

LES PROBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

MOERMANS C (1, 2), GRAFF S (1, 2), GERDAY S (1), SCHLEICH F (2), GUIOT J (2), NJOCK MS (1, 2, 3, 4), LOUIS R (2)

RÉSUMÉ : L'asthme est la maladie respiratoire chronique inflammatoire la plus prévalente dans le monde. Le microbiote intestinal est reconnu pour être intimement lié avec le développement de l'immunité dans le jeune âge et un dérèglement de cette flore intestinale a été impliqué dans l'apparition de la maladie asthmatique. De plus, une dérégulation du microbiote existe chez l'individu asthmatique. Les probiotiques sont des micro-organismes qui peuvent réguler notre microbiome, conférant un effet bénéfique potentiel sur la santé. De ce fait, leur utilisation dans la prévention et la prise en charge de l'asthme est attractive et pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. En effet, les probiotiques sont très bien tolérés et présentent une grande sécurité d'emploi, tout en possédant des propriétés anti-inflammatoires et immunorégulatrices. Cet article permet de faire le point sur l'état actuel des connaissances quant à leur utilisation dans le cadre de l'asthme.

MOTS-CLÉS : *Asthme - Probiotiques - Immunité*

PROBIOTICS IN ASTHMA TREATMENT

SUMMARY : Asthma is the most prevalent chronic inflammatory airway disease worldwide. The gut microbiota possesses an important link with the development of the immunity in youth and a dysregulation of the gut flora was implicated in the asthmatic disease emergence. Moreover, a dysregulation of the intestinal microbiota exists in asthmatic individual. Probiotics are micro-organisms that can regulate our microbiome conferring potential beneficial effects on health. Thereby, their use in asthma prevention and treatment is attractive and could lead to new therapeutic perspectives. Indeed, they are well tolerated and safe and possess anti-inflammatory and immunoregulatory properties. This article is intended to update the current state of knowledge regarding the use of probiotics in the context of asthma.

KEYWORDS : *Asthma - Probiotics - Immunity*

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires qui se caractérise par des épisodes de bronchoconstriction. Les symptômes et signes consistent en sifflements expiratoires, toux, dyspnée, sensation d'oppression thoracique, production excessive de mucus et limitation réversible du passage de l'air à travers les voies respiratoires. Les facteurs responsables de l'asthme sont liés à la génétique et à l'environnement et l'asthme est dit extrinsèque (atopique) quand il est induit par l'inhalation d'allergènes environnementaux ou intrinsèque dans le cas contraire (1, 2).

L'asthme représente une charge importante en termes de coût pour le système de santé. Sa prévalence est estimée à environ 8,2 % de la population européenne (3), ce qui en fait la maladie respiratoire chronique avec la plus grande prévalence (environ 300 millions d'indi-

vidus dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>).

Le traitement de l'asthme repose principalement sur la combinaison d'agents anti-inflammatoires, le plus souvent des corticostéroïdes inhalés, associés ou non à des bronchodilatateurs (bêta-2 mimétiques). Cependant, un certain pourcentage de patients ne répondent pas, ou peu, à ces thérapies et représentent ce que l'on appelle les asthmes sévères (4, 5).

Au niveau mécanistique, l'asthme est lié à une dysfonction de la régulation immunitaire et à l'activation des cellules lymphocytaires de type Th2 ainsi que des lymphocytes B qui libèrent des immunoglobulines de type E (IgE). Cette polarisation immunitaire s'accompagne du recrutement des éosinophiles et des mastocytes au niveau de la muqueuse bronchique (6). L'autre composante essentielle de la maladie asthmatique met en scène le muscle lisse bronchique qui est souvent hypercontractile et hypertrophié dans les cas les plus sévères (7). Ces anomalies musculaires lisses contribuent à l'hyperréactivité bronchique, le désordre physiopathologique caractéristique de l'asthme (8).

