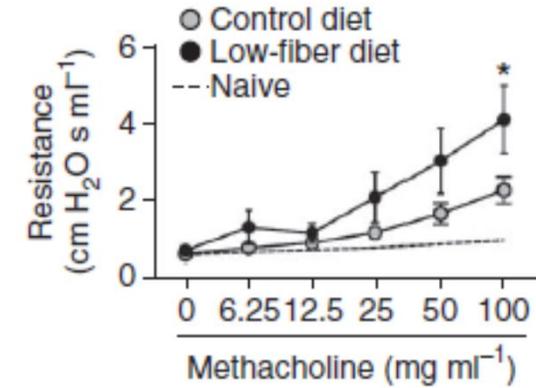
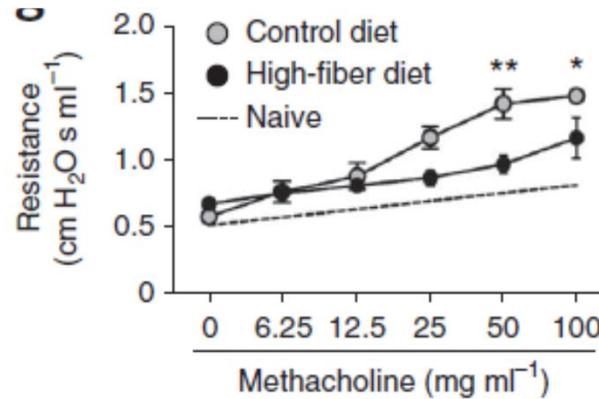
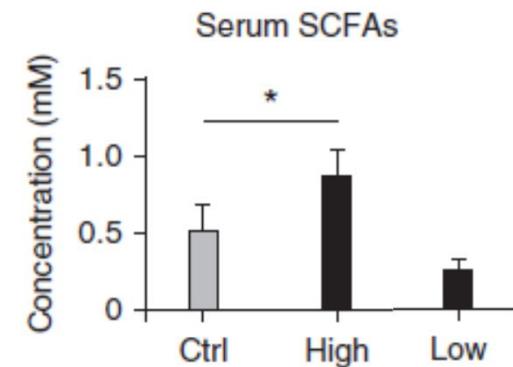
➤ Allergie respiratoire (OVA) Vos et al, 2007



Souris Balbc supplémentées en GOS/FOS/pAOS (9/1) : diminution de l'hyper réactivité bronchique, des IgE spécifiques et de l'inflammation pulmonaire.

