

Les allergies respiratoires

un handicap
au quotidien



Les allergies respiratoires un handicap au quotidien



Les troubles allergiques constituent un grave problème de santé publique, comme documenté par l'OMS et d'autres organismes de premier plan tels que la Fédération européenne des associations d'allergiques et de malades respiratoires (EFA). Les maladies allergiques sont en effet très prévalentes, particulièrement dans les pays développés où leur incidence approche les 30%. À ce titre, les maladies allergiques sont **classées par l'OMS au 4^e rang mondial des pathologies chroniques les plus fréquentes**.

Les réponses allergiques peuvent se produire dans la plupart des sites où les surfaces épithéliales sont en contact avec l'environnement. Les réponses aux allergènes respiratoires présents dans l'air provoquent notamment la rhinite allergique dans les voies nasales et l'asthme dans les poumons. Leurs conséquences sur la qualité de vie et les activités des patients sont importantes et leur retentissement sur le plan économique est lui aussi conséquent. Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la rhinite allergique et l'asthme permet aujourd'hui de mieux aborder les stratégies préventives et thérapeutiques de ces pathologies en forte progression.

SOMMAIRE

- *La prévalence des allergies respiratoires dans la population générale* P 2
- *L'impact des allergies respiratoires sur la qualité de vie* P 3
- *Les données récentes sur la physiopathologie des allergies respiratoires* P 4
- *Les facteurs prédisposant aux allergies respiratoires* P 6
- *Les allergies respiratoires insuffisamment soignées* P 8
- *Comment prévenir et faire face aux allergies respiratoires ?* P 9
- *Références bibliographiques* P 14

Prévalence des allergies respiratoires dans la population générale

Les allergies respiratoires font partie des maladies les plus répandues au monde, au 4^e rang des préoccupations de l'OMS en ce qui concerne les maladies chroniques⁽¹⁾.

Les données recueillies par l'EFA montrent qu'environ 30 % de la population européenne souffre d'allergies respiratoires⁽²⁾. L'OMS de son côté estime que 400 millions de personnes souffrent de rhinite allergique et 300 millions d'asthme.

Les allergies respiratoires commencent dans la plupart des cas chez les jeunes enfants de 4-5 ans.

Les symptômes évoluent avec l'âge : le bébé atopique est principalement sensibilisé au lait de vache. L'allergie aux acariens, aux poils de chat et autres allergènes de l'air intérieur se développent ultérieurement, et apparaît ainsi plus fréquente à l'âge préscolaire et scolaire. La rhinite allergique saisonnière et la sensibilisation aux allergènes polliniques s'installent à ce moment là. Il existe ainsi un continuum dans les manifestations atopiques.

Cette progression est souvent mentionnée sous le terme de « marche allergique », montrant que les manifestations se succèdent dans le temps et peuvent éventuellement évoluer vers des formes plus graves (Figure 1).

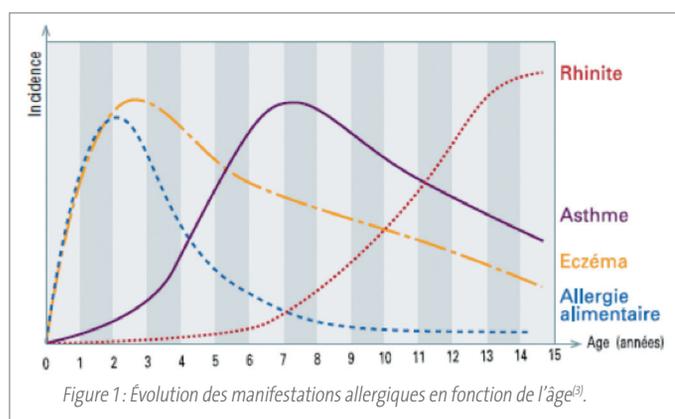


Figure 1 : Évolution des manifestations allergiques en fonction de l'âge⁽³⁾.

La rhinite allergique est la plus fréquente des rhinites non infectieuses ; elle affecte 10 à 30 % des adultes⁽⁴⁾.

Une grande enquête menée au niveau de la population française en 2004 estimait notamment la prévalence de la rhinite allergique à 24,5 %. La prévalence de la rhinite allergique augmente avec l'âge, surtout chez les enfants issus de famille atopique et dans 80 % des cas, les symptômes se développent durant les 20 premières années de la vie⁽⁵⁾. Bien qu'il soit particulièrement prévalent chez l'enfant, l'asthme persiste fréquemment chez l'adulte⁽⁶⁾.

En France, l'asthme allergique touche environ 10 à 15 % des enfants (enquête I.S.A.A.C.) et **8 % des adultes** (enquête européenne sur la santé respiratoire) et les formes graves sont à l'origine de près de 2000 décès par an.

En Europe, la prévalence varie selon un gradient nord-sud de 18 % au Royaume-Uni à 4 % en Espagne, alors qu'elle atteint 5,5 % en Asie du sud-est, 9 % en Asie pacifique, 17 % en Amérique du nord, 25 % en Australie⁽¹⁾.



Impact des allergies respiratoires sur la qualité de vie



La rhinite allergique correspond à l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales engendrées par le contact de la muqueuse nasale avec des allergènes auxquels l'individu est sensibilisé. Les principaux agents responsables sont les pneumoallergènes. Historiquement, les cliniciens distinguaient la rhinite allergique saisonnière de la rhinite allergique perannuelle (provoquée par des allergènes présents tout au long de l'année comme les acariens et les squames d'animaux). Cette distinction reposait sur la périodicité de l'exposition aux allergènes.

Cependant, cette classification était inadaptée pour plusieurs raisons. De nombreux patients sensibilisés à un allergène saisonnier se plaignent de symptômes permanents tandis que certains patients sensibilisés à un allergène domestique ne souffrent de symptômes que quelques semaines par an. Ces constatations ont motivé la réflexion autour d'une nouvelle classification de la rhinite allergique. Cette dernière intègre deux critères importants: la **fréquence** des symptômes (intermittents ou persistants) et leur **sévérité** (légère, ou modérée à sévère). Cette classification rend ainsi mieux compte de l'impact de la rhinite allergique sur la qualité de vie. La rhinite allergique se manifeste par un début brutal avec **éternuements en salve, prurit nasal** (grattage de nez), **hydrorrhée** (écoulement nasal clair), **obstruction nasale** (nez bouché) et **anosmie** (absence d'odorat) (Tableau 1).

La plupart des patients signale souffrir d'au moins un symptôme et 98,2 % souffrent de 2 ou plusieurs symptômes⁽⁷⁾. Au cours de la pollinose, l'atteinte oculaire de type conjonctivite est souvent un symptôme gênant. Dans l'étude française INSTANT, 52 % des sujets avec une rhinite allergique présentaient également des symptômes oculaires dont les facteurs déclenchant pouvaient être les pollens (51,3 %), les acariens et la poussière (34,8 %), les animaux (12,2 %) ou la pollution (3,8 %). La co-morbidité essentielle de la rhinite allergique est l'asthme. Plus de 40 % des patients avec une rhinite allergique ont également un asthme et plus de 80 % des patients asthmatiques souffrent de rhinite concomitante⁽⁴⁾. D'autres co-morbidités ont également été observées telles que les sinusites, les polyposes nasales, les infections respiratoires hautes ou encore les otites moyennes.

Physique	%	Mental	%
Obstructions nasales	78	Se sentent fatigués	80
Hydrorrhées	62	N'ont pas le moral	65
Sécrétions post-nasales	61	Se sentent irritables	64
Rougeurs et démangeaisons des yeux	53	Dépression	36
Larmoiments	51	Malaise général	23
Éternuements répétés	51		
Maux de tête	51		
Démangeaisons nasales	46		
Douleurs faciales	43		
Douleurs de l'oreille	30		

Tableau 1: Symptômes associés à la rhinite allergique⁽⁴⁾.

Anciennement caractérisé comme une maladie causée par le spasme des muscles lisses des bronches, **l'asthme est maintenant défini comme une pathologie inflammatoire complexe, persistante et chronique des voies respiratoires, qui résulte d'une activation inappropriée du système immunitaire**. L'asthme allergique est caractérisé par des épisodes de **dyspnée** (dus à l'obstruction des voies respiratoires par la production excessive de mucus), et par une **hyperréactivité bronchique** dans laquelle la constriction des voies respiratoires est provoquée par la contraction excessive des muscles lisses bronchiques en réponse à la présence d'allergènes ou d'irritants dans les voies respiratoires⁽⁶⁾. Les symptômes communs de la maladie sont la toux, une respiration sifflante et une oppression thoracique. Ces symptômes sont généralement associés à une limitation généralisée, mais variable, du passage de l'air qui est au moins partiellement réversible sous l'effet des médicaments.

