

14<sup>e</sup>

# Congrès Francophone d'Allergologie

Paris  
Palais des Congrès Porte Maillot

16 au 19 avril 2019

Allergie

& Microbes

**Session Intervention thérapeutique,  
microbiote et allergie  
17 Avril 2019 9h – 10h30**

SFA - ANAFORCAL

14<sup>e</sup>

Congrès Francophone  
d'Allergologie

Paris  
Palais des Congrès Porte Maillot

16 au 19 avril 2019

# Immunothérapie allergénique (ITA) et pré, probiotiques.

Marie Bodinier, Chercheur CRCN

Centre INRA Angers-Nantes, UR1268 BIA équipe Allergie

[marie.bodinier@inra.fr](mailto:marie.bodinier@inra.fr)





# Immunothérapie allergénique (ITA) et pré, probiotiques - M Bodinier

- Intérêts financiers : **néant**
- Liens durables ou permanents : **néant**
- Interventions ponctuelles : **néant**
- Intérêts indirects : **néant**

# Allergies - Prévalence

- **Réel problème de santé publique:** 4ème pathologie mondiale selon l'OMS.
- **30-40% de la population mondiale** (Prescott, 2011).
- **3 types d'allergies:**

- ❖ **DA** : prévalence mondiale : 1 à 20% (DaVeiga, 2012).



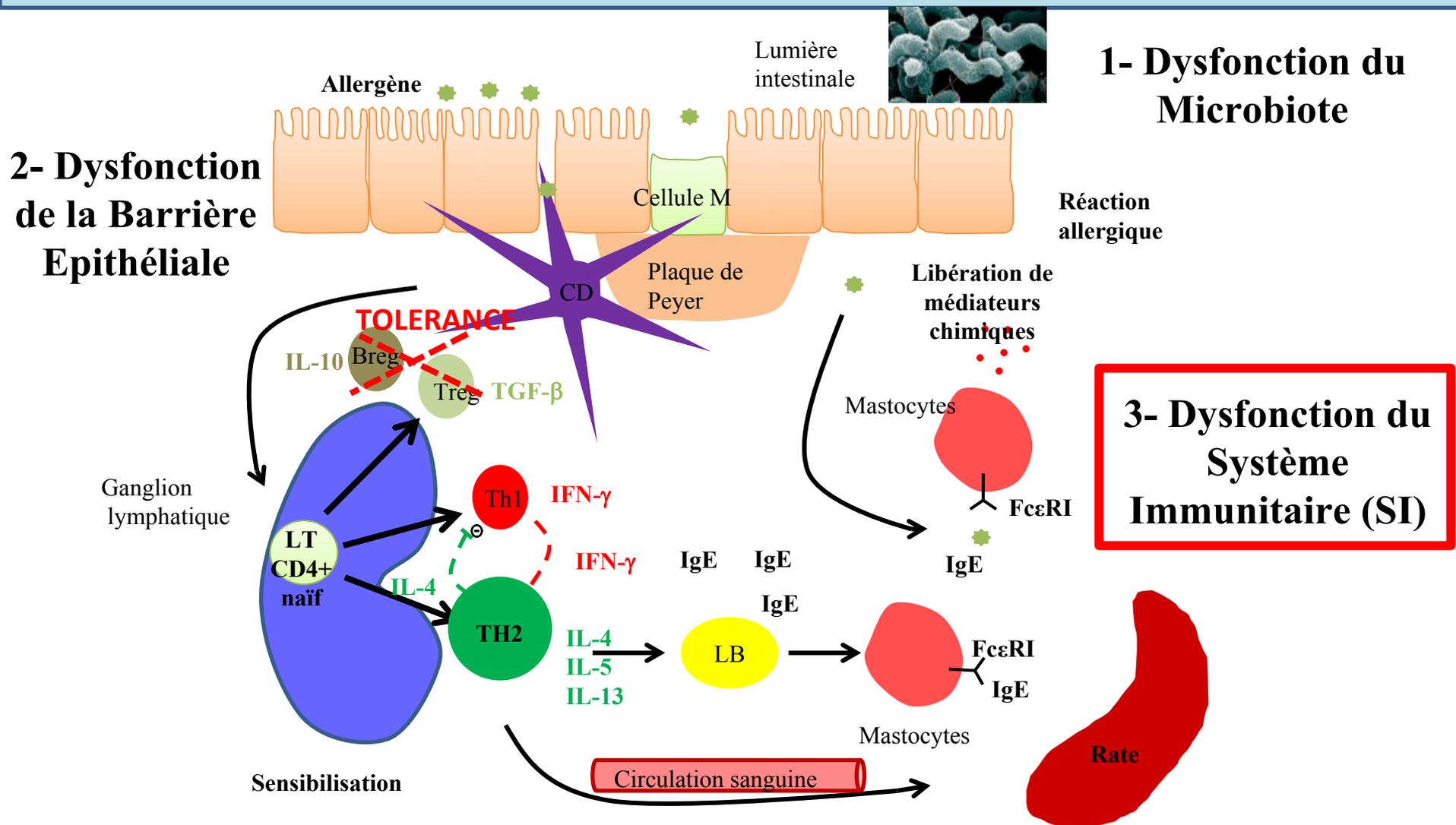
- ❖ **AR** : la plus fréquente dans les pays occidentaux (Bjorksten, 2008) : 20 à 30% de la population européenne.



- ❖ **AA**: prevalence en Europe: 5,9%, enfants : 4.7%; adultes : 3.2% (Nwaru, 2013; Moneret-Vautrin, 2008).



# Allergie - Mécanismes



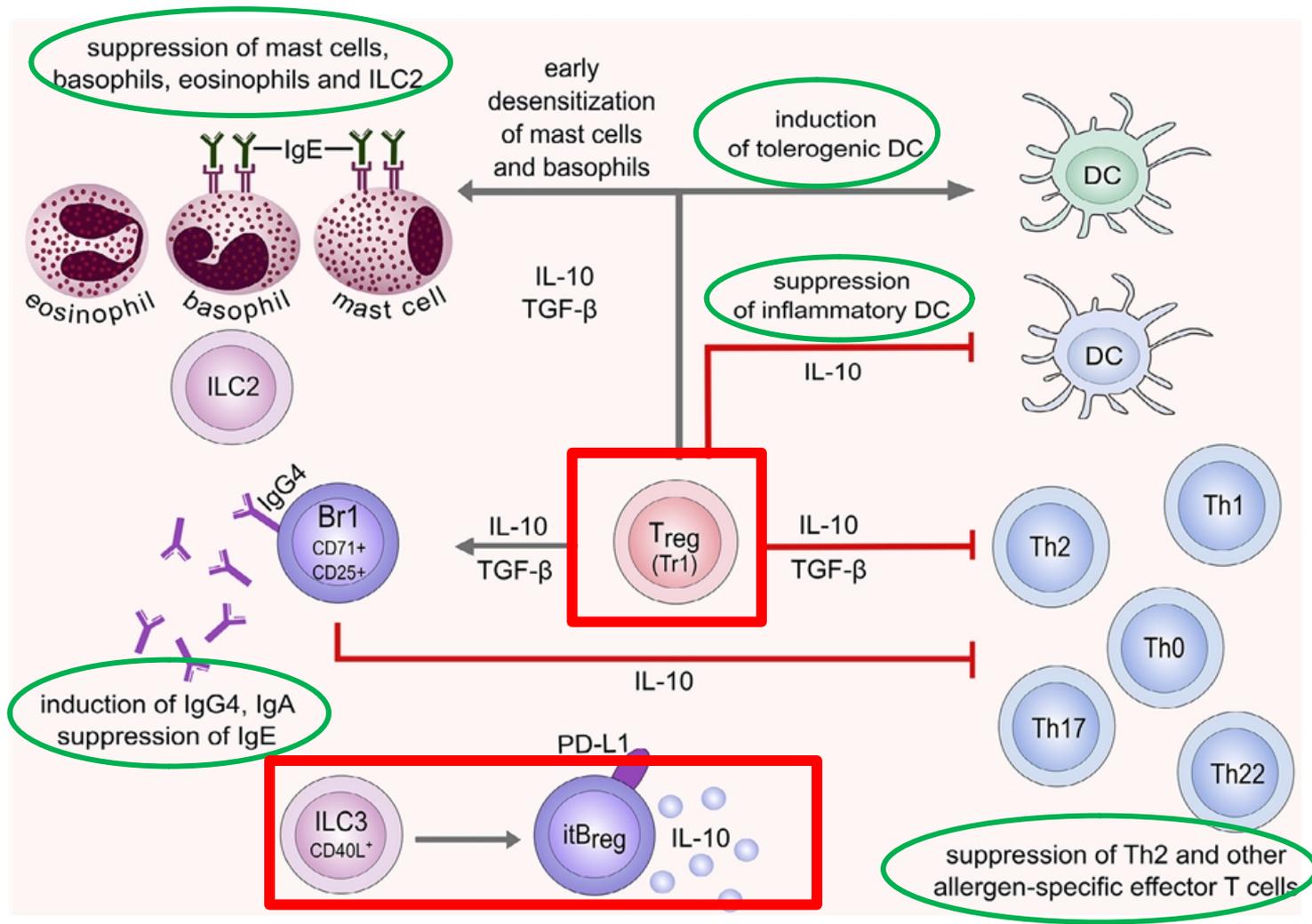
➤ pas de traitement définitif efficace

➔ **Stratégies thérapeutiques immunomodulatrices: ITA**

# Immunothérapie (ITA)

- Administrer à un sujet allergique des quantités croissantes d'extrait d'allergène afin d'améliorer les symptômes allergiques lors d'une exposition ultérieure à l'allergène (Rajakulendran, 2018).
- Le sous cutanée est la voie d'administration par excellence mais de nouvelles voies sont explorées : orale, sublinguale, épicutanée, intradermique et nasale.
- Traitement induisant une tolérance immunitaire efficace pour réduire les symptômes de la rhinite allergique, de l'asthme, de l'allergie au venin et de l'allergie alimentaire.