Microbiome intestinale et fibres

➤ Modèles précliniques *Trompette et al, 2015*

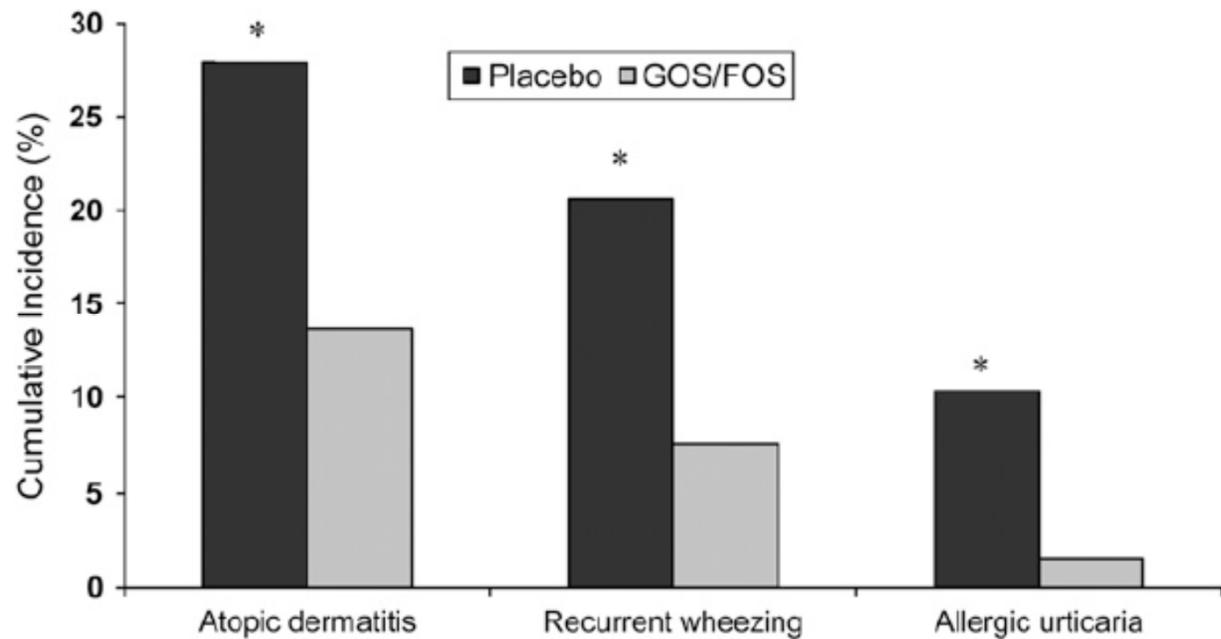
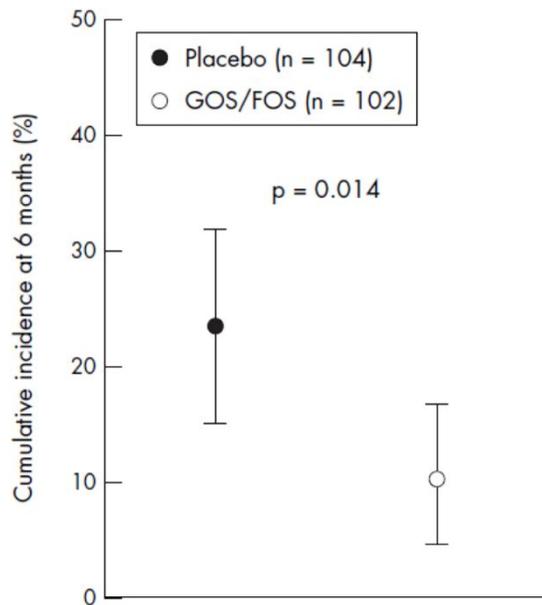


Modulation de l'allergie et des AGCC via le récepteur GPR43 augmentant les précurseurs de cellule dendritique inhibant la réactivation Th2 au niveau tissulaire

Exemple des fibres

➤ Etudes chez l'homme

Effet préventif dans l'asthme et l'éczéma (*Moro et al 2006 and Ziegler 2008*) avec GOS/FOS ratio 9:1 chez les enfants.



Exemple des fibres

➤ Etudes chez l'homme

- **Chez l'adulte: Pas de résultats concluants**
- **méta-analyses chez l'enfant** (Update de Cochrane database) *Osborn et al, 2013*
- *(Moro 2006; Ziegler 2007; Gruber 2010; Westerbeek 2010)*