La qualité de vie des patients souffrant de rhinite et d'asthme allergiques est souvent gravement mise à mal, tout comme leur vie sociale, leur carrière et, même, leurs résultats scolaires. La plupart des patients présentant une rhinite allergique considère que **leurs symptômes impactent significativement leurs activités quotidiennes** (76,5 %) et leur performance scolaire ou au travail (73,5 %). À ce titre, ces maladies constituent la première cause de perte de jours de travail⁽²⁾. 43 % des patients touchés par ces affections connaissent des **troubles du sommeil** et 39 % ont du mal à s'endormir. Les symptômes de la rhinite allergique semblent également **affecter l'humeur des patients**: 80 % disent **se sentir fatigués**, 64 % **se sentir irritables** et 23 % **ressentir un malaise général**. Les maladies allergiques sont responsables d'une forte morbidité dont le coût pour la société est élevé. Le coût total de l'asthme en France est estimé à 1,5 milliards d'euros, dont 65 % représentent des coûts directs (hôpital, traitements, consultation) et 35 % des coûts indirects (absentéisme). Le coût de la rhinite allergique serait également important mais plus difficile à estimer⁽¹⁾.

Données récentes sur la physiopathologie des allergies respiratoires

L'allergie ou hypersensibilité de type I est une réaction immunitaire inappropriée de notre corps contre une substance appelée allergène. Les allergènes en cause dans les allergies respiratoires sont essentiellement des allergènes inhalés. Le rôle des allergènes domestiques, initialement reconnus comme présents dans la « poussière de maison » est important: il s'agit des acariens, et en particulier sous nos climats de *Dermatophagoides pteronyssinus*, des blattes, des squames de chiens, de chats, ou encore de certaines moisissures. D'autres sont extra-domestiques, et parmi ceux-ci, notamment les pollens de graminées, d'arbres, d'herbacées. Lorsque l'agent sensibilisant est présent en permanence dans l'environnement on parle d'allergie perannuelle ou permanente. Dans le cas des pollens, mais aussi de certaines moisissures, le déclenchement des crises est en relation avec un calendrier précis, qui correspond à la présence de l'agent sensibilisant dans l'environnement; on parle alors d'allergie saisonnière ou intermittente.

Les mécanismes de l'allergie se passent classiquement en 2 temps:

- ▶ une reconnaissance de l'allergène par des cellules immunocompétentes (**phase de sensibilisation**),
- ▶ une réaction allergène/anticorps spécifique de type IgE, fixé sur des cellules cibles (telles que les mastocytes, basophiles ...) et responsables, par la libération de substances effectrices (histamine, leucotriènes et prostaglandines ou encore cytokines pro-allergiques comme l'IL-4 ou l'IL-5) des manifestations allergiques (**phase effectrice**) (Figure 2).

La réaction allergique, notamment dans les voies respiratoires, est caractérisée par une **phase précoce**, de survenue rapide, qui résulte de la libération rapide d'histamine qui possède des propriétés vasodilatatrices et vasoperméatives, et qui exerce des effets constricteurs sur les fibres musculaires lisses. L'activation des mastocytes conduit aussi, mais avec un certain retard, à la synthèse de prostaglandines, de thromboxanes ou encore de leucotriènes. Ces médiateurs sont responsables d'un afflux local et d'une activation des cellules « effectrices secondaires » (éosinophiles, basophiles, macrophages), elles-mêmes sensibilisées par des IgE, et susceptibles d'être à leur tour activées par les allergènes. Les médiateurs et facteurs pro-inflammatoires libérés par ces cellules tels que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 sont à l'origine de la **phase tardive**, prolongée, de la réaction allergique.

Il est donc classiquement admis que les cytokines produites par les lymphocytes T présents sur le site de la réaction sont de type Th2, et leur production est corrélée avec la sévérité des symptômes. Ainsi, un déséquilibre de la balance lymphocytaire Th1/Th2 en faveur de la population Th2, impliquée dans la synthèse des IgE, est communément accepté comme étant une caractéristique des pathologies de l'atopie. Cependant, l'identification à la fin des années 1990 de petites populations de lymphocytes T distinctes des populations Th1 et Th2, d'abord les lymphocytes T régulateurs (Treg) puis plus récemment les lymphocytes Th17, Th9 et Th22, a contribué à la **remise en cause d'un dogme Th1/Th2 réducteur et à l'élaboration de modèles plus complexes** dans lesquels de multiples populations prendraient place (Figure 2).

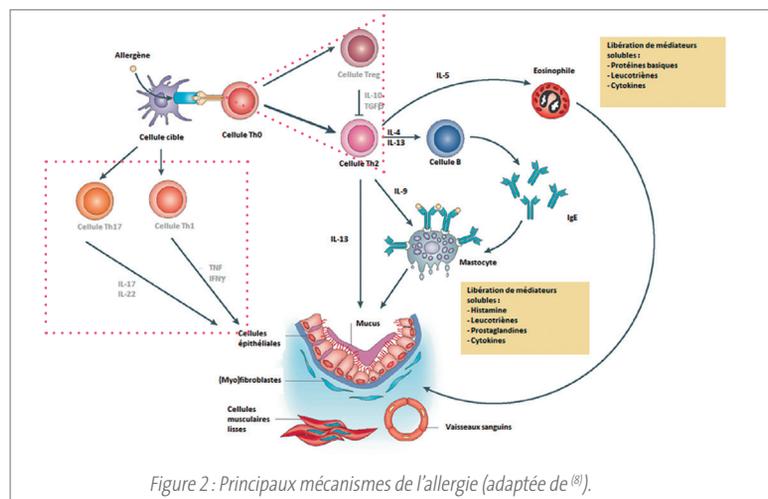
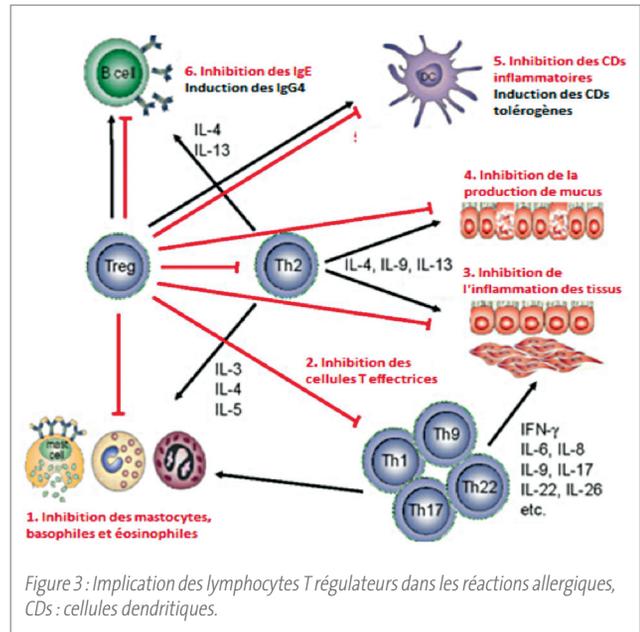


Figure 2: Principaux mécanismes de l'allergie (adaptée de [6]).



Les Treg recouvrent plusieurs sous-populations plus ou moins intriquées ayant un rôle distinct (Th3, Tr1, ou encore CD4+CD25+Foxp3+). Ils ont la capacité, comme leur nom l'indique, de réguler l'activation ou les fonctions effectrices des autres lymphocytes T tels que les Th1, Th2 ou encore Th17 et ainsi de restreindre les réponses démesurées de notre organisme (production excessive d'IgE suite à l'activation des Th2 ou de cytokines pro-inflammatoires suite à l'activation des Th1 par exemple). Cette action immunorégulatrice se fait en partie par contact direct ou via la production de cytokines immunosuppressives ou immunorégulatrices telles que l'IL-10 et/ou le TGF- β . **Dans les allergies respiratoires, on considère que ces Treg constituent le substratum de la tolérance normale vis-à-vis des allergènes, et que c'est une rupture de cette tolérance qui mène à l'allergie.** Les Treg sont notamment capables d'inhiber l'activation des cellules Th2, et donc de minimiser la production d'IL-4, IL-5, IL-13 et d'IL-9, cytokines essentielles pendant la phase effectrice des réactions allergiques (Figure 3). Les Treg peuvent restreindre l'inflammation allergique via une action directe sur les mastocytes, basophiles et éosinophiles. Ils exercent également un effet direct sur les cellules B en réprimant la production d'IgE spécifiques des allergènes et en induisant la production d'IgG4.