# Mécanismes - ITA



# ITA – Risque et Solution

➤ Taux élevé de réactions indésirables :

Ex: IT sous cutanée à un aéroallergène: 75,6 % des patients ont des effets indésirables locaux (Tophof, 2017).

OIT au blé: 94% des patients développent des réactions adverses (Kulmala, 2018).

➤ Depuis une dizaine d'année: intérêt croissant pour développer et modifier l'ITA afin de renforcer son efficacité tout en maintenant ou en améliorant son innocuité.

➤ Intérêt pour les adjuvants: 2 objectifs

- Induire une réponse Th1 robuste T et/ou supprimer la réponse Th2.
- amplifier la réponse immunitaire primaire de l'ITA, permettant ainsi l'utilisation de plus faibles doses d'allergène pour obtenir un effet thérapeutique.

# ITA – nouvelles stratégies

Novel strategies	Mode of action	Results and recommendations
Allergoids	Extracts which have been modified chemically by substances such as glutaraldehyde or formaldehyde.	Extract dependent with one study showing clinical efficacy [13], but mostly demonstrate both reduced allergenicity and immunogenicity [14, 15, 17].
Immunostimulatory sequences	Induce strong Th1 response.	Small scale clinical studies show improved rhinitis symptom scores [23, 24]. <i>In vitro</i> studies using food sequences also show suppression of allergen-specific IgE levels [25, 26].
Epitope modification	Modification of IgE-binding epitopes to reduce allergenicity.	Positive studies <i>in vivo</i> and mouse models studies [39-41].
Peptide-based immunotherapy	Use of short sequence tolerogenic epitopes which prevent cross-linking of IgE and hence reduce allergenicity.	Protein oligomerization [55-57] and hybrid molecules [59, 63] increase immunogenicity.
Monoclonal antibodies	(1) Anti-IL 4: Suppression of inhibition of FOXP3+ T regulatory cells. (2) Anti-IgE monoclonal antibody: Prevents binding of free IgE to high affinity FcεR1 IgE receptor.	(1) No additional benefit conferred when used together with SCIT [30]. (2) Improved efficacy with grass and pollen SCIT [32] and cow's milk and peanut OIT [41-43] with improved safety profile.
Carriers	Aluminium hydroxide that induce strong Th2 responses by stimulating antigen-presenting cells. Newer lipid based carriers improve stability and drug delivery, also act as immunomodulators.	Greater immunogenicity and reduced allergenicity in mouse models [21, 48, 49].
Probiotics	Tolerogenic effect via dendritic cell and T-cell responses.	Improved clinical efficacy in grass pollen SLIT [69]. Overall lack of studies.
Earlier timing of introduction	Early and controlled introduction of allergens at an optimally defined timing may induce long-term tolerance starting from an early age in predisposed individuals (87).	The optimal timing for introduction of IT is yet to be determined.
Alternative routes of IT	Administration of allergens via tissues which have a high density of antigen-presenting cells such as via the skin and lymphatics may improve efficacy.	Outcomes of efficacy using the intralymphatic route vary between studies. Some report improved efficacy requiring a shorter duration of treatment [88, 89] while others do not report therapeutic efficacy [90]. Some studies have reported increased adverse effects and recommend dose reductions [91, 92]. Treatment via the epicutaneous route has been shown to be effective but only with high doses of IT [94, 95].

Rajakulendra et al., Asia Pac Allergy, 2018

Quel est l'intérêt des probiotiques et des prébiotiques dans l'ITA ?

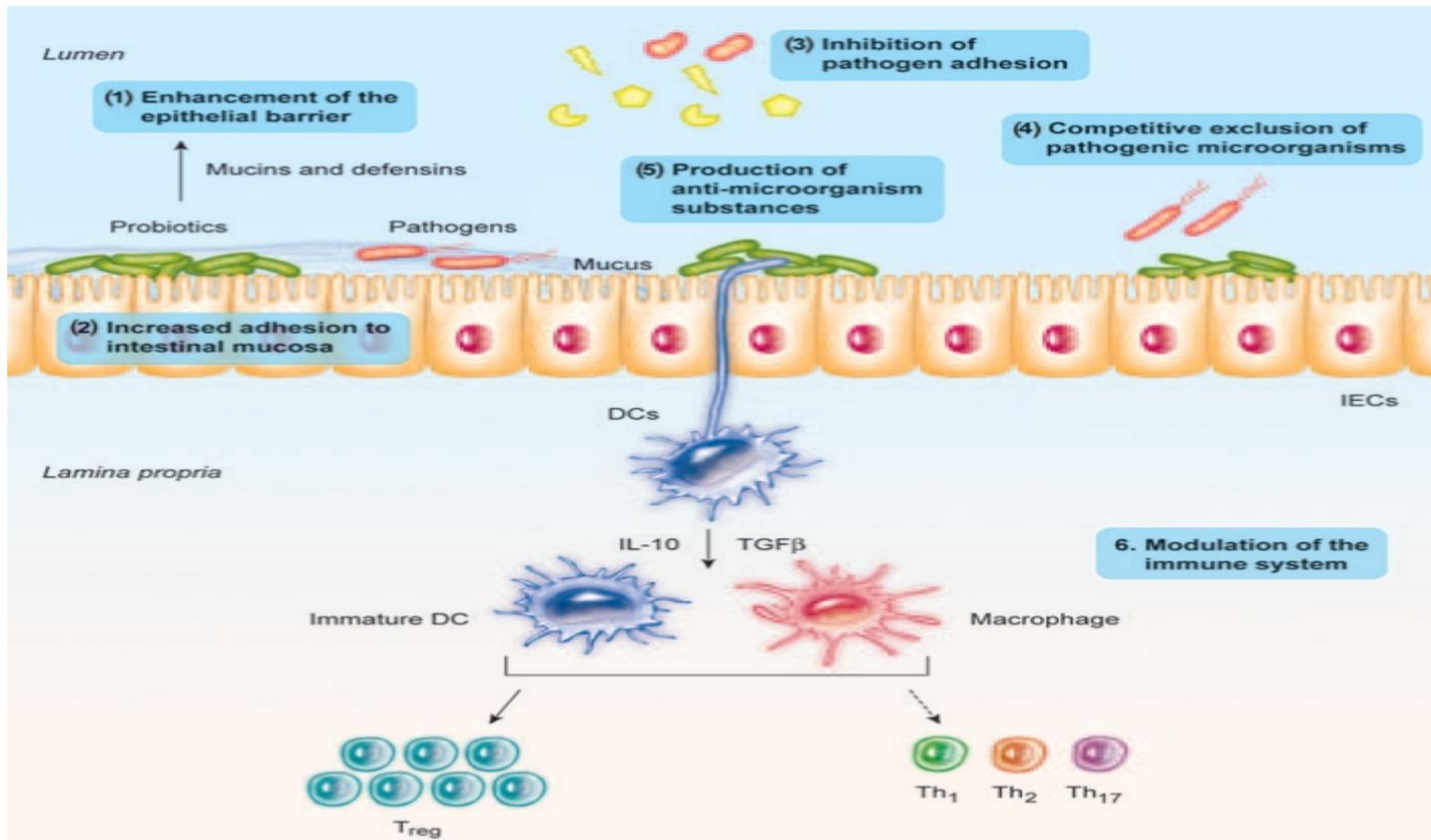
# ITA - Probiotiques

## Définition:

- microorganismes (bactéries, levures...) qui sont bénéfiques pour la santé de l'hôte

## Mécanismes d'action:

Bermudez-Brito et al., Ann Nutr Metab. 2012



# ITA - Probiotiques

## Probiotiques et allergie:

- DA: études cliniques et précliniques montrent un effet bénéfique pour prévenir

Table 1. Effect of probiotics in preclinical studies of AD in mice

References	Probiotics strain/s	Animal model used	Observations	Clinical/Histopa-thological scores
Lim et al. <sup>27</sup>	<i>Weissella cibaria</i> WIKIM29	DNCB induced AD in BALB/c mice	Reduced Th2 cytokines, generation of CD4 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> T cells and increased IL-10 levels in mLN	Improved
Choi et al. <sup>59</sup>	Heat killed <i>Lactobacillus brevis</i> NS1401	House dust mice induced AD in Nc/NgA mice	Reduced serum IgE, eosinophil & mast cell infiltration, allergen specific IgG1 and Th1/Th2 cytokines	Improved
Shin et al. <sup>60</sup>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CBT LA1, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CBT LRS, <i>Lactobacillus plantarum</i> CBT LP3, <i>Bifidobacterium bifidum</i> CBT BF3, <i>Bifidobacterium breve</i> CBT BR3, <i>Lactococcus lactis</i> CBT SL6, <i>Streptococcus thermophilus</i> CBT ST3	DNCB induced AD in Nc/NgA mice	Generation of CD4 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> T cells in mLN, low serum IgE, IL-4 and IL-5, high Th1 IFN- $\gamma$ , IL12p40	Improved
Kim et al. <sup>61</sup>	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> and <i>Bifidobacterium lactis</i>	DNCB induced AD in Nc/NgA mice	Low serum IgE, IL-4 and IL-5, high Th1 cytokines IFN- $\gamma$ , IL12p40	Improved
Weise et al. <sup>62</sup>	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Allergen induced AD in BALB/c mice	Increased IFN- $\gamma$ , IL-10, TGF- $\beta$ and proportion of CD4 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> T cells	Improved
Won et al. <sup>28</sup>	<i>L. plantarum</i> C.JLP133	House dust mice induced AD in Nc/NgA mice	Reduced cell infiltration and Th2 cytokines Activation of Tregs	Improved
Kwon et al. <sup>22</sup>	IRTS probiotic mixture: <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i>	HDM/DNCB induced AD in BALB/c mice	Generation of CD4 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> Tregs Migration of Tregs to the inflamed region Reduction of serum (total and allergen specific) IgE level, cellular infiltration and Th2 cytokines	Prophylactic & therapeutic effect Suppression of ongoing AD progression