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

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

2 études : Pas de différences pour l'urticaire



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

Intérêt de la période périnatale

Exemple des fibres

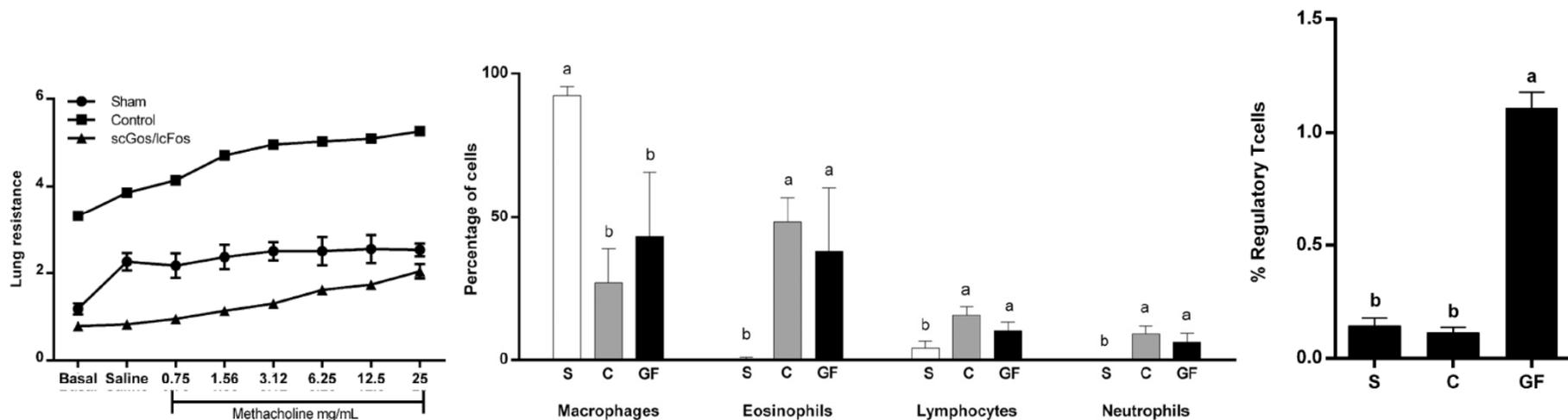
➤ Modèles précliniques

➤ Allergie respiratoire

Hogenkamp et al, 2015

Régime enrichi en FOS/GOS pendant la gestation

Modèle d'allergie OVA des souris



Un régime enrichi en fibre prébiotique (FOS/GOS) pendant la gestation diminue l'hyper réactivité bronchique chez la descendance par l'induction de cellules T régulatrice au niveau systémique

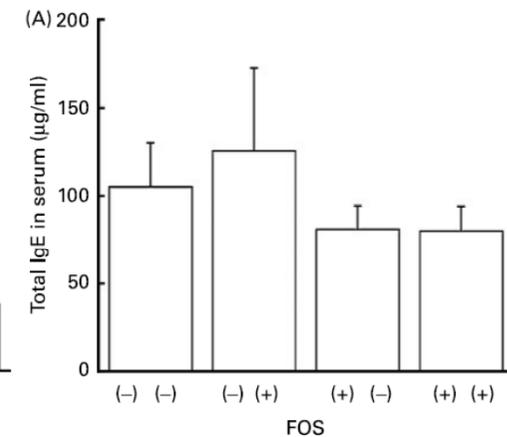
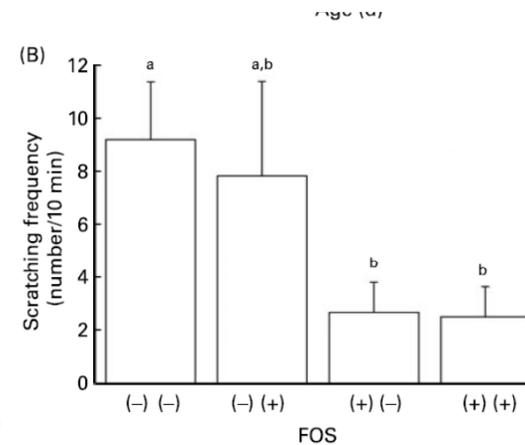
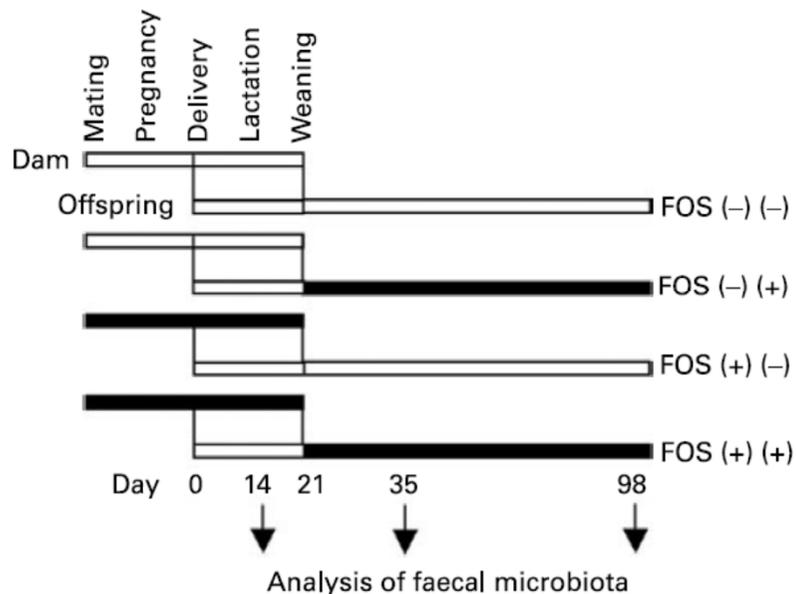
Exemple des fibres