Une relation forte entre le déficit quantitatif et qualitatif en Treg et le risque d'allergie et d'asthme a été mise en évidence dans diverses études très récentes. Le pourcentage de Treg Foxp3(+) et les concentrations en IL-10 sériques sont notamment plus faibles chez les sujets présentant une rhinite allergique ou un asthme allergique modéré à sévère (aux acariens) que chez les sujets sains⁽⁹⁻¹¹⁾. À l'inverse, une augmentation de la fréquence des cellules effectrices Th2 et Th17 ainsi que des concentrations en IL-4, IL-5, IL-17 et TNF- α est observée dans les sécrétions nasales ou au niveau sanguin de ces patients. Le volume de réserve expiratoire est également corrélé de manière positive avec le pourcentage de cellules Treg et de manière négative avec la fréquence des cellules Th17⁽¹²⁾.

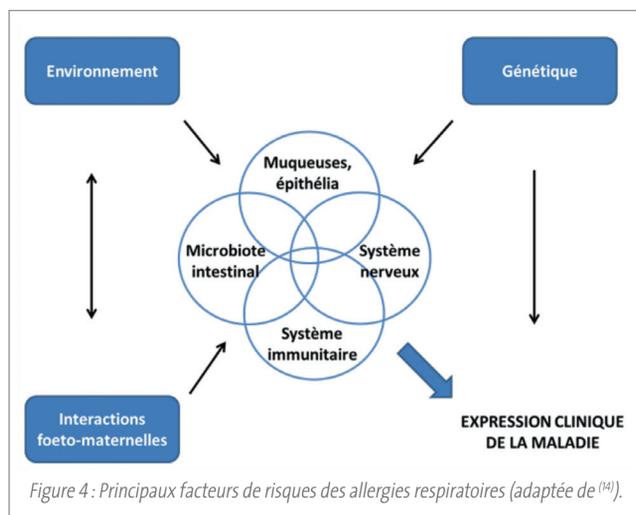


De plus, tout se passe comme s'il existait un gradient de l'activation des Treg, du sujet normal au sujet allergique en exacerbation, avec une activation maximale chez le premier et minimale chez le dernier. Ce déficit en Treg semble constitutif dans l'asthme et inductible par l'allergène chez le sujet atopique porteur de rhinite allergique (aux graminées, au bouleau ou encore aux acariens)⁽¹³⁾.



Facteurs prédisposant aux allergies respiratoires

Les allergies, en particulier respiratoires, sont de plus en plus fréquentes. **Elles sont certes liées à des facteurs génétiques mais également environnementaux et à notre mode de vie** (Figure 4). A ce titre, elles peuvent être considérées comme une maladie de civilisation.



Certaines personnes sont en effet plus susceptibles de produire des anticorps IgE dirigés contre les allergènes du fait d'un terrain familial. On parle alors de **patient atopique** ou qui souffre d'atopie. La démonstration que l'atopie est en grande partie héréditaire vient d'études faites chez des jumeaux : si l'un des jumeaux développe une maladie allergique, l'autre développera aussi une maladie allergique dans 75 % des cas ⁽⁶⁾.

Les études génétiques réalisées sur des personnes atopiques ont montré que de multiples loci contribuent à l'atopie. Cinq régions génétiques sont régulièrement étudiées : la région du CMH de classe II, les loci des principales cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13), le locus de la chaîne β de Fc ϵ RI (récepteur pour les IgE présent sur les mastocytes), les loci des gènes STAT6 et l'IFN- γ , et le locus codant pour les chaînes TCR α et δ . Plus récemment un polymorphisme dans le gène codant pour Foxp3 a été mis en évidence chez les patients présentant une rhinite allergique ⁽¹⁵⁾.

Plusieurs facteurs environnementaux contribuent au développement d'allergies spécifiques. Ainsi dans les pays scandinaves, les allergies au pollen de bouleau, très abondant au printemps, sont beaucoup plus fréquentes chez les bébés nés à la fin de l'hiver ou au début du printemps que chez ceux nés à un autre moment de l'année,

ce qui suggère l'existence d'une période critique après la naissance pendant laquelle la sensibilisation est la plus susceptible de conduire à une allergie à ce pollen. Il existe également une corrélation entre le climat et l'apparition d'une rhinite allergique car le type d'allergène dépend du climat et de la localisation géographique.

En Europe, la concentration en acariens est inversement proportionnelle à l'altitude, ce qui conditionne le type de sensibilisation aux pneumoallergènes. L'environnement intérieur est un facteur important d'exposition aux allergènes chez le jeune enfant notamment qui passe l'essentiel de son temps à la maison, surtout dans les pays froids. Enfin, **la pollution atmosphérique et ses différents composants**, les oxydes d'azote, l'ozone, le dioxyde de soufre, le monoxyde de carbone et les composés organiques volatils **sont considérés comme étant des facteurs de risque d'apparition et d'exacerbation des allergies respiratoires.**

Les études épidémiologiques conduites dans différents pays ont démontré une forte association entre le niveau des émissions liées au trafic des véhicules à moteur et l'augmentation des symptômes d'asthme ou de rhinite allergique ⁽¹⁶⁾. Les effets spécifiques des particules diesel sur les maladies allergiques respiratoires ont notamment été analysés chez l'animal, ainsi qu'*in vitro* et *in vivo* chez l'homme. Les principaux résultats suggèrent un effet adjuvant des particules diesel sur le développement et l'intensité des réponses inflammatoires allergiques.

Dans les modèles animaux, l'exposition aux particules diesel induit une augmentation de l'hyperréactivité bronchique et de l'inflammation des voies aériennes d'origine allergique. Lors d'une exposition combinée avec des allergènes, les particules diesel agissent comme des adjuvants en augmentant les réponses humorales IgE dépendantes, en induisant l'expression de cytokines de type Th2 et en majorant l'hyperréactivité bronchique. Chez les sujets allergiques, lors de tests de provocation nasale, les taux d'IgE spécifiques sont 20 à 50 fois plus élevés et les concentrations d'histamine nasale multipliées par 3 en présence de particules diesel.

Ces dernières années, un nouveau paradigme impliquant l'écosystème intestinal et son rôle dans la modulation de la réponse T sur l'ensemble des muqueuses



s'est fait jour dans le champ de la recherche étiologique sur les allergies. Une vingtaine d'études épidémiologiques ont notamment mis en évidence **une relation entre les maladies allergiques et le microbiote intestinal**⁽¹⁷⁾. Ainsi, des différences dans la composition du microbiote (ou dysbiose intestinale) ont été observées entre des enfants vivant dans des pays présentant des incidences faibles versus élevées de maladies allergiques, ainsi qu'entre enfants d'un même pays, mais présentant ou non des signes d'allergie. Les genres et les espèces impliqués varient d'une étude à l'autre. Certains auteurs mettent en évidence un lien entre une augmentation des *Clostridium* et le risque de développer un eczéma, une rhinite allergique ou une sensibilisation allergénique. D'autres études se sont focalisées sur le genre *Bifidobacterium*, considéré comme important car il représente un élément dominant du microbiote des jeunes enfants. Il a ainsi été démontré que le microbiote des enfants atopiques était moins riche en *Bifidobacterium* que celui des sujets témoins non allergiques.

Le rôle du microbiote intestinal est également souligné par diverses études d'observation qui mettent en évidence un lien entre une augmentation du risque de dermatite atopique, de rhinite allergique et d'asthme et l'utilisation d'antibiotiques à un âge précoce⁽¹⁸⁾. Cette relation entre atopie et traitements antibiotiques pourraient être liée à une modification drastique de la composition du microbiote intestinal chez le nourrisson et le jeune enfant, modification susceptible d'empêcher l'optimisation des mécanismes de la tolérance orale et d'augmenter la réactivité immunologique de type Th2.

Enfin, d'autres facteurs de risques déclenchant ou aggravant ont été proposés tels que la surcharge pondérale, le tabagisme passif, certains facteurs hormonaux et obstétricaux et plusieurs médicaments⁽¹⁹⁾. Le rôle protecteur possible de la vie au contact des animaux de la ferme (souvent qualifié d'«hypothèse hygiéniste») ou encore de l'allaitement maternel est également décrit dans plusieurs études.



Les allergies respiratoires insuffisamment soignées

Souvent sous-estimées ou mal identifiées, **les allergies respiratoires font trop fréquemment l'objet d'une prise en charge insuffisante, inadaptée ou tardive**. Chez les patients souffrant de rhinite allergique, il s'écoule en moyenne 5 ans avant qu'une solution adaptée à leur maladie soit proposée, un acte nécessaire pour améliorer leur quotidien et éviter les risques d'aggravation. Un diagnostic précoce et précis de la maladie permet bien souvent une prise en charge et un suivi médical appropriés. **La prise en charge des allergies respiratoires comporte principalement trois volets : l'éviction allergénique** lorsque cela est possible ; **le traitement symptomatique** ; **l'immunothérapie allergénique** ou spécifique qui, selon l'OMS, serait le seul traitement susceptible de modifier le cours naturel de la maladie allergique⁽¹⁾.