Table 2. Effects of probiotics in clinical trials on patients with AD

References	Probiotics strain/s	Clinical patients	Observations	Clinical outcome (SCORAD index, clinical symptoms)
Navarro-López et al. <sup>23</sup>	<i>Bifidobacterium lactis</i> CECT 8145, <i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347, and <i>Lactobacillus casei</i> CECT 9104	Pediatric	Reduced use of topical corticosteroids	Improved
Wang et al. <sup>25</sup>	<i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> and mixture	Pediatric	Reduced IL-4, marginally increased TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$	Improved
Niccoli et al. <sup>63</sup>	<i>Lactobacillus salivarius</i> LS01	Pediatric	-	Improved
Yang et al. <sup>64</sup>	Mix: <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , and <i>B. lactis</i>	Pediatric	No change in cytokine profile	No change from placebo
Inoue et al. <sup>65</sup>	Heat killed <i>Lactobacillus acidophilus</i> strain L-92	Pediatric	Reduced eosinophil count, increased TGF- $\beta$	Improved
Wickens et al. <sup>25</sup>	<i>L. rhamnosus</i> HNO01	Pediatric	Reduced serum total IgE	Improved
Yeşilova et al. <sup>66</sup>	Mix: <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , and <i>L. salivarius</i>	Pediatric	Reduced IL-5, IL-6, IFN- $\gamma$ and total serum IgE	Improved
Iemoli et al. <sup>67</sup>	Mix <i>L. salivarius</i> LS01 and <i>Bifidobacterium breve</i> BR03	Adults	Reduced Th1/Th2 cytokines and Th17/Treg ratio	Improved
Han et al. <sup>28</sup>	<i>L. plantarum</i> C.JLP133	Pediatric	Reduced IL-4, IFN- $\gamma$ and total eosinophil count	Improved
Gore et al. <sup>68</sup>	<i>L. paracasei</i> CNCM I-2116 or <i>B. lactis</i> CNCM I-3446	Pediatric	-	No change from placebo
Drago et al. <sup>69</sup>	<i>L. salivarius</i> LS01	Adults	Reduced Th1 cytokines (IL-10, IFN- $\gamma$ ), Th1/Th2 cytokines ratio and serum IgE	Improved
Woo et al. <sup>26</sup>	<i>Lactobacillus sakei</i> KCTC 10755BP	Pediatric	Lower serum levels of CCL17 and CCL27	Improved

- Allergie alimentaire: effet thérapeutique et préventif reste controversé chez l'homme
- Asthme: aucun effet préventif et thérapeutique

Sharma et al., Allergy Asthma Immunol Res. 2018



Intérêt des probiotiques en ITA pour favoriser la tolérance

# ITA - Probiotiques

## ➤ 4 études précliniques :

- Ghasemi Z et al, Iran J Allergy Asthma Immunol. 2018
  - ✓ ITA sublinguale, Lactobacillus lactis exprimant **allergène recombinant** , AR
  
- Moussu H et al, Int Arch Allergy Immunol. 2012
  - ✓ ITA sublinguale, Bifidobacterium bifidum NCC 453, AR
  
- Cortes-Perez NG et al, Int Arch Allergy Immunol. 2009
  - ✓ ITA intranasal, Lactococcus lactis exprimant **allergène recombinant**, AA
  
- Charng YC et al, Vaccine. 2006
  - ✓ ITA orale, Bactérie lactique (LAB) exprimant **allergène recombinant**, AR

# ITA - Probiotiques

## Etudes précliniques

- 2/4 études convergent vers une amélioration de l'efficacité de l'ITA en présence de probiotique avec un bénéfice clinique

(Moussu H et al, Int Arch Allergy Immunol. 2012)

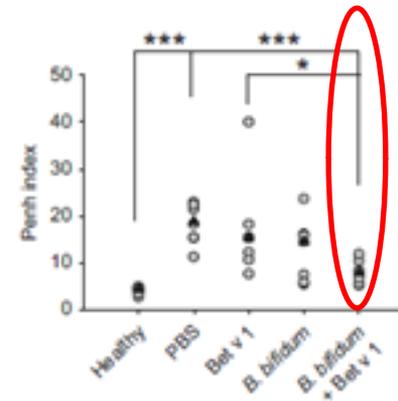
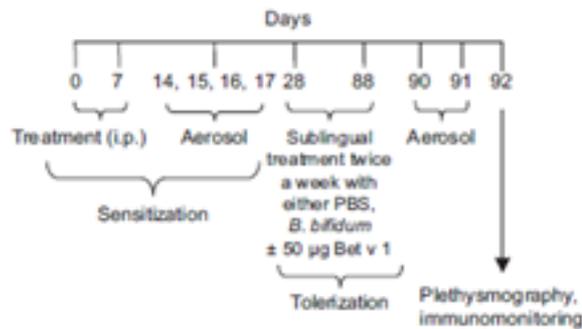
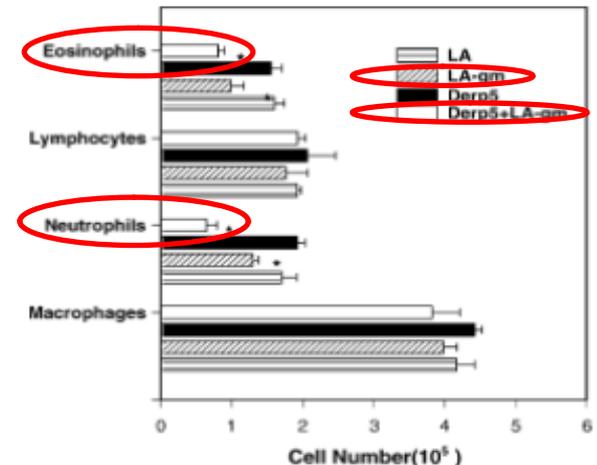
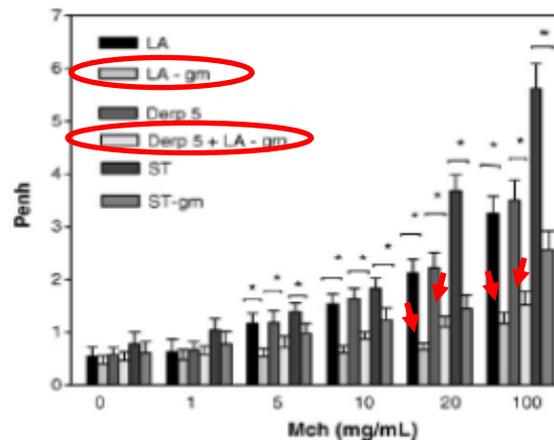


Table 1  
Characteristics of six experimental groups of test mice and procedures performed for each group

Group	Number	Mean body weight (gm)	Treatment, total of six doses
A	12	33.3 ± 3.5	<i>L. acidophilus</i> (LA) 10 <sup>9</sup> CFU
B	12	32.6 ± 2.2	<i>L. acidophilus</i> containing plasmid pSDDerp5 (LA-gm), 10 <sup>9</sup> CFU
C	12	31.9 ± 1.5	Recombinant Der p 5 (0.1 mg)
D	12	31.5 ± 1.4	Recombinant Der p 5 (0.1 mg) and LA-gm 10 <sup>9</sup> CFU
E	12	32.2 ± 2.7	<i>S. thermophilus</i> (ST) 10 <sup>9</sup> CFU
F	12	33.4 ± 1.3	ST containing plasmid pSDDerp5 (ST-gm) 10 <sup>9</sup> CFU

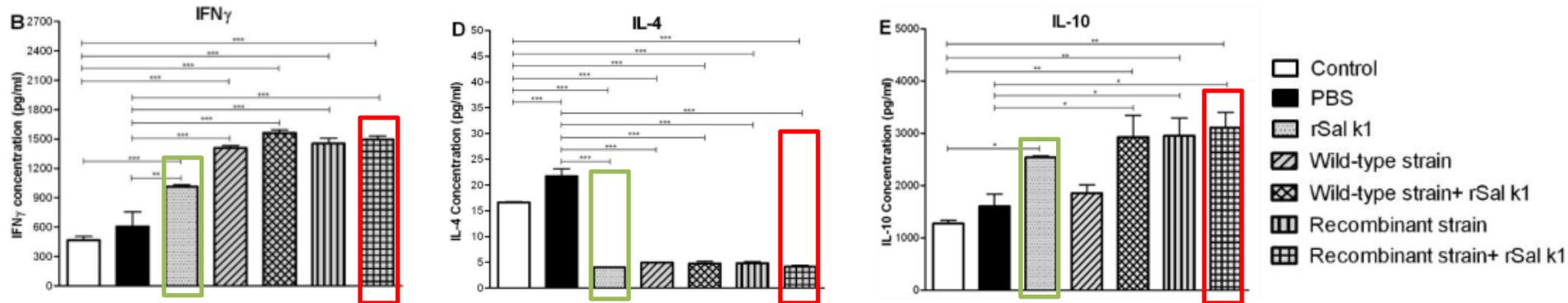


(Charng YC et al, Vaccine. 2006 ; Sensibilisation IP à derp5 puis 6 expositions orales au probiotique recombinant puis challenge intranasal)