➤ Modèles précliniques

➤ Allergie cutanée

Fujiwara et al, 2010

Régime enrichi en FOS pendant la gestation et lactation



Un régime enrichi en fibres prébiotiques (FOS) pendant la gestation diminue les symptômes d'allergie cutanée et les IgE de façon modérée chez la descendance indépendamment de la continuité du régime

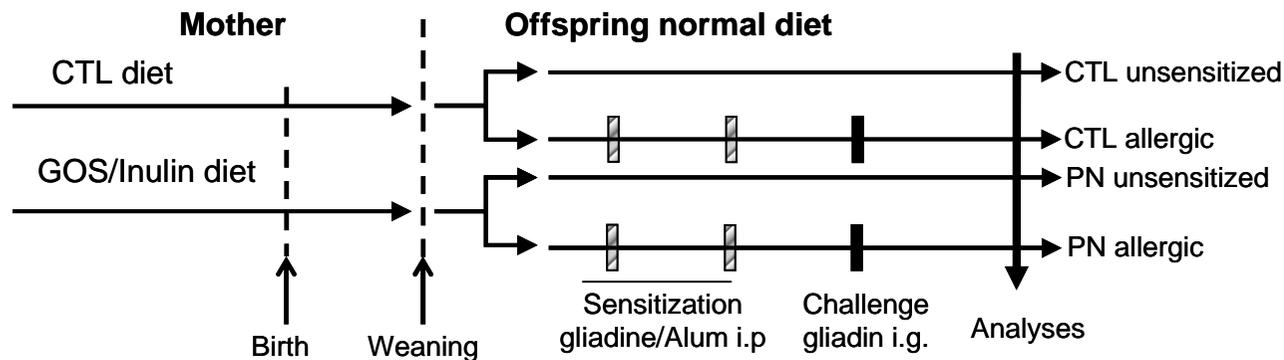
Exemple des fibres

➤ Modèles précliniques

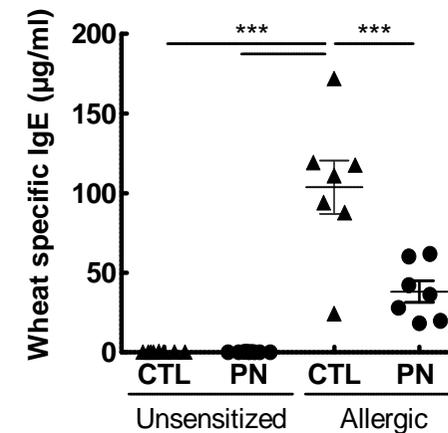
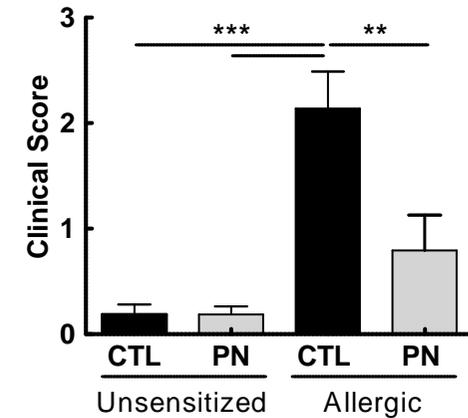
➤ Allergie alimentaire (blé)

bouchaud and Castan et al, 2015

Régime enrichi en GOS/Inulin pendant la gestation et lactation



Un régime enrichi en fibre prébiotique (GOS/Inulin) pendant la gestation et l'allaitement diminue les symptômes d'allergie alimentaire et les IgE spécifiques chez la descendance