Dans tous les cas, les mesures d'éviction, chaque fois qu'elles sont possibles, doivent être mises en place.

Le traitement symptomatique peut être local (spray nasal, gouttes oculaires) ou général (comprimés). Rhinite et conjonctivite allergiques sont actuellement bien contrôlées par des médicaments anti-allergiques (antihistaminiques de 1^{re} et 2^e génération) et anti-inflammatoires (corticoïdes) ; leur utilisation dépend du rythme et de l'intensité des symptômes. Les effets indésirables des anti-histaminiques sont rares ; des céphalées, troubles digestifs, réactions cutanées allergiques, troubles du rythme cardiaque, ainsi que des risques de sédation et de somnolence ont néanmoins été rapportés⁽²⁰⁾. En ce qui concerne l'asthme, il faut distinguer les médicaments de la crise d'asthme, qui agissent en quelques minutes, parmi lesquels les bronchodilatateurs de la classe des β -2 mimétiques et les médicaments de fond, qui sont des médicaments anti-inflammatoires, parmi lesquels les glucocorticoïdes, le montélukast et l'omalizumab (anticorps anti-IgE). Là encore, leur association dépend du contrôle de l'asthme et se fait en cinq étapes successives. **Ces traitements symptomatiques sont généralement efficaces mais leur effet cesse dès l'arrêt de la prise car ils ne s'attaquent ni à la cause ni à la chronicité de la maladie allergique.**

Depuis sa description, en 1911 par Noon et Freeman, la désensibilisation, encore appelée immunothérapie allergénique (ITA), a été très largement utilisée par voie sous-cutanée. L'administration par voie sub-linguale a connu par la suite un développement rapide en raison de sa simplicité d'administration et de l'absence d'effets secondaires graves rapportés. Le traitement mis en

place adapte durablement la réponse immunitaire de l'organisme par l'administration progressive de l'allergène responsable, à des doses permettant d'atteindre la dose qui améliore les symptômes. L'administration se poursuit durant 6 mois pendant 3 saisons consécutives pour les allergies saisonnières ou toute l'année pour les allergies perannuelles. **Le traitement de sensibilisation s'étale alors sur une durée de 3 à 5 ans.** De nombreux mécanismes immunologiques ont été proposés au fil du temps pour expliquer l'efficacité de l'ITA avec notamment une baisse des IgE spécifiques et une augmentation des anticorps IgG bloquants. Ces réponses, essentiellement humorales, ne sont pas forcément corrélées avec l'efficacité clinique. Des travaux plus récents suggèrent une modification de la réponse immunitaire T, par déviation vers un profil de type Th1 (augmentation des Th1 et diminution des Th2) et induction de cellules régulatrices (génération de T CD4+CD25+Foxp3+ et de Tr1), capables d'inhiber les réactions lymphocytaires Th2. **Le recours à l'ITA dans le traitement de la rhinite allergique est justifié chez les patients insuffisamment ou non contrôlés par les traitements symptomatiques (antihistaminiques et/ou corticoïdes par voie nasale) et donc sans alternative thérapeutique, du fait de la sévérité de leur maladie,** comme le rappellent les recommandations des différentes conférences de consensus⁽¹⁾. En France, près de 250000 patients sont aujourd'hui efficacement traités chaque année par désensibilisation, ce qui reste modeste au regard des 16 millions d'allergiques. De plus, **l'application d'un taux de remboursement variant de 15 % à 65 % prive de nombreux malades de l'accès à ce traitement.**



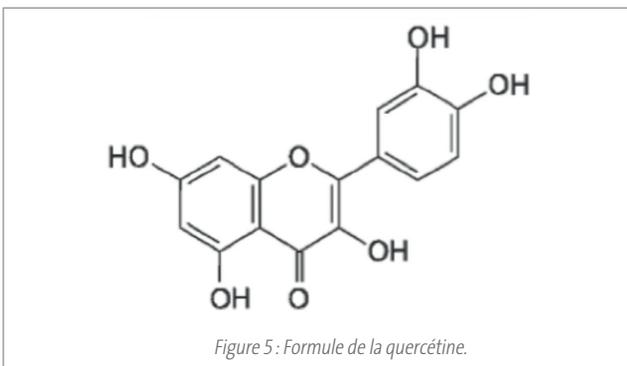


Comment prévenir et faire face aux allergies respiratoires ?

Plusieurs études récentes ont mis en évidence l'intérêt d'une complémentation naturelle dans la prise en charge des allergies respiratoires. Dans ce domaine les résultats les plus prometteurs concernent un petit groupe de nutriments tels que la quercétine, l'acide rosmarinique, les probiotiques et, les oméga-3. Les études sur les micronutriments bien qu'encourageantes notamment sur la vitamine D restent encore sporadiques.

► La quercétine

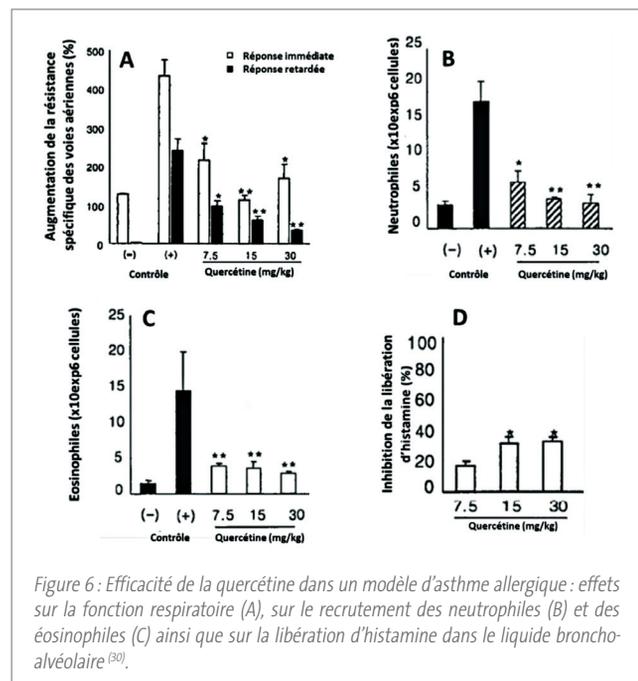
La quercétine est un polyphénol de la classe des flavonoïdes de type flavonol (Figure 5). Les oignons sont l'une des sources les plus intéressantes de quercétine : ils en fournissent environ 15 mg par 100 g. On retrouve la quercétine dans d'autres d'aliments incluant le thé, les pommes, les brocolis ainsi que dans certaines graines et fruits oléagineux tels que les noix. La consommation journalière en quercétine, dans le cadre d'un régime occidental typique, varie de 0 à 30 mg avec une valeur moyenne de 10 mg/jour⁽²¹⁾.



La quercétine agit comme un anti-histaminique. C'est un puissant inhibiteur de la libération d'histamine par les basophiles et mastocytes (activées en présence de différents agonistes). Une étude réalisée *ex vivo* à partir de cellules de l'épithélium nasal (prélevées chez des patients avec une rhinite allergique perannuelle) a notamment permis de mettre en évidence une diminution de 46% à 96% de la production d'histamine en présence de quercétine (10^{-5} mM à 10^{-4} mM)⁽²²⁾. **La quercétine inhibe également l'expression et la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5, le TNF- α , ou encore l'IL-1 β et de chimiokines telles que l'éotaxine⁽²³⁻²⁵⁾.** Plusieurs mécanismes d'action anti-histaminique et anti-inflammatoire de la quercétine ont été proposés tels qu'une modulation

de l'activité de la PI3K (en se fixant dans le site catalytique de l'enzyme) ou encore l'inhibition du facteur de transcription NF- κ B et de la MAPkinase p38.

L'efficacité de la quercétine administrée oralement, par inhalation ou encore voie intra-péritonéale a également été démontrée *in vivo* dans différents modèles animaux d'asthme allergique à l'ovalbumine (souris et cochons d'Inde)⁽²⁶⁻²⁹⁾. Une **amélioration des symptômes liés à l'asthme** (tels qu'une diminution de la résistance des voies aériennes de 29,87% à 31,60% et une amélioration de la réponse pulmonaire à la méthylcholine), une **diminution de la production d'histamine, du recrutement des cellules inflammatoires** au niveau du liquide broncho-alvéolaire, du sang et du parenchyme pulmonaire et une réduction de la **sécrétion de cytokines pro-inflammatoires de type Th2** (IL-4 et IL-5 principalement) ont notamment été rapportés (Figure 6).