Un certain niveau de dysbiose de la flore au niveau pulmonaire et intestinal est observé chez l'individu asthmatique (9) et a été relié à la pathogenèse de la maladie. En effet, on retrouve un déséquilibre entre les «bonnes bactéries» ou probiotiques et les «mauvaises bactéries». Les

(1) Groupe de Recherche GIGA I³, ULiège, Belgique.
(2) Service de Pneumologie-Allergologie, CHU Liège, Belgique.
(3) Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
(4) Service de Gastro-Entérologie, CHU Liège, Belgique.

probiotiques sont des micro-organismes utiles naturellement présents dans l'organisme qui ont un rôle dans l'immunité et la digestion. Pour ces raisons, le rôle que pourrait jouer une supplémentation de probiotiques dans la prise en charge de l'asthme est prometteur. Il existe, en effet, une relation entre le système digestif et respiratoire que l'on réfère sous le nom d'«axe intestins-poumons» qui permettrait une action locale, au niveau des poumons, des probiotiques à partir du compartiment digestif.

Cet article a pour but de résumer la littérature disponible sur les liens entre exposition microbienne et asthme allergique et la possibilité d'améliorer le contrôle de la maladie avec des traitements probiotiques.

LES PROBIOTIQUES

DÉFINITION

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) en 2001 (10). Les souches les plus utilisées sont *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, qui sont employées dans les produits laitiers fermentés depuis la fin des années 70 pour soigner certains troubles digestifs.

Les probiotiques sont très bien tolérés et possèdent une grande sécurité d'emploi même si une utilisation chez des patients immunodéprimés est contre-indiquée, car elle peut engendrer des effets secondaires néfastes, comme un risque accru d'infection (11). Ils sont capables de moduler le microbiote intestinal et de réguler l'inflammation, tout en possédant des propriétés immunomodulatrices. Leurs effets bénéfiques potentiels ne sont pas restreints au système digestif puisqu'ils ont été démontrés utiles dans le traitement des maladies atopiques chroniques telles que l'asthme allergique.

MÉCANISMES D'ACTION

Les probiotiques exerceraient leur action via les récepteurs toll-like (TLRs) qui sont des protéines membranaires impliquées dans la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux agents pathogènes et capables d'activer l'immunité innée. Les TLR2 et 4 sont particulièrement

impliqués car ils possèdent un rôle majeur dans l'exacerbation de l'inflammation des voies respiratoires dans l'asthme allergique (12). Les probiotiques pourraient ainsi être reconnus par les TLRs des cellules dendritiques au niveau digestif. Ceci aurait pour conséquence une activation des cellules Th1 ainsi que des lymphocytes T régulateurs et la libération de médiateurs anti-inflammatoires comme l'interleukine (IL)-10. Ils provoqueraient également une diminution de la libération d'IgE et une augmentation de celle d'IgA au niveau de la muqueuse intestinale. De plus, les probiotiques sont capables de moduler la perméabilité intestinale, de réguler l'autophagie des cellules épithéliales intestinales, de produire des agents antimicrobiens (comme des bactériocines et du butyrate, qui vont altérer le microbiote intestinal) et anti-inflammatoires (comme des acides gras à chaîne courte) et des vitamines, et d'agir sur la croissance par le métabolisme des aliments (13).

L'HYPOTHÈSE DE L'HYGIÈNE COMME FACTEUR EXPLICATIF DE L'ASTHME ALLERGIQUE

Chez l'enfant, il y aurait une «fenêtre critique» de 100 jours de vie durant laquelle une dysbiose pourrait engendrer un désordre immunitaire et, *in fine*, de l'asthme (14). En effet, l'«hypothèse de l'hygiène» a montré que des enfants dont le système immunitaire n'était pas exposé à des agents infectieux en quantité suffisante étaient à risque de développer des maladies de type allergique (15), ce qui expliquerait la grande prévalence de l'asthme chez l'enfant dans les pays industrialisés. En effet, en s'exposant aux microbes, le système immunitaire va créer ses défenses vis-à-vis des infections, mécanisme qui est appelé «réponse Th1». Or, il existe une balance immunitaire Th1/Th2 qui doit être équilibrée pour se défendre au mieux face aux agressions extérieures. C'est donc la réponse Th2 qui sera privilégiée en cas de manque d'exposition microbienne dans le jeune âge, prédisposant à l'asthme et aux allergies.