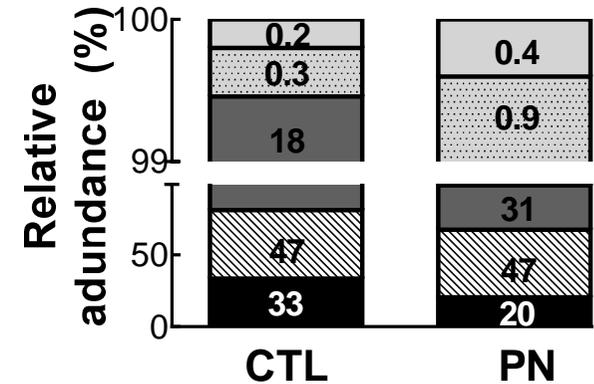
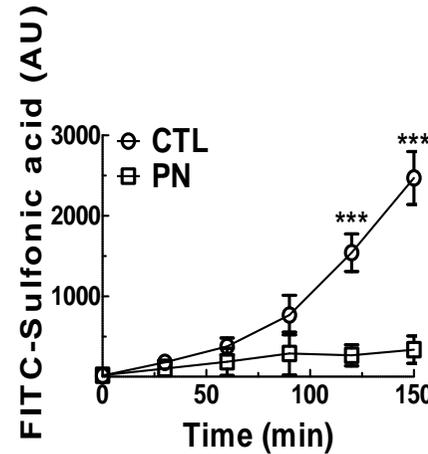
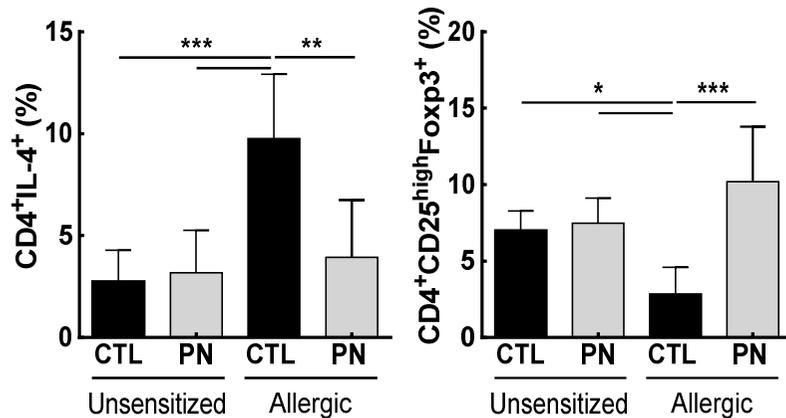


Exemple des fibres

➤ Modèles précliniques

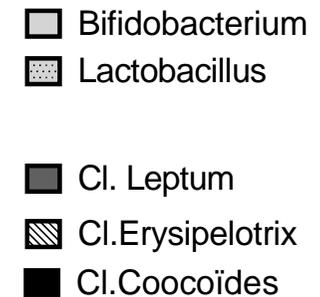
➤ Allergie alimentaire

bouchaud and Castan et al, 2015



Un régime enrichi en fibre prébiotique (GOS/Inulin) pendant la gestation et l'allaitement :

- Diminue la réaction de type Th2 et augmente les Treg
- Protège contre l'augmentation de la perméabilité intestinale
- Module la diversité du microbiote



Exemple des fibres

➤ Etudes chez la femme enceinte

➤ Régime enrichi en FOS augmente l'IL-27 dans le lait maternel
(Kubota et al, 2014)

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



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



PREGRALL

(PREbiotiques pendant la Grosseesse pour prévenir des ALLergies)



Conclusion

- Microbiomes (intestin, poumons, peau?) joue un rôle dans le développement des allergies
- Mécanismes pas élucidés : métabolites, souches, diet, exposome.
- Impact dans l'allergie (diagnostic, thérapeutique, médecine personnalisé)

Recherche futures

- Relation : évolution de l'allergie (atopie)
- Méthodes de culture/analyse : Isolation et culture de bactérie pulmonaire (anaérobie) → Effect souche spécifique
- Effet lié à l'exposition ou la colonisation/métabolites?