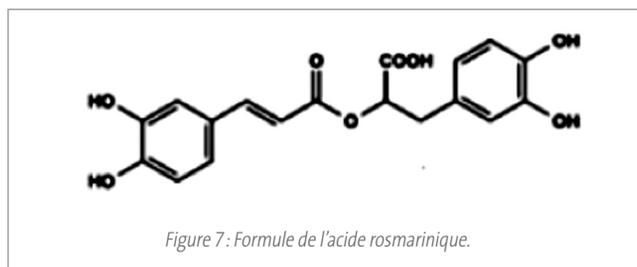


Ainsi, *in vivo*, la quercétine semble diminuer les symptômes liés aux allergies et à l'asthme par une inhibition de la production d'histamine et par une réduction de l'inflammation des voies respiratoires. Chez l'Homme, seule une étude épidémiologique menée en Finlande sur 10 054 sujets a été réalisée et a permis de mettre en évidence un lien entre régime riche en quercétine et un risque réduit d'asthme⁽³¹⁾.

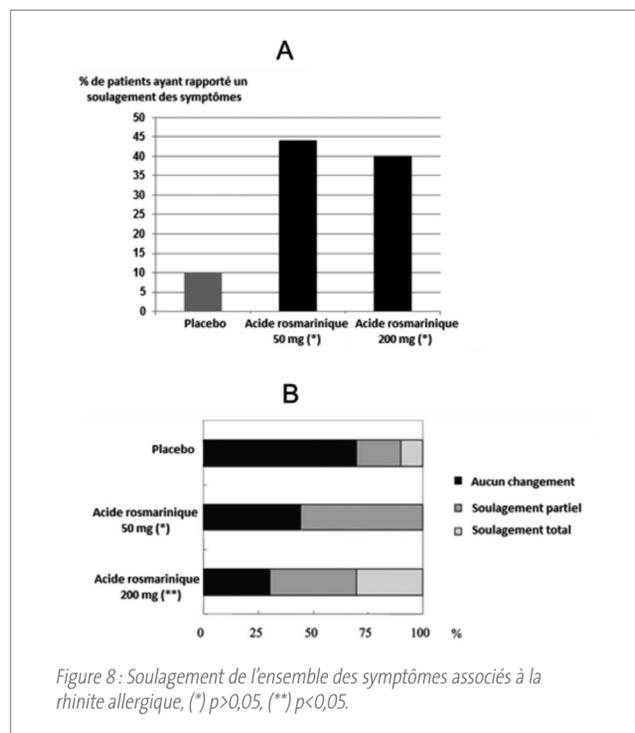
Comment prévenir et faire face aux allergies respiratoires ?

► L'acide rosmarinique

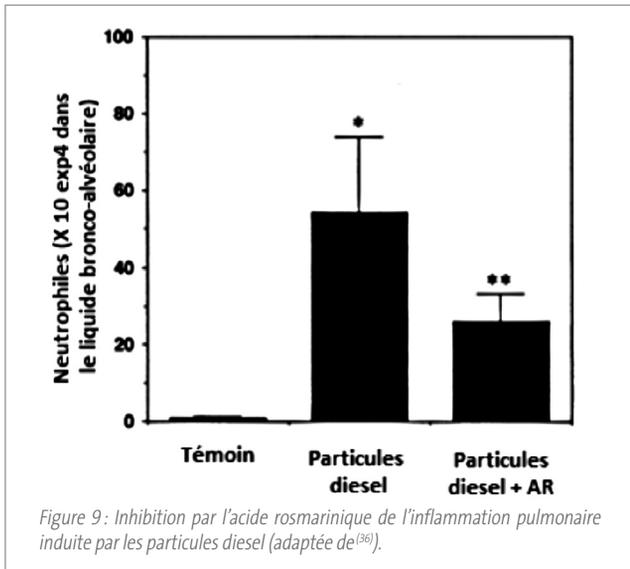
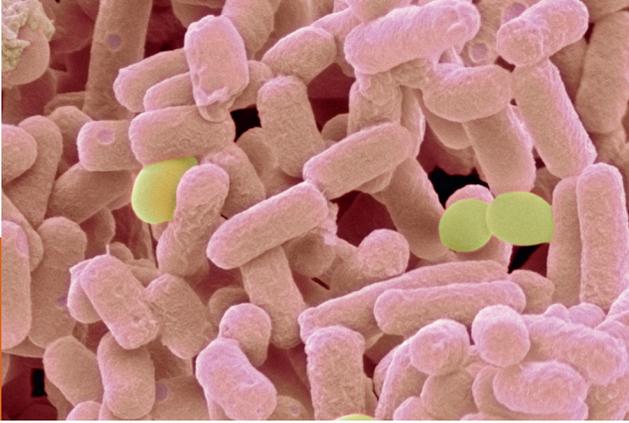
L'acide rosmarinique est un ester d'acide caféique et d'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (Figure 7). Son nom provient du nom de la plante à partir de laquelle il a été isolé, le romarin (*Rosmarinus Officinalis*). Il est présent dans les espèces de la famille des *Lamiaceae* (romarin, sauge, sarriette ou encore mélisse), ainsi que dans certaines plantes de la famille des *Boraginaceae* et des *Apiaceae*. Son rôle biologique dans les plantes est un rôle de défense contre les pathogènes et les herbivores.



Chez l'Homme, plusieurs propriétés biologiques notamment anti-inflammatoires lui sont attribuées ce qui en fait un composé pharmacologiquement intéressant. Dans une étude clinique réalisée en double aveugle contre placebo chez des patients présentant une **rhinite allergique**, la consommation d'acide rosmarinique (50 mg ou 200 mg) pendant 21 jours a notamment **permis d'améliorer l'ensemble des symptômes** (Figure 8A)⁽³²⁾. Une **diminution significative des démangeaisons des yeux et du nez ainsi que du larmoiement des yeux** a également été observée. Dans une seconde étude clinique réalisée cette fois-ci avec des extraits de *Perilla* contenant différentes quantités d'acide rosmarinique, des effets bénéfiques ont été obtenus sur l'ensemble des symptômes après 21 jours de consommation (Figure 8B)⁽³³⁾.



In vivo, dans des modèles animaux de rhinite et d'asthme allergiques, l'administration d'acide rosmarinique permet également de **diminuer les symptômes** (diminution du frictionnement des yeux, oreilles, nez) et d'**améliorer les paramètres immunitaires** : **diminution des concentrations en IgE** (sérum, rate, muqueuse nasale), **de la libération d'histamine et de cytokines pro-inflammatoires** (IL-1 β , IL-6, TNF- α au niveau de la muqueuse nasale; IL-4, IL-5 et éotaxine au niveau de la muqueuse pulmonaire) ainsi que **réduction de l'infiltration des cellules mastocytaires et des éosinophiles** au niveau de la muqueuse nasale et des sécrétions broncho-alvéolaires^(34, 35). Enfin, la consommation d'acide rosmarinique **permet d'inhiber les lésions et l'inflammation pulmonaires induites par les particules diesel** (Figure 10)⁽³⁶⁾. Une diminution des quantités de neutrophiles ainsi que de l'expression de KC, de l'IL-1 β , de MCP-1, de MIP-1 α , des ARNm codant pour iNOS au niveau du liquide broncho-alvéolaire a notamment été observée (Figure 9).



► Les probiotiques

Des déséquilibres du microbiote ou dysbioses ont été mis en cause dans les dysfonctionnements associés aux allergies. Ils impliquent notamment des modifications de l'implantation séquentielle des bactéries intestinales au cours de la petite enfance, phase cruciale impliquée dans le développement du système immunitaire⁽³⁷⁾. Certains modèles expérimentaux effectués chez des animaux axéniques (sans microbiote) confirment également le rôle du microbiote dans la restauration de la tolérance vis-à-vis d'allergènes. **Cette relation forte entre microbiote intestinal et allergie suggère qu'une modulation du microbiote pourrait prévenir les allergies et soutient l'utilisation rationnelle des probiotiques⁽³⁸⁾.**

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates confèrent un bénéfice sur la santé⁽³⁹⁾. Ils peuvent être présents ou introduits dans certains aliments, compléments alimentaires, ou encore des médicaments. Les probiotiques les plus connus sont les bactéries lactiques (lactobacilles, streptocoques et lactocoques) et les bifidobactéries, largement utilisées dans les yaourts et autres produits laitiers fermentés. Le concept de probiotique n'est pas nouveau. Le terme probiotique a été employé pour la première fois en 1965, mais le concept sous-jacent date du début du XX^e siècle. C'est alors qu'Elie Metchnikoff, bien connu pour ses travaux sur la phagocytose, émet ses théories sur l'influence positive des laits fermentés riches en

lactobacilles sur la longévité des Bulgares consommant ces produits. Depuis, les recherches sur les probiotiques se sont multipliées et la liste de leurs effets santé s'est allongée. À ce jour, plusieurs études cliniques mettant en jeu des probiotiques ont notamment donné des résultats très encourageants et suggèrent que certaines souches sont efficaces sur la santé humaine.

Depuis la première publication en 1997 sur l'intérêt des probiotiques dans la prévention des allergies, plusieurs études cliniques randomisées contre placebo ont été publiées. Ces études focalisées initialement sur l'enfant et la prévention de l'eczéma atopique ont vu leur champ d'investigation s'élargir aux allergies respiratoires aussi bien chez l'enfant que chez l'adolescent et l'adulte. Ainsi, dans une étude épidémiologique réalisée chez 1 223 enfants issus de familles allergiques, Sandini et al. ont mis en évidence que **la consommation de probiotiques entre 0 et 5 ans permet de réduire de 54% le risque de rhinite allergique à 5 ans⁽⁴⁰⁾.** Dans une méta-analyse publiée en 2010 et regroupant 7 études cliniques réalisées chez des patients avec une rhinite allergique, les auteurs ont observé **une amélioration de la qualité de vie et une diminution du nombre de rhinites par an dans le groupe probiotiques comparativement au groupe placebo⁽⁴¹⁾.** L'utilisation de certaines souches probiotiques peut également s'accompagner d'une **diminution de la fréquence et de l'intensité des symptômes, de la prise d'antihistaminiques, de l'infiltration des éosinophiles** au niveau de la muqueuse nasale, **ainsi que des concentrations en certaines cytokines de type Th2** telles que l'IL-4 et l'IL-5.

Les mécanismes d'action des probiotiques sur l'allergie impliquent de manière non exhaustive une amélioration de l'intégrité de la barrière épithéliale, la stimulation des réponses de type IgA mais également **l'induction de réponses régulatrices Treg capables de réguler les réponses pro-inflammatoires (Th1/Th17) ou pro-allergiques (Th2)** (Figure 10).

In vitro certaines souches de lactobacilles sont capables d'inhiber la production de cytokines de type Th2 (IL-4 et IL-5) à partir de cellules mononucléées (PBMC) prélevées chez des patients allergiques et stimulées. Cet effet inhibiteur semble dépendre de la présence de cellules présentatrices d'antigènes (tels que des monocytes). L'effet des probiotiques a également été évalué à l'aide de différents modèles expérimentaux d'allergie, après sensibilisation

Comment prévenir et faire face aux allergies respiratoires ?

des animaux par de l'ovalbumine, de la caséine, l'allergène majeur du bouleau (bet v1) ou l'acarien *Dermatophagoides pteronyssinus* (der p1), mettant en évidence une inhibition des réponses allergiques, associées à une diminution des réponses IgE et de profil Th2. En se référant à la théorie d'un défaut de régulation, il est également envisagé que **des souches ayant des propriétés immuno-régulatrices, qui favorisent notamment la production d'IL-10 et l'induction des Treg, pourraient exercer des effets bénéfiques via l'inhibition des réponses effectrices de type Th2.** Dans ce domaine, il a été démontré que la souche *Lactobacillus salivarius* LA302 était capable de stimuler préférentiellement *in vitro* et localement *in vivo* la production d'IL-10 (cytokine sécrétée par les cellules T régulatrices Tr1)^(42,43). L'administration intra-péritonéale du peptidoglycane de cette souche dans un modèle animal de colite permet également d'augmenter les quantités de cellules T régulatrices CD4+FoxP3+ (Treg agissant par contact direct)⁽⁴³⁾.

L'étude plus poussée des mécanismes d'action et de l'effet souche-spécifique des probiotiques dans le contexte de l'allergie reste donc une question importante à approfondir. **L'utilisation de souches capables d'inhiber les cytokines de type Th2 et d'activer les lymphocytes Treg constitue une stratégie préventive et thérapeutique - action aussi bien sur les symptômes que sur les mécanismes physiopathologiques - de premier choix dans les allergies respiratoires.** Des études très récentes suggèrent également que les probiotiques pourraient constituer dans les années à venir des **adjuvants intéressants pour l'immunothérapie spécifique des allergies**⁽⁴⁴⁾.

► Les acides gras polyinsaturés de type oméga-3 (AGPI N-3)

Un certain nombre d'arguments épidémiologiques suggère un rôle possible des AGPI n-3 dans la prévention de l'asthme et de la rhinite allergique, mais les études d'intervention restent d'interprétation difficile⁽⁴⁵⁾. Diverses études ont en effet suggéré que la consommation régulière de poissons, aliments riches en AGPI n-3, aurait un effet protecteur vis-à-vis des maladies allergiques et que la baisse de sa consommation observée dans les pays développés, pourrait avoir un rôle délétère. La plupart des études publiées dans le domaine ont essentiellement été réalisées chez l'enfant. Une étude prospective de 4 ans a notamment mis en évidence une relation inverse entre l'introduction du poisson durant la première année de vie et le risque de dé-

velopper un asthme et une rhinite allergiques⁽⁴⁶⁾. Une autre étude a montré chez les nourrissons que la consommation régulière de poisson durant la première année de vie était associée à une diminution du risque de maladie allergique (OR=0,76) et d'hypersensibilité allergique (OR=0,76)⁽⁴⁷⁾. Plusieurs études transversales ont également observé une corrélation entre la prévalence de l'asthme, ou des facteurs de risque pour l'asthme, et une consommation élevée d'AGPI n-6 et basse d'AGPI n-3 chez l'enfant. Plus spécifiquement chez l'adulte, il a été montré dans une étude prospective que le risque de rhinite allergique augmentait avec le rapport AGPI n-6/AGPI n-3⁽⁴⁸⁾. Dans une étude transversale réalisée chez 568 sujets, Hoff et al. ont mis en évidence qu'une élévation de la teneur érythrocytaire en EPA était associée à un moindre risque d'hypersensibilité allergique (IgE spécifiques) (OR=0,52) et de rhinite allergique (OR=0,50)⁽⁴⁹⁾.

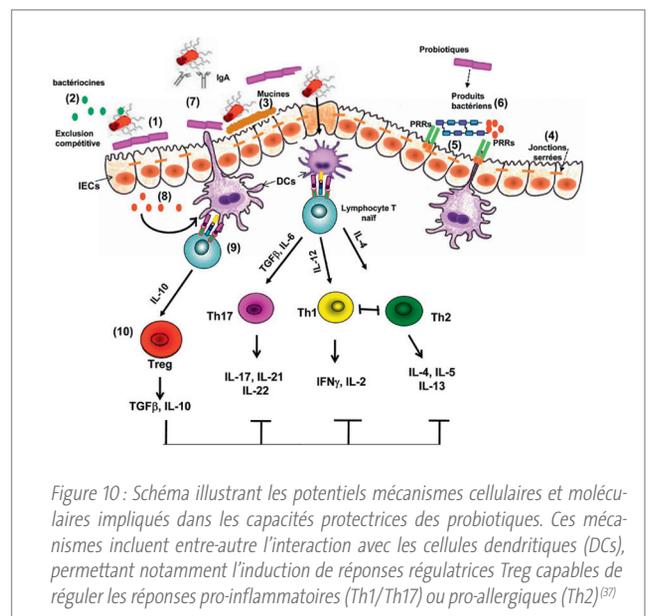


Figure 10 : Schéma illustrant les potentiels mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les capacités protectrices des probiotiques. Ces mécanismes incluent entre-autre l'interaction avec les cellules dendritiques (DCs), permettant notamment l'induction de réponses régulatrices Treg capables de réguler les réponses pro-inflammatoires (Th1/Th17) ou pro-allergiques (Th2)⁽³⁷⁾

Plus de 30 essais d'intervention ont également été réalisés avec de l'huile de poisson ou des AGPI n-3⁽⁴⁵⁾. Les résultats sont hétérogènes en fonction de la durée de l'essai, de la dose utilisée, de l'objectif de l'essai et des critères d'inclusion. Sur le plan biologique, les études montrent souvent une modification des médiateurs de l'allergie et, de la synthèse des leucotriènes. **Les études probablement les plus concluantes concernent les effets d'une complémentation en AGPI-LC n-3 chez le nourrisson et pendant la grossesse.** La complémentation en DHA et AA à la naissance est associée à une réduction du risque d'infections des voies respi-



ratoires hautes, de rhinite et de conjonctivite allergiques, d'asthme et de dermatite atopique à l'âge de 3 ans⁽⁵⁰⁾. Dans l'étude d'Olsen et al. publiée en 2008, 533 femmes enceintes ont été randomisées en 3 groupes. À partir de la 30^e semaine de grossesse, elles ont reçu, soit de l'huile de poisson (2,7 g d'AGPI-LC n-3), soit de l'huile d'olive, soit aucune complémentation. Au bout de 16 ans, la prévalence de l'asthme était réduite de 63% et celle de l'asthme allergique de 87% chez les enfants de mère complétementée en huile de poisson par rapport au témoin⁽⁵¹⁾.

Plusieurs mécanismes d'action des AGPI n-3 ont été proposés telles qu'une inhibition de la production de cytokines de type Th2 et de la différenciation des cellules de type Th2, une modification des membranes cellulaires ou encore la régulation d'un grand nombre de gènes par l'intermédiaire de l'activation de facteurs de transcription comme les PPAR⁽⁵⁰⁾.

► Les vitamines

La vitamine D est une vitamine liposoluble mais qui doit être considérée comme une pro-hormone. De nombreuses études expérimentales sont en faveur **d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D**. Elle induit notamment à partir de lymphocytes T naïfs, et via une action sur les cellules dendritiques, la différenciation de lymphocytes T régulateurs. *In vitro*, la vitamine D inhibe la prolifération des lymphocytes de type Th1 et Th2 et diminuent la production d'IFN- γ , d'IL-2 et d'IL-5; la production d'IL-4 par les lymphocytes de type Th2 est cependant augmentée⁽⁵²⁾. Chez l'Homme, dans un contexte d'allergies respiratoires, **la vitamine D est plus particulièrement documentée pour son action sur la fonction respiratoire et la capacité pulmonaire**. Les sujets ayant une concentration de 25(OH) D supérieure à 35 ng/ml ont un débit expiratoire de pointe significativement augmenté. Chez les enfants asthmatiques, un déficit en vitamine D (25 OH-D < 30ng/ml) est un facteur associé à une augmentation de la fréquence des exacerbations. En particulier, les concentrations sériques en 25 (OH) D sont négativement corrélées à la concentration sérique en IgE et au nombre d'aéroallergènes positifs (déterminés par le prick-test). De plus chez ces enfants il existe une association entre 25 (OH)D faible et besoins plus élevés en corticoïdes inhalés. Sur la rhinite allergique, Arshi et al. ont mis en évidence que des déficits sévères en vitamine D étaient plus fréquents chez les patients présentant une rhinite allergique que chez des sujets sains (30% versus 5,1%)⁽⁵³⁾. Dans la popu-

lation de l'étude NHANES, des déficits en vitamine D étaient également corrélés de manière positive à la prévalence des allergies et aussi des éternuements⁽⁵⁴⁾.

Les études réalisées sur la vitamine E donnent des résultats encourageants *in vitro* comme *in vivo* mais ne semblent pas reproductibles lors d'intervention chez l'homme. Dans l'étude de Wagner et al. réalisée dans un modèle d'asthme et de rhinite allergiques, les auteurs ont notamment mis en évidence le rôle du γ -tocophérol dans la prévention de l'infiltrations des éosinophiles au niveau des poumons, des sinus et du conduit naso-lacrymal⁽⁵⁵⁾. Le γ -tocophérol pourrait également bloqué l'effet adjuvant de l'ozone *in vivo*⁽⁵⁶⁾.

Enfin, les données sur la vitamine C sont peu nombreuses. Ainsi dans une étude relativement ancienne, Forastiere et al. ont mis en évidence que la consommation de fruits riches en vitamine C pourrait réduire le risque de respiration sifflante chez les enfants allergiques⁽⁵⁷⁾. Une étude chez l'animal réalisée avec de fortes doses de vitamine C suggère un rôle de cette vitamine dans la régulation de la balance lymphocytaire Th1/Th2 et sur l'infiltration des éosinophiles au niveau broncho-alvéolaire⁽⁵⁸⁾.

CONCLUSION

Maladies héréditaires, aggravées par l'évolution de la société moderne, industrielle et urbaine, les allergies respiratoires (rhinite et asthme allergiques) constituent un véritable problème de santé publique. Elles sont classées au 4^e rang des maladies chroniques par l'OMS. Aujourd'hui un français sur 4 souffre de ces maladies qui ne concernait que 3,8% de la population en 1968. Souvent banalisées, les allergies respiratoires, lorsqu'elles sont sévères, peuvent entraîner des conséquences sérieuses d'un point de vue clinique, social, psychologique et économique. Les traitements symptomatiques proposés sont généralement efficaces mais leur effet cesse dès l'arrêt de la prise car ils ne s'attaquent ni à la cause, ni à la chronicité de la maladie allergique. L'immunothérapie spécifique, seul traitement susceptible de modifier le cours naturel de la maladie allergique, semble aujourd'hui encore réservée à une faible catégorie de la population. Dans ce contexte, l'utilisation de nutriments et micronutriments documentés ayant à la fois une action sur les symptômes et les mécanismes physiopathologiques constitue une approche complémentaire intéressante pour répondre aux besoins insatisfaits des patients et à limiter la dégradation de leur qualité de vie.

Références bibliographiques

1. Chiriac, A. M. & Demoly, P. (2012) [Respiratory allergies.]. Presse Med.
2. European Federation of Allergy and Airways Diseases Patient's Associations (2009) Les allergies respiratoires. Pour une meilleure prise de conscience et un allègement de l'impact de ces maladies.
3. Afsset. Asthme, allergies et maladies respiratoires. 2009.
4. Pawankar, R. S., Sanchez-Borges, M., Bonini, S. & Kaliner, M. A. (2011) The burden of allergic diseases. In : WAO White Book on Allergy (World Allergy Organization ed.), pp. 27-73.
5. Scheinmann, P., Pham, T. N., Karila, C. & de, B. J. (2012) [Allergic march in children, from rhinitis to asthma : management, indication of immunotherapy]. Arch Pediatr. 19 : 330-334.
6. (2009) Allergie et hypersensibilité. In : Immunité. La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires.
7. Bousquet, J., Scadding, G. K. & Williams, A. (2013) Enquête sur le poids de la rhinite allergique en France. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique 48 : 382-389.
8. Holgate, S. T. & Polosa, R. (2008) Treatment strategies for allergy and asthma. Nat Rev Immunol. 8 : 218-230.
9. Genc, S., Eroglu, H., Kucuksezer, U. C., ktas-Cetin, E., Gelincik, A., Ustyoal-Aycan, E., Buyukozturk, S. & Deniz, G. (2012) The decreased CD4+CD25+ FoxP3+ T cells in nonstimulated allergic rhinitis patients sensitized to house dust mites. J Asthma. 49 : 569-574.
10. Shi, Y. H., Shi, G. C., Wan, H. Y., Jiang, L. H., Ai, X. Y., Zhu, H. X., Tang, W., Ma, J. Y., Jin, X. Y. & Zhang, B. Y. (2011) Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma. Chin Med J (Engl.) 124 : 1951-1956.
11. Sogut, A., Yilmaz, O., Kirmaz, C., Ozbilgin, K., Onur, E., Celik, O., Pinar, E., Vatansever, S., Dinc, G. & Yuksel, H. (2012) Regulatory-T, T helper 1, and T helper 2 cell differentiation in nasal mucosa of allergic rhinitis with olive pollen sensitivity. Int Arch Allergy Immunol. 157 : 349-353.
12. Shi, Y. H., Shi, G. C., Wan, H. Y., Jiang, L. H., Ai, X. Y., Zhu, H. X., Tang, W., Ma, J. Y., Jin, X. Y. & Zhang, B. Y. (2011) Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma. Chin Med J (Engl.) 124 : 1951-1956.
13. Mamessier, E., Botturi, K., Vervloet, D. & Magnan, A. (2005) [T regulatory lymphocytes, atopy and asthma : a new concept in three dimensions]. Rev Mal Respir. 22 : 305-311.
14. Kalliomaki, M., Antoine, J. M., Herz, U., Rijkers, G. T., Wells, J. M. & Mercenier, A. (2010) Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics : prevention and management of allergic diseases by probiotics. J Nutr 140 : 713S-721S.
15. Hassannia, H., Abediankenari, S. & Ghaffari, J. (2011) FOXP3 and TGF-beta Gene Polymorphisms in Allergic Rhinitis. Iran J Immunol. 8 : 218-225.
16. Penard-Morand, C. & nnesi-Maesano, I. (2008) [Allergic respiratory diseases and outdoor air pollution]. Rev Mal Respir. 25 : 1013-1026.
17. Kalliomaki, M., Antoine, J. M., Herz, U., Rijkers, G. T., Wells, J. M. & Mercenier, A. (2010) Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics : prevention and management of allergic diseases by probiotics. J Nutr 140 : 713S-721S.
18. Raciborski, F., Tomaszewska, A., Komorowski, J., Samel-Kowalik, P., Bialoszewska, A. Z., Artur, W., Lusawa, A., Szymanski, J., Opoczynska, D. et al. (2012) The relationship between antibiotic therapy in early childhood and the symptoms of allergy in children aged 6-8 years - the questionnaire study results. Int J Occup. Med Environ. Health. 25 : 470-480.
19. Charpin, D. (2007) [Allergic diseases as environmental diseases]. Rev Prat 57 : 1297-1303.
20. Tetu, L. & Didier, A. (2007) [Allergic disease treatments : classic and innovative therapeutics]. Rev Prat 57 : 1339-1348.
21. Egert, S., Wolfram, S., Bosity-Westphal, A., Boesch-Saadatmandi, C., Wagner, A. E., Frank, J., Rimbach, G. & Mueller, M. J. (2008) Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans. J Nutr 138 : 1615-1621.
22. Otsuka, H., Inaba, M., Fujikura, T. & Kunitomo, M. (1995) Histochemical and functional characteristics of metachromatic cells in the nasal epithelium in allergic rhinitis : studies of nasal scrapings and their dispersed cells. J Allergy Clin. Immunol. 96 : 528-536.
23. Chirumbolo, S., Marzotto, M., Conforti, A., Vella, A., Ortolani, R. & Bellavite, P. (2010) Bimodal action of the flavonoid quercetin on basophil function : an investigation of the putative biochemical targets. Clin. Mol Allergy 8 : 13.
24. Otsuka, H., Inaba, M., Fujikura, T. & Kunitomo, M. (1995) Histochemical and functional characteristics of metachromatic cells in the nasal epithelium in allergic rhinitis : studies of nasal scrapings and their dispersed cells. J Allergy Clin. Immunol. 96 : 528-536.
25. Park, H. H., Lee, S., Son, H. Y., Park, S. B., Kim, M. S., Choi, E. J., Singh, T. S., Ha, J. H., Lee, M. G. et al. (2008) Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. Arch Pharm Res 31 : 1303-1311.
26. Park, H. H., Lee, S., Son, H. Y., Park, S. B., Kim, M. S., Choi, E. J., Singh, T. S., Ha, J. H., Lee, M. G. et al. (2008) Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. Arch Pharm Res 31 : 1303-1311.
27. Rogerio, A. P., Kanashiro, A., Fontanari, C., da Silva, E. V., Lucisano-Valim, Y. M., Soares, E. G. & Faccioli, L. H. (2007) Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma. Inflamm. Res 56 : 402-408.
28. Jung, C. H., Lee, J. Y., Cho, C. H. & Kim, C. J. (2007) Anti-asthmatic action of quercetin and rutin in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin. Arch Pharm Res 30 : 1599-1607.
29. Moon, H., Choi, H. H., Lee, J. Y., Moon, H. J., Sim, S. S. & Kim, C. J. (2008) Quercetin inhalation inhibits the asthmatic responses by exposure to aerosolized-ovalbumin in conscious guinea-pigs. Arch Pharm Res 31 : 771-778.
30. Jung, C. H., Lee, J. Y., Cho, C. H. & Kim, C. J. (2007) Anti-asthmatic action of quercetin and rutin in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin. Arch Pharm Res 30 : 1599-1607.
31. Knekt, P., Kumpulainen, J., Jarvinen, R., Rissanen, H., Heliövaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T. & Aromaa, A. (2002) Flavonoid intake and risk of chronic diseases. Am. J Clin. Nutr 76 : 560-568.
32. Osakabe, N., Takano, H., Sanbongi, C., Yasuda, A., Yanagisawa, R., Inoue, K. & Yoshikawa, T. (2004) Anti-inflammatory and anti-allergic effect of rosmarinic acid (RA) ; inhibition of seasonal allergic rhinoconjunctivitis (SAR) and its mechanism. Biofactors 21 : 127-131.
33. Takano, H., Osakabe, N., Sanbongi, C., Yanagisawa, R., Inoue, K., Yasuda, A., Natsume, M., Baba, S., Ichiishi, E. & Yoshikawa, T. (2004) Extract of Perilla frutescens enriched for rosmarinic acid, a polyphenolic phytochemical, inhibits seasonal allergic rhinoconjunctivitis in humans. Exp Biol Med (Maywood.) 229 : 247-254.