ÉTUDES RÉALISÉES SUR L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES DANS LE CONTEXTE DE L'ASTHME

CHEZ L'ANIMAL

Une étude récente utilisant *Lactobacillus bulgaricus* dans un modèle d'asthme chez la souris a mis en évidence que les probiotiques diminuent l'infiltration bronchique éosinophilique et neutrophilique, la sécrétion de mucus et de collagène, la libération d'IgE ainsi que de cytokines pro-inflammatoires, tout en augmentant celle des cytokines anti-inflammatoires telles

que l'IL-10, la réponse Th1 et celle associée aux lymphocytes T régulateurs (12). Les mêmes résultats ont été obtenus grâce à *Clostridium butyricum* en prévention ou en traitement de l'asthme induit via l'ovalbumine (16).

Une autre étude utilisant un modèle murin a permis de montrer le rôle préventif dans le développement de l'asthme de la prise de probiotiques dans le jeune âge en présence de dysbiose intestinale (14).

CHEZ L'HUMAIN

Une étude *in vitro* basée sur l'utilisation de différentes souches de probiotiques mises en présence de cellules mononucléées du sang de patients sains a montré leur habilité à stimuler la production de facteurs anti-inflammatoires tels que l'IL-10 après stimulation antigénique. De plus, la libération de médiateurs Th2 a été diminuée et la balance Th2/Th1 ainsi rééquilibrée (17).

La supplémentation par des *Lactobacillus* chez des enfants à risque d'asthme pendant les 6 premiers mois de vie a montré des résultats encourageants sur le remodelage du microbiote intestinal (18). L'effet d'une supplémentation de probiotiques a également été analysée chez des enfants asthmatiques dans une revue systématique. Ce travail a montré une diminution des épisodes liés à l'asthme ainsi que de l'IL-4, une cytokine de type Th2, en opposition avec une augmentation d'interféron-gamma, un médiateur de type Th1, dans le sérum, rééquilibrant ainsi la balance Th1/Th2 (19). Une étude clinique randomisée en double aveugle réalisée en 2016 a montré que les probiotiques chez l'enfant asthmatique étaient capables de diminuer le taux d'infections respiratoires virales (20). De plus, une autre étude clinique randomisée en double aveugle a démontré une meilleure fonction pulmonaire ainsi qu'une amélioration des symptômes de l'asthme et une augmentation de la production de cytokines immuno-régulatrices après administration de *Lactobacillus gasseri* chez des enfants asthmatiques (21). Enfin, une étude réalisée chez l'enfant a montré une diminution de la sévérité de la maladie et un meilleur contrôle après administration de deux souches de *Lactobacillus* seules ou combinées (22). De plus, le taux d'IgE du sérum et le débit expiratoire de pointe se sont améliorés grâce à la combinaison de ces deux souches de probiotiques.

Cependant, la supplémentation pré-natale et post-natale de probiotiques a donné des résultats mitigés et contradictoires, également dans la prévention de l'asthme. Cette hétéro-

généité est certainement liée à l'utilisation de combinaisons de souches différentes, de doses différentes ainsi que de durées différentes d'intervention (23). Un terrain génétique différent et une alimentation différente ont, sans doute, également contribué aux contradictions observées dans les différentes études.

Chez l'adulte, une étude clinique a montré que l'utilisation d'un synbiotique (association de probiotiques et de prébiotiques qui sont les aliments capables de stimuler l'activité des probiotiques) chez des patients présentant un asthme allergique a permis d'améliorer le débit expiratoire de pointe et de réduire la production systémique de médiateurs de type Th2 (24). En outre, l'administration de probiotiques en plus d'une immunothérapie de désensibilisation a montré un effet bénéfique sur la régulation du système immunitaire de patients souffrant d'asthme allergique (25). Néanmoins, l'utilisation de probiotiques chez l'adulte asthmatique a également donné des résultats discordants. Il semble que les probiotiques puissent diminuer les cytokines inflammatoires du sang, mais que peu d'études, globalement, attestent d'un effet sur les symptômes cliniques (26).

CONCLUSIONS

Les probiotiques semblent avoir un intérêt notable dans les maladies inflammatoires chroniques telles que l'asthme de type allergique principalement. Les probiotiques, en modulant le système immunitaire et en induisant une tolérance immunitaire, pourraient être efficaces en thérapie additionnelle pour prévenir et traiter la maladie asthmatique.