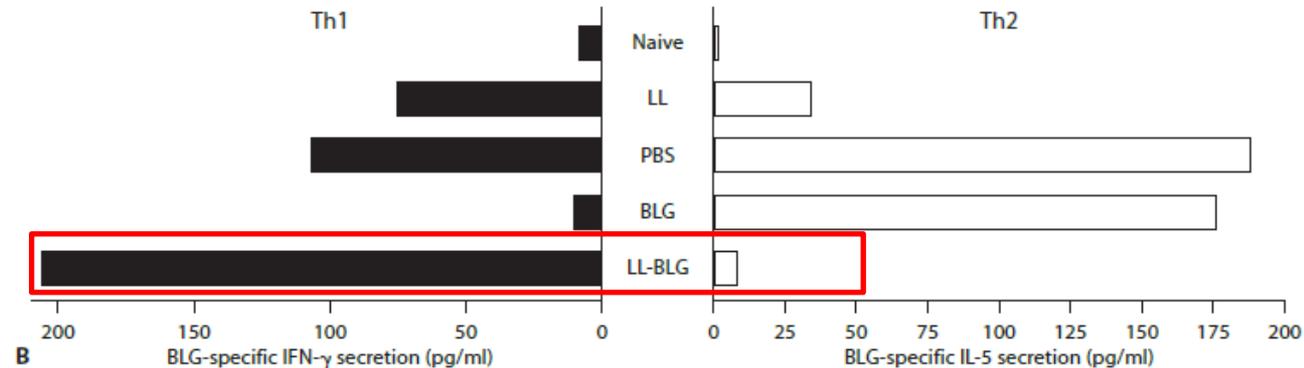
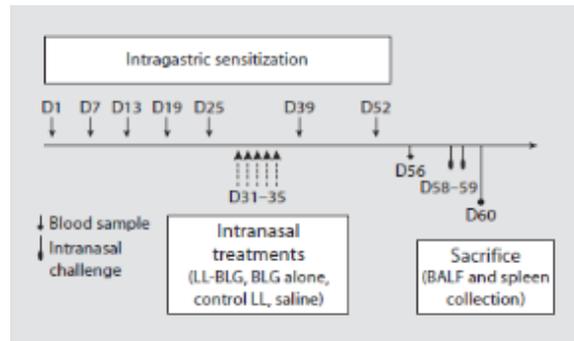
# ITA - Probiotiques

## Etudes précliniques

- 4/4 études : amélioration de l'efficacité de l'ITA avec le probiotique avec une plus forte capacité à réorienter la réponse Th2 vers des profils cellulaires Th1 et T régulateurs



(Ghasemi Z et al, Iran J Allergy Asthma Immunol. 2018: 4 IP rSal K1, challenge intranasal , SLIT, cytokines des splénocytes)



(Cortes-Perez NG et al, Int Arch Allergy Immunol. 2009, cytokines des splénocytes)

# ITA - Probiotiques

## Conclusion sur les études précliniques

- La plupart des études ont utilisé un probiotique exprimant l'allergène
- Effet clinique mitigé
- Effet immunomodulateur non contestable

# ITA - Probiotiques

## ➤ 4 études cliniques :

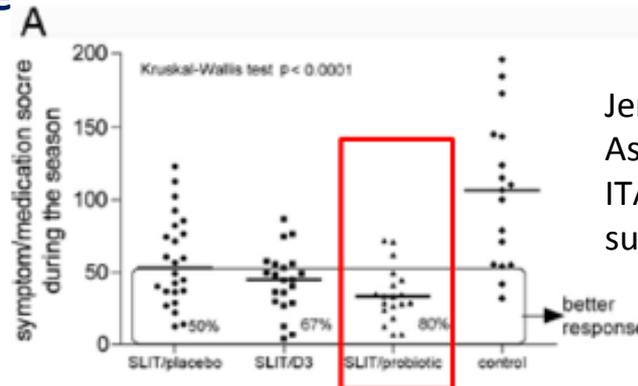
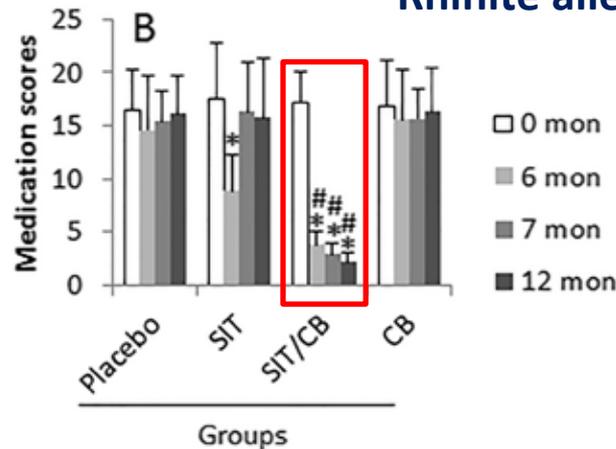
- Xu et al, Oncotarget. 2016
  - ✓ ITA sous cutanée et probiotique en oral, Clostridium butyricum, Rhinite
- Liao et al, Sci Rep. 2015
  - ✓ ITA sous cutanée et probiotique en oral, Clostridium butyricum , Asthme
- Jerzynska et al, Allergy Asthma Proc. 2016
  - ✓ ITA et probiotique en sublinguale , Lactobacillus rhamnosus GG , Rhinite
- Tang et al, J Allergy Clin Immunol. 2015
  - ✓ ITA et probiotique en oral, Lactobacillus rhamnosus CGMCC, AA

# ITA - Probiotiques

## Etudes cliniques

- Toutes les études convergent vers une amélioration de l'efficacité de l'ITA en présence de probiotique avec un bénéfice clinique (score et test cutané)

### Rhinite allergique



Jerzynska et al, Allergy Asthma Proc. 2016  
ITA et probiotique en sublinguale pdt 6 mois

### AA

TABLE III. Clinical outcomes

	PPOT group	Placebo group	RR, * NNT, † or mean difference: ‡
2-wk Sustained unresponsiveness n (%)	23/28 (82.1)	1/28 (3.6)	23 (3.33-158.84)*§ 1.27 (1.06-1.59)†
2-wk Sustained unresponsiveness, sensitivity 1 n (%)	23/31 (74.2)	1/31 (3.2)	23 (3.31-159.93)*§ 1.41 (1.14-1.84)†
2-wk Sustained unresponsiveness, sensitivity 2 n (%)	23/31 (74.2)	4/31 (12.9)	5.75 (2.25-14.69)*§ 1.63 (1.24-2.39)†
Desensitization n (%)	26/29 (89.7)	2/28 (7.1)	12.55 (3.28-47.99)*§ 1.21 (1.03-1.47)†
Peanut SPT at T1 Mean (SD), n	4.83 (3.98), 29	14.54 (5.63), 27	-9.71 (-12.31 to -7.11)‡§
Peanut SPT at T3 Mean (SD), n	4.46 (4.44), 28	14.75 (6.09), 28	-10.29 (-13.14 to -7.43)‡

Tang et al, J Allergy Clin Immunol. 2015  
ITA et probiotique en oral pdt 18 mois

Xu et al, Oncotarget. 2016  
ITA sous cutanée et probiotique en oral

# ITA - Probiotiques

## Etudes cliniques

- Toutes les études convergent vers une plus forte immunomodulation en présence de probiotique (diminution de l'IL-4, des IgE spécifiques et augmentation des IgG4 spécifiques)

TABLE VI. Peanut sIgE and sIgG<sub>4</sub> values at study entry (T0), PPOIT cessation (T1), and 3 months after PPOIT cessation (T3)

	PPOIT group	Placebo group	P value*
sIgE (kU/L), T0			
Median (IQR), no.	14.3 (2.11 to 181), 31	8.25 (1.12 to 39.3), 31	
Geometric mean (95% CI)	15.82 (6.24 to 40.11)	7.97 (3.49 to 18.2)	
sIgE (kU/L), T1			
Median (IQR), no.	2.75 (1.21 to 35.8), 29	5.86 (1.29 to 59.9), 28	.67
Geometric mean (95% CI)	5.41 (2.21 to 13.25)	7.8 (3.06 to 19.89)	.57
sIgE (kU/L), T3			
Median (IQR), no.	3.46 (0.78 to 36.1), 27	9.98 (1.73 to 132.5), 28	.16
Geometric mean (95% CI)	4.63 (1.87 to 11.5)	13.15 (5.32 to 32.52)	.1
Difference in sIgE over time (kU/L)			
T1 vs T0			
Median (IQR)	-4.35 (-109.4 to -1.23)	-0.17 (-3.92 to 3.23)	.28
T3 vs T0			
Median (IQR)	-4.45 (-108.1 to -0.35)	0.62 (-1.6 to 25.62)	<.001
sIgG <sub>4</sub> (mgA/L), T0			
Median (IQR), no.	0.52 (0.13 to 0.89), 31	0.29 (0.16 to 0.75), 30	
Geometric mean (95% CI)	0.41 (0.27 to 0.61)	0.31 (0.19 to 0.51)	
sIgG <sub>4</sub> (mgA/L), T1			
Median (IQR), no.	6.01 (1.44 to 39.6), 29	0.23 (0.16 to 0.74), 28	<.001
Geometric mean (95% CI)	6.4 (3.08 to 13.29)	0.3 (0.18 to 0.49)	<.001
sIgG <sub>4</sub> (mgA/L), T3			
Median (IQR), no.	3.54 (1.24 to 29), 27	0.44 (0.19 to 1.37), 28	<.001
Geometric mean (95% CI)	4.58 (2.37 to 8.83)	0.42 (0.25 to 0.71)	<.001
Difference in sIgG <sub>4</sub> over time (mgA/L)			
T1 vs T0			
Median (IQR)	5.12 (1.08 to 38.97)	-0.03 (-0.13 to 0)	.001
T3 vs T0			
Median (IQR)	3.24 (1 to 28.48)	0 (-0.12 to 0.38)	.001

\*The Wilcoxon rank sum (Mann-Whitney) test was applied for data expressed as medians (IQRs). The *t* test on the log scale was applied for data presented as geometric means (95% CIs).

Tang et al, J Allergy Clin Immunol. 2015  
OIT: 18 mois

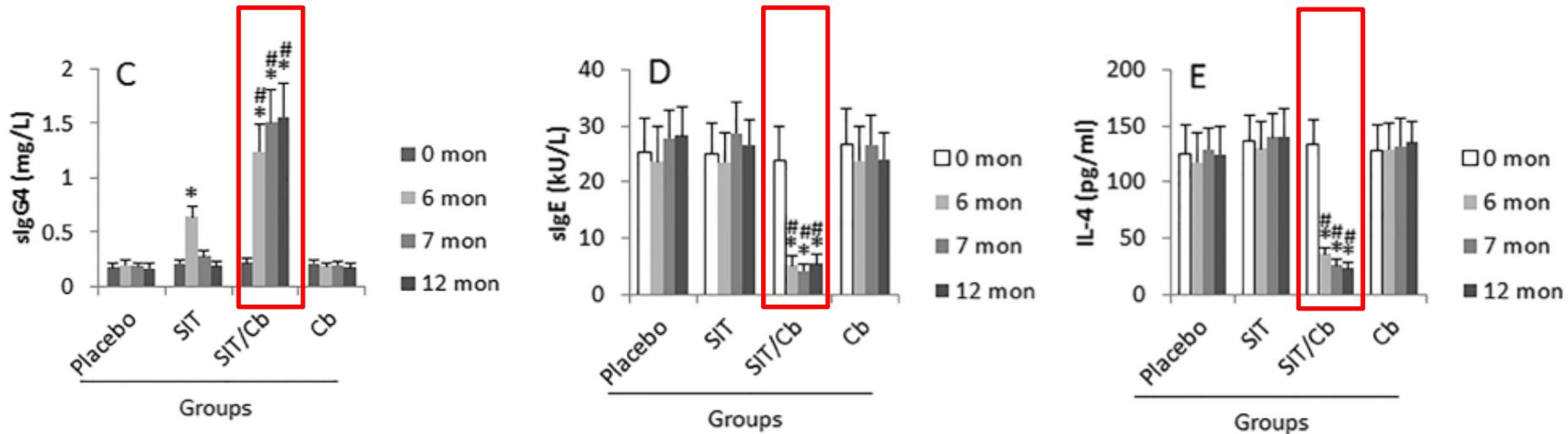
(Xu et al, Oncotarget. 2016; Liao et al, Sci Rep. 2015 ; Jerzynska et al, Allergy Asthma Proc. 2016; Tang et al, J Allergy Clin Immunol. 2015)

# ITA - Probiotiques

## Etudes cliniques

- Toutes les études convergent vers une plus forte immunomodulation en présence de probiotique (diminution de l'IL-4, des IgE spécifiques et augmentation des IgG4 spécifiques)

### Biomarqueurs du sérum

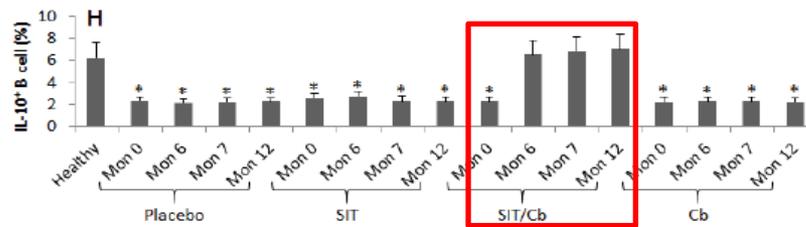
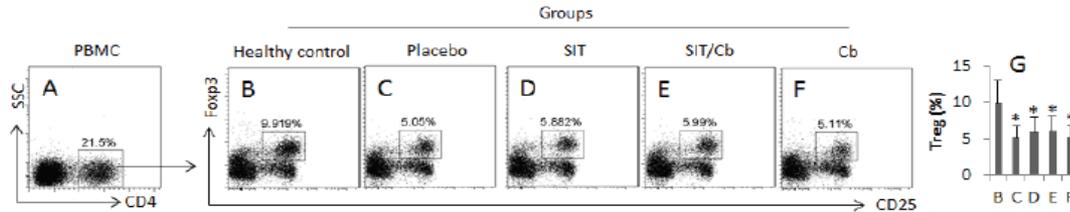


Xu et al, Oncotarget. 2016  
ITA: 6 mois

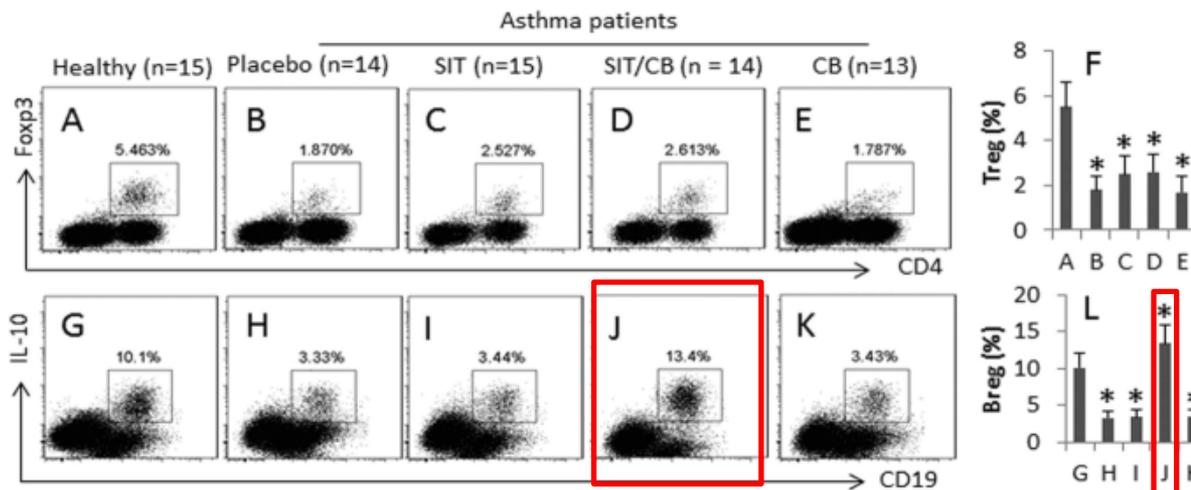
# ITA - Probiotiques

## Etudes cliniques

- 2 études démontrent un rôle primordial des LB régulateurs dans les mécanismes d'induction de tolérance dans ITA + probiotique



Xu et al, Oncotarget. 2016  
Rhinite, PBMC  
ITA: 6 mois



Liao et al, Sci Rep. 2015  
Asthme, PBMC  
ITA: 13 semaines

# ITA - Probiotiques

## Etudes cliniques

- 2 études suggèrent qu'après arrêt de l'ITA (6 mois ou 4 ans), la tolérance perdue uniquement dans le groupe qui avait reçu le probiotique

Table 2: Medication scores<sup>§</sup>

	Placebo	SIT	SIT/CB	CB
Month 0 <sup>#</sup>	16.5 ± 3.8	17.6 ± 5.2	17.1 ± 2.9	16.8 ± 4.4
Month 6	14.6 ± 5.2	8.9 ± 3.4*	3.8 ± 1.2*	15.6 ± 4.6
Month 7	15.4 ± 2.9	16.3 ± 4.7	2.9 ± 1.1*	15.7 ± 2.8
Month 12	16.1 ± 3.6	15.8 ± 5.5	2.2 ± 0.8*	16.3 ± 4.1

Xu et al, Oncotarget. 2016

Arrêt ITA au bout de 6 mois

	PPOIT group	Placebo group	p value*
<b>Peanut sIgE (kU/L)</b>			
n	18	17	-
Median (IQR)	2.9 (0.7 to 8.8)	9.8 (1.6 to 100.0)	0.057
Geometric mean (95% CI)	2.8 (1.0 to 8.2)	10.7 (3.2 to 36.1)	0.089
Median difference in sIgE since time of entry to parent study (IQR)	-10.9 (-44.9 to -1.0)	-0.2 (-20.3 to 1.6)	0.086
<b>Peanut sIgG4 (mg/L)</b>			
n	15	14	-
Median (IQR)	0.7 (0.1 to 1.6)	0.2 (0.1 to 0.5)	0.150
Geometric mean (95% CI)	0.4 (0.1 to 1.5)	0.2 (0.1 to 0.5)†	0.409
Median difference in sIgG4 since time of entry to parent study (IQR)	0.3 (-0.1 to 1.4)	-0.1 (-0.3 to 0.0)	0.085
<b>Peanut sIgG4:sIgE ratio</b>			
n	15	14	-
Median (IQR)	91.4 (21.4 to 298.1)	2.4 (0.5 to 61.9)	0.018
Geometric mean (95% CI)	67.3 (10.3 to 440.0)	5.2 (1.2 to 21.8)†	0.031
Median difference in ratio since time of entry to parent study (IQR)	35.8 (-0.1 to 296.6)	-1.2 (-3.1 to 6.5)	0.013

PPOIT=probiotic and peanut oral immunotherapy. sIgE=specific IgE. sIgG4=specific IgG4. \*The Wilcoxon rank sum (Mann-Whitney) test was applied for data expressed as medians (IQRs). The t test on the log scale was applied for data presented as geometric means (95% CIs). †n=13.

Table 4: Peanut sIgE and sIgG4 concentrations, and sIgG4:sIgE ratio 4 years after completion of study treatment

Tang et al, J Allergy Clin Immunol. 2015; Hsiao et al, Lancet Child Adolesc Health. 2017

18 mois d'ITA

Après 4 ans d'arrêt de l'ITA

# ITA - Probiotiques

## Conclusion

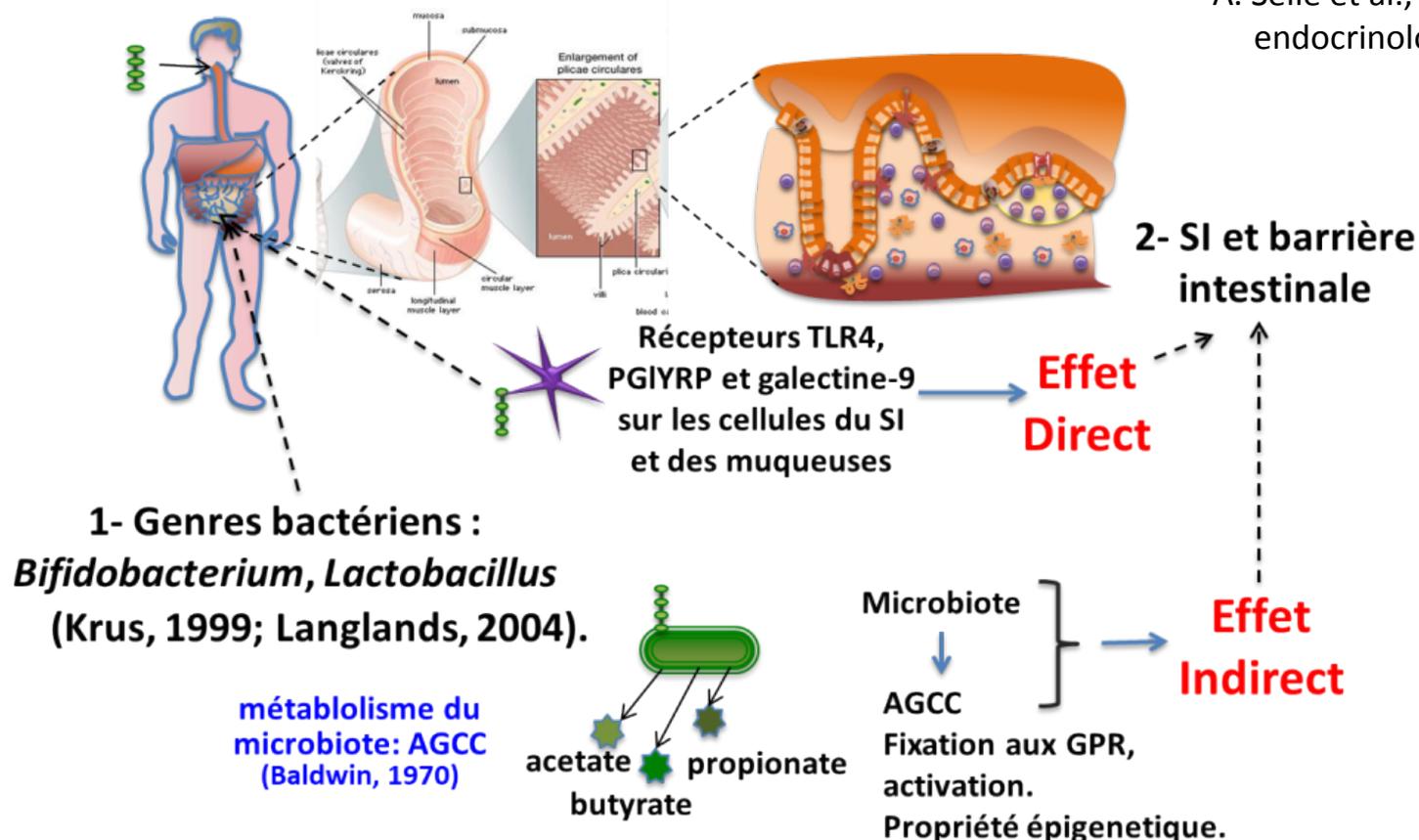
- Le probiotique a un intérêt en ITA :
  - il permet de renforcer l'orientation du système immunitaire vers la tolérance (T et **B régulateurs** spécifiques de l'allergène).
  - il permettrait de faire perdurer dans le temps l'effet protecteur de l'ITA.
  
- A confirmer par d'autres études cliniques qui:
  - comparent l'effet de l'ITA avec ou sans probiotiques.
  - étudient la persistance dans le temps de l'effet protecteur après arrêt de l'ITA.

# ITA - Prébiotiques

## Définition:

- 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

## Mécanismes d'action:



# ITA - Prébiotiques

## Prébiotiques et Allergie / études précliniques :

A. Selle et al., Nutrition et endocrinologie, 2019

	Année	Auteurs	Modèle	Prébiotiques utilisés	Age des animaux	Fenêtre de supplémentation	Résultats
Supplémentation chez le jeune adulte	2005	Kei Sonoyama, Hiroshi Watanabe, Jun Watanabe, Natsu Yamaguchi, & al. (76)	Allergie respiratoire	50 g/kg Raffinose, GOS; FOS; XOS	rat 5 semaines	3 semaines	Diminue l'infiltration des éosinophiles et des cellules Th2 lors de l'induction d'une allergie respiratoire
	2007	A.P. Vos, B.C. van Esch, B. Stahl, L. M'Rabet, G. Folkerts, F.P. Nijkamp & J. Garssen (81)	Asthme allergique	50g/kg scGOS:lcFOS (9:1) + pAOS	souris 5 à 8 semaines	8 semaines	La supplémentation alimentaire provoque une orientation de la réponse immunitaire vers la réponse Th1
	2007	Shinobu Fujitani, Kozo Ueno, Taro Kamiya, Takamitsu Tsukahara, & al. (80)	Allergie alimentaire	50g/kg FOS	souris 6 semaines	8 semaines	Diminution des cellules CCR4 positives et des mastocytes sur le site d'induction de l'allergie lors du déclenchement de l'allergie chez les souris nourries avec la supplémentation en FOS.
	2008	Jun Watanabe, Naho Sasajima, Akiko Aramaki & Kei Sonoyama (58)	Hypersensibilité de contact	50g/kg FOS	souris 5 semaines	3 semaines	L'hypersensibilité de contact est réduite par la supplémentation en FOS. Le nombre de bifidobactéries intestinales était augmenté par FOS, et <i>B. pseudolongum</i> était la plus représentée au sein des bifidobactéries.
	2008	Pirapatdt S, Kishino E, Fujita K, Hashimoto H, Mori S, Saito S, & al. (59)	Péritonite allergique	50g/kg a-GOS	souris 4 semaines	2 semaines	Diminution de l'infiltration cellulaire lors d'une réaction allergique par la diminution de la sécrétion de chimiokines chemoattractantes dans la cavité péritonéale.
	2015	Kim AT Verheijden, Linette EM Willemsen, Saskia Braber, Thea Leusink-Muis et al. (75)	Allergie respiratoire	régime avec 1% de GOS	souris 6-8 semaines	4 semaines	Prévention de l'induction de l'éosinophilie des voies respiratoires et de la sécrétion des cytokines et de chimiokines liées au profil Th2 dans les poumons
Supplémentation maternelle et de la descendance. Observation chez la descendance	2010	Reiko Fujiwara, Naoki Takemura, Jun Watanabe and Kei Sonoyama (65)	inflammation cutanée	50g/kg FOS	souris 8 semaines	Gestation + allaitement, et jusqu'à la fin du protocole	La consommation de prébiotiques diminue la gravité de la dermatite atopique.
	2012	Pascal Gourbeyre, Nicolas Desbuards, Guilaine Grémy, Sophie Le Gall & al. (63)	Allergie Alimentaire	40g/kg GOS:Inuline (9:1)	souris 6 à 12 semaines	Gestation + allaitement, et jusqu'à la fin du protocole	La supplémentation alimentaire stimule la tolérance immunitaire et renforce la barrière intestinale.
	2013	Pascal Gourbeyre, Nicolas Desbuards, Guilaine Grémy, Olivier Tranquet, & al. (64)	Allergie Alimentaire	40g/kg GOS:Inuline (9:1)	souris 6 à 12 semaines	Gestation + allaitement, et jusqu'à la fin du protocole	Augmentation des biomarqueurs de la tolérance après sensibilisation.
Supplémentation maternelle et observation sur la descendance	2010	Reiko Fujiwara, Naoki Takemura, Jun Watanabe and Kei Sonoyama (65)	inflammation cutanée	50g/kg FOS	souris 8 semaines	Gestation + allaitement	La consommation de prébiotiques diminue la gravité de la dermatite atopique.
	2015	Astrid Hogenkamp, Suzan Thijssen, Naomi van Vlies, & Johan Garssen (62)	Asthme allergique	50g/kg scGOS:lcFOS (9:1)	souris 8 semaines	Gestation	Diminution de l'hyper-réactivité des voies aériennes, des IgE spécifiques, augmentation des IgG2a spécifiques et des T régulateurs au niveau périphérique.
	2015	Astrid Hogenkamp, Leon MJ Knippels, Johan Garssen, and Betty CAM van Esch (77)	Allergie Alimentaire	50g/kg scGOS:lcFOS (9:1)	souris 10 semaines	Gestation ou allaitement	Diminution des symptômes allergiques.
	2015	Boudhaud O, Castan L, Chesne J, Braza F, Aubert P, Neunlist M, Magnan A, Bodinier M. (66)	Allergie Alimentaire	40g/kg GOS:Inuline (9:1)	souris 8 semaines	Gestation + allaitement	Modification du microbiote, protection de la barrière intestinale et induction d'une tolérance immunitaire

➤ Etudes précliniques: effet préventif quelle que soit la période d'exposition.

# ITA - Prébiotiques

## Prébiotiques et Allergie / études cliniques:

A. Selle et al., Nutritions et endocrinologie, 2019

Année	Auteurs	Symptomes	Durée de la supplémentation	cohorte	Prébiotiques	Résultats	
Supplémentation infantile	2006	G Moro, S Arslanoglu, B Stahl, J Jelinek, U Wahn, G Boehm (78)	dermatite atopique chez les enfants à haut risque	6 premier mois de vie	102 infants in the prebiotic group and 104 infants in the placebo	GOS/FOS (9:1) 8 g/L de lait	le développement de la dermatite atopique au cours des six premiers mois de vie a été significativement réduit par la supplémentation.
	2008	Sertac Arslanoglu, Guido E. Moro, Joachim Schmitt, Laura Tandoi, Silvia Rizzardi, and Gunther Boehm (69)	dermatite atopique chez les enfants à haut risque	6 premier mois de vie	68 in placebo, 66 in intervention group	GOS/FOS (9:1) 8 g/L de lait	Au cours des 2 ans suivant la supplémentation, les manifestations allergiques et les infections sont réduites dans le groupe supplémenté.
	2012	S. ARSLANOGLU, G.E. MORO, G. BOEHM, F. WIENZ, B. STAHL, E. BERTINO (79)	dermatite atopique chez les enfants à haut risque	6 premier mois de vie	50 in placebo group, 42 in intervention group	GOS/FOS (9:1) 8 g/L de lait	Les manifestation de dermatite atopique ou de signes allergiques au cours des 5 ans de vie ont été réduite significativement dans le groupe supplémenté.
	2010	Christoph Gruber, Margriet van Stuijvenberg, Fabio Mosca, Guido Moro (70)	dermatite atopique chez les enfants à faible risque	à partir de 2 mois de vie	414 infants were randomized to the prebiotic group and 416 infants to the control group	scGOS/1cFOS (9:1; 6,8g/L) + pAOS (1,2g/L) de lait	A l'âge de 1 an, les enfants alimentés avec la formule en lait enrichie en prébiotiques ont moins développé de dermatite atopique.
	2013	Olena S. Ivakhnenko, Serhiy L. Nyankovskyy (71)	Développement de maladies infectieuses et d'allergies	1er mois de vie	80 enfants allaités, 80 enfants sous lait supplémenté et 80 enfant sous lait standard	scGOS/1cFOS; (9:1) 8 g/L	Diminution du développement des maladies infectieuses et des allergies, notamment alimentaires, chez les enfants nourris avec le lait supplémenté en prébiotiques.
	2016	R. J. Boyle, M. L.-K. Tang, W. C. Chiang, M. C. Chua, I. Ismail, A. Nauta, J. O'B. Hourihane (73)	Eczéma chez les enfant à haut risque	jusqu'à l'âge de 6 mois si la préparation a été introduite avant 18 semaines	active (n = 432) or control (n = 431)	8 g/L pHF-OS	pHF-OS ne prévient pas l'eczéma la première année chez les nourrissons à haut risque.

- Etudes cliniques effectuées en postnatal montrent des résultats trop hétérogènes mais encourageants (eczéma).

# ITA - Prébiotiques

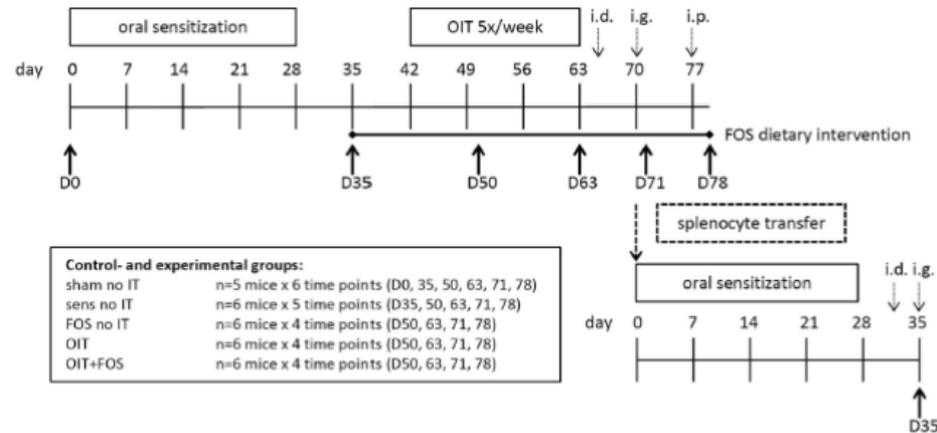
## ➤ 2 études précliniques :

- Vonk MM et al, Front Immunol. 2017
  - ✓ ITA orale, scFOS/lcFOS (1% w/w, ratio 9/1),  
AA au lait de vache
- Wagenaar L et al, Mol Nutr Food Res. 2018
  - ✓ ITA orale, scFOS/lcFOS (1% w/w, ratio 9/1),  
AA arachide

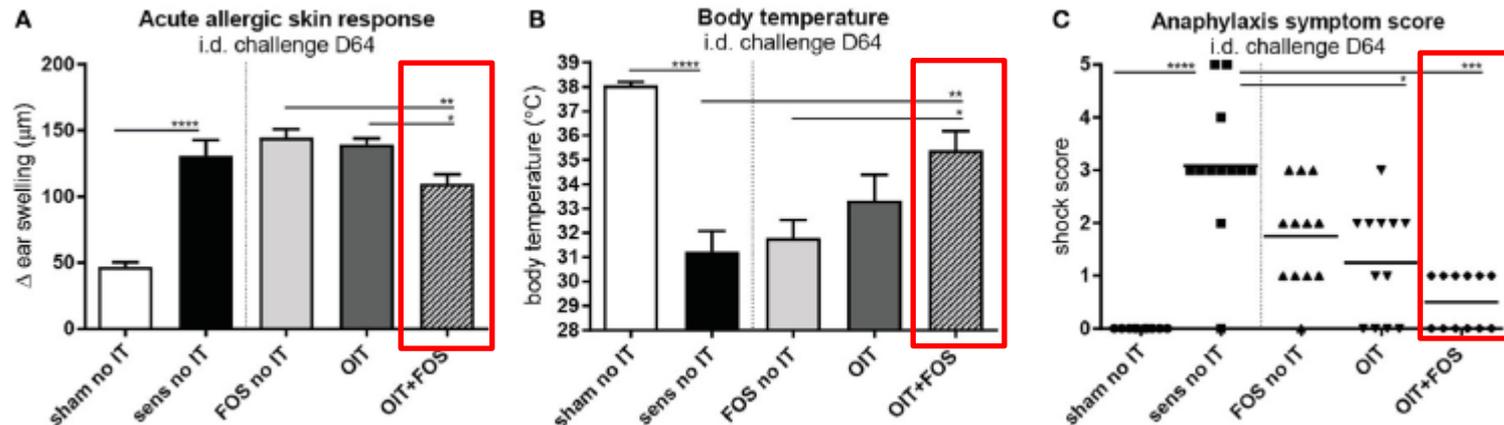
# ITA - Prébiotiques

## Etudes précliniques

- Les 2 études convergent vers une amélioration de l'efficacité de l'ITA en présence de prébiotique avec un bénéfice clinique



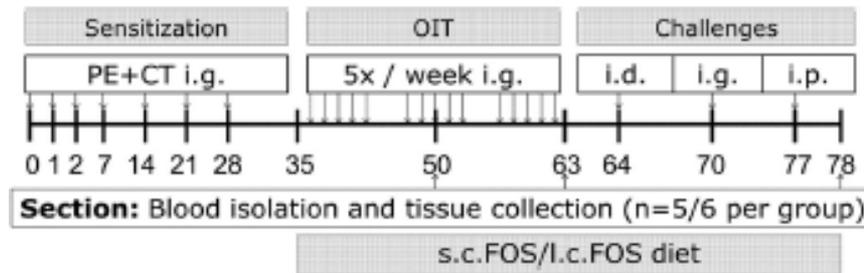
Vonk MM et al, Front Immunol. 2017



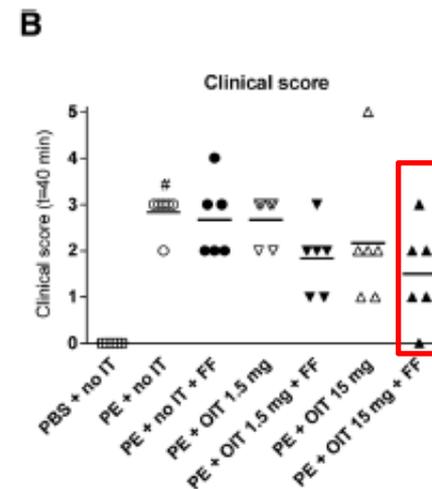
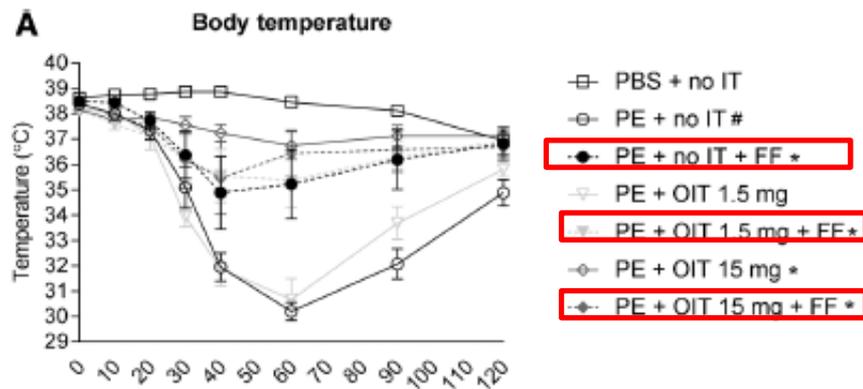
# ITA - Prébiotiques

## Etudes précliniques

- Les 2 études convergent vers une amélioration de l'efficacité de l'ITA en présence de prébiotique avec un bénéfice clinique



Wagenaar L et al, Mol Nutr Food Res. 2018



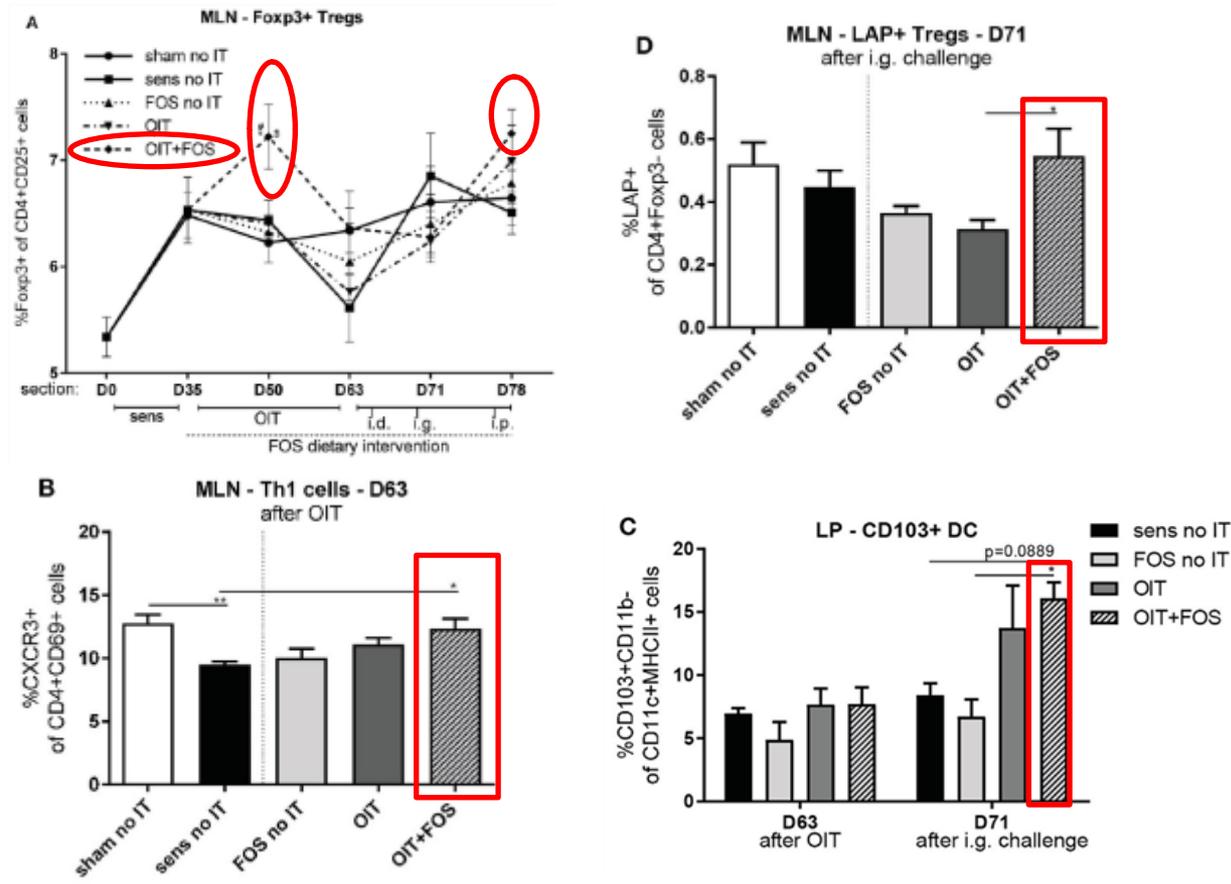
# ITA - Prébiotiques

## Etudes précliniques

➤ 1 étude suggère une plus forte immunomodulation en présence de prébiotique avec une plus forte capacité à :

- réorienter la réponse Th2 vers des profils cellulaires Th1 et Treg
- produire des DC103+ CD11b+ dans la LP

Vonk MM et al, Front Immunol. 2017

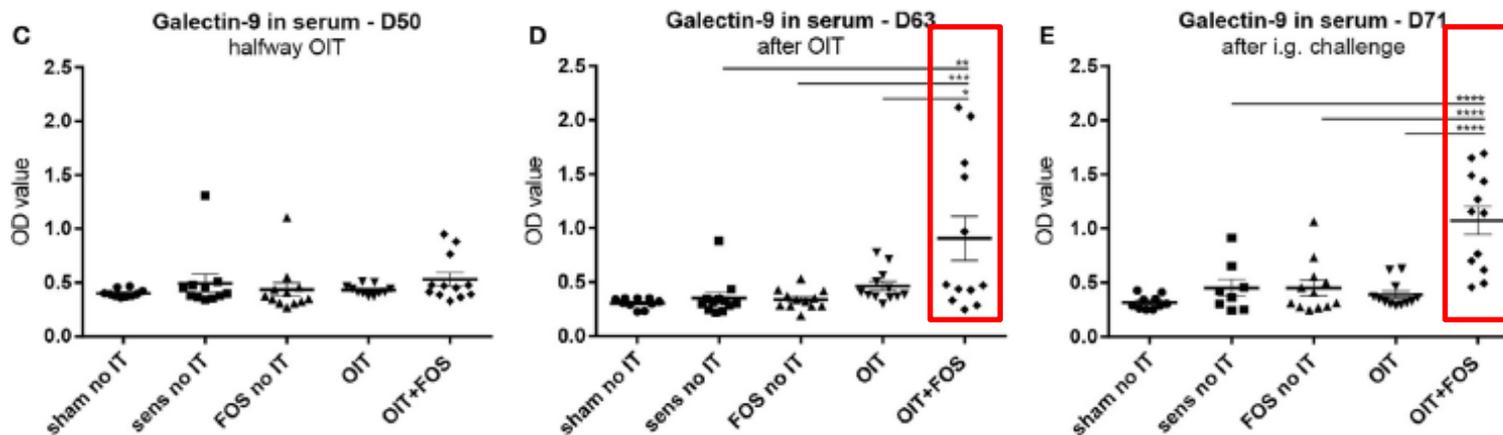


# ITA - Prébiotiques

## Etudes précliniques

➤ 1 étude montre la production de galectine-9 dans le sérum après ITA + Prébiotique

**Gal-9:** exprimée par les cellules épithéliales impliquée dans la polarisation Th1 et Treg via une stimulation des DC tolérogènes



Vonk MM et al,  
Front Immunol.  
2017

➤ Les 2 études observent des résultats contradictoires quand à l'effet de l'ITA + prébiotique sur la production d'AGCC dans le caecum.

# ITA - Prébiotiques

➤ Aucune étude clinique !!

# ITA - Prébiotiques

## Conclusion

- Effet clinique prometteur
  
- Effet immunomodulateur:
  - pro-Th1 et pro-Treg
  - médié par gal-9
  - médié par les DC CD103+
  - médié par les AGCC ???
  
- Données trop fragiles, il manque des études précliniques et surtout des études cliniques.

# ITA – Pré,Probiotiques

## Conclusion

- Effet adjuvant des probiotiques dans l'ITA a été beaucoup plus étudié que celui des prébiotiques
- Effet adjuvant prometteur des probiotiques et des prébiotiques dans l'ITA
- En présence de ces adjuvants: plus forte immunomodulation notamment vers une réponse tolérogène (Treg, B reg, DC CD103+)
- Cette plus forte immunomodulation fait perdurer l'effet protecteur de l'ITA (sur la base des données obtenues avec les probiotiques).
- Cependant, il manque des études précliniques et cliniques pour confirmer ces effets et comprendre la mécanistique.
- Des études cliniques sont nécessaires avec un design identique:
  - ITA seule
  - Prébiotique ou probiotique seul
  - ITA avec prébiotique ou ITA avec probiotique

# Remerciements