34. Oh, H. A., Park, C. S., Ahn, H. J., Park, Y. S. & Kim, H. M. (2011) Effect of *Perilla frutescens* var. *acuta* Kudo and rosmarinic acid on allergic inflammatory reactions. *Exp Biol Med* (Maywood.) 236: 99-106.
35. Sanbongi, C., Takano, H., Osakabe, N., Sasa, N., Natsume, M., Yanagisawa, R., Inoue, K. I., Sadakane, K., Ichinose, T. & Yoshikawa, T. (2004) Rosmarinic acid in perilla extract inhibits allergic inflammation induced by mite allergen, in a mouse model. *Clin. Exp Allergy* 34: 971-977.
36. Sanbongi, C., Takano, H., Osakabe, N., Sasa, N., Natsume, M., Yanagisawa, R., Inoue, K., Kato, Y., Osawa, T. & Yoshikawa, T. (2003) Rosmarinic acid inhibits lung injury induced by diesel exhaust particles. *Free. Radic. Biol Med* 34: 1060-1069.
37. Granelle, C. (2011) Probiotiques et régulation de la réponse immunitaire: impact sur les maladies allergiques et les maladies inflammatoires intestinales. *Phytothérapie* 9: 93-99.
38. Waligora-Dupriet, A. J., Rodriguez, B. & Butel, M. J. (2011) Probiotiques et prévention de l'allergie: quel intérêt? *Phytothérapie* 9: 82-92.
39. FAO & OMS. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live active lactic acid bacteria. Report of joint FAO/WHO Expert Consultation on evaluation and health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001. FAO and OMS. 2001.
40. Sandini, U., Kukkonen, A. K., Poussa, T., Sandini, L., Savilahti, E. & Kuitunen, M. (2011) Protective and risk factors for allergic diseases in high-risk children at the ages of two and five years. *Int Arch Allergy Immunol.* 156: 339-348.
41. Das, R. R., Singh, M. & Shafiq, N. (2010) Probiotics in treatment of allergic rhinitis. *World. Allergy Organ. J* 3: 239-244.
42. Foligne, B., Nutten, S., Granelle, C., Dennin, V., Goudercourt, D., Poirer, S., Dewulf, J., Brassart, D., Mercenier, A. & Pot, B. (2007) Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol* 13: 236-243.
43. Fernandez, E. M., Valenti, V., Rockel, C., Hermann, C., Pot, B., Boneca, I. G. & Granelle, C. (2011) Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan-derived muropeptide. *Gut* 60: 1050-1059.
44. Moussu, H., Van, O. L., Horiot, S., Tourdou, S., Airouche, S., Zuercher, A., Holvoet, S., Prioult, G., Nutten, S. et al. (2012) *Bifidobacterium bifidum* NCC 453 promotes tolerance induction in murine models of sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 158: 35-42.
45. ANSES. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. 2011.
46. Nafstad, P., Nystad, W., Magnus, P. & Jaakkola, J. J. (2003) Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. *J Asthma.* 40: 343-348.
47. Kull, I., Bergstrom, A., Lilja, G., Pershagen, G. & Wickman, M. (2006) Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 61: 1009-1015.
48. Nagel, G., Nieters, A., Becker, N. & Linseisen, J. (2003) The influence of the dietary intake of fatty acids and antioxidants on hay fever in adults. *Allergy* 58: 1277-1284.
49. Hoff, S., Seiler, H., Heinrich, J., Kompauer, I., Nieters, A., Becker, N., Nagel, G., Gedrich, K., Karg, G. et al. (2005) Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes. *Eur J Clin. Nutr* 59: 1071-1080.
50. Shek, L. P., Chong, M. F., Lim, J. Y., Soh, S. E. & Chong, Y. S. (2012) Role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids in infant allergies and respiratory diseases. *Clin. Dev Immunol.* 2012: 730568.
51. Olsen, S. F., Osterdal, M. L., Salvig, J. D., Mortensen, L. M., Rytter, D., Secher, N. J. & Henriksen, T. B. (2008) Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am. J Clin. Nutr* 88: 167-175.
52. Searing, D. A. & Leung, D. Y. (2010) Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 30: 397-409.
53. Arshi, S., Ghalehbaghi, B., Kamrava, S. K. & Aminlou, M. (2012) Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac. Allergy* 2: 45-48.
54. Frieri, M. & Valluri, A. (2011) Vitamin D deficiency as a risk factor for allergic disorders and immune mechanisms. *Allergy Asthma. Proc* 32: 438-444.
55. Wagner, J. G., Jiang, Q., Harkema, J. R., Ames, B. N., Illek, B., Roubey, R. A. & Peden, D. B. (2008) Gamma-tocopherol prevents airway eosinophilia and mucous cell hyperplasia in experimentally induced allergic rhinitis and asthma. *Clin. Exp Allergy* 38: 501-511.
56. Wagner, J. G., Jiang, Q., Harkema, J. R., Illek, B., Patel