Cependant la souche à administrer, le dosage, la voie d'administration (orale ou nasale) ainsi que la durée du traitement ne sont pas encore établis et méritent une investigation plus approfondie avant une utilisation en routine clinique. En effet, des études cliniques prospectives structurées sont nécessaires à ce stade. De même, la composition et l'activité du microbiote intestinal jouerait un rôle dans la réponse aux probiotiques et donc, le public cible doit également être mieux défini. En attendant ces recommandations, il est important de rappeler aux patients que la meilleure méthode pour améliorer le microbiote intestinal est d'avoir une alimentation équilibrée, riche en fibres et fruits et légumes frais.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bettiol J, Radermecker M, Louis R. Clinique et cytologie spuaire de l'asthme intrinsèque. *Rev Med Liege* 2002;**57**:223-7.
2. Louis R, Schleich F, Corhay JL, Louis E. L'asthme: une maladie complexe mettant en jeu facteurs environnementaux et terrain génétique. *Rev Med Liege* 2012;**67**:286-91.
3. Selroos O, Kupczyk M, Kuna P, et al. National and regional asthma programmes in Europe. *Eur Respir Rev* 2015;**28**: PMID: 26324809.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;**52**: PMID: 24337046.
5. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:896-902.
6. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, et al. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**:863-71.
7. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:1360-8.
8. Louis R, Corhay JL, Bury T, Radermecker MF. L'hyperréactivité bronchique non-spécifique : données épidémiologiques et signification clinique. *Rev Med Liege* 1993;**48**:213-9.
9. Wang Q, Li F, Liang B, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in asthma in UK adults. *BMC Microbiol* 2018;**18**:144.
10. Nutrition division. Probiotics in food : health and nutritional properties and guidelines for evaluation : report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba: FAO/WHO; 2001. 56p.
11. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess* 2011;**200**:1-645.
12. Anatriello E, Cunha M, Nogueira J, et al. Oral feeding of *Lactobacillus bulgaricus* N45.10 inhibits the lung inflammation and airway remodeling in murine allergic asthma: Relevance to the Th1/Th2 cytokines and STAT6/T-bet. *Cell Immunol* 2019;**341**:103928.
13. Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev* 2019;**135**:58-65.
14. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015;**7**:307ra152.
15. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:969-77.
16. Juan Z, Zhao-Ling S, Ming-Hua Z, et al. Oral administration of *Clostridium butyricum* CGMCC0313-1 reduces ovalbumin-induced allergic airway inflammation in mice. *Respirology* 2017;**22**:898-904.
17. Niers LEM, Timmerman HM, Rijkers GT, et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:1481-9.
18. Durack J, Kimes NE, Lin DL, et al. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun* 2018;**9**:707.
19. Lin J, Zhang Y, He C, Dai J. Probiotics supplementation in children with asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 2018;**54**:953-961.
20. Ahanchian H, Jafari SA, Ansari E, et al. A multi-strain Synbiotic may reduce viral respiratory infections in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Electron physician* 2016;**8**:2833-2839.
21. Chen YS, Lin YL, Jan RL, et al. Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 2010;**45**:1111-20.
22. Huang CF, Chie WC, Wang IJ. Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: A randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2018;**10**:1678.
23. Cabana MD. No consistent evidence to date that prenatal or postnatal probiotic supplementation prevents childhood asthma and wheeze. *Evid Based Med* 2014;**19**:144.
24. Van De Pol MA, Lutter R, Smids BS, et al. Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy* 2011;**66**:39-47.
25. Liu J, Chen FH, Qiu SQ, et al. Probiotics enhance the effect of allergy immunotherapy on regulating antigen specific B cell activity in asthma patients. *Am J Transl Res* 2016;**8**:5256-5270.
26. Jamalkandi SA, Ahmadi A, Ahrari I, et al. Oral and nasal probiotic administration for the prevention and alleviation of allergic diseases, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr Res Rev* 2021;**34**:1-16.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Moermans C, Groupe de recherche GIGA I³, ULiège, Belgique.
Email : c.moermans@chuliege.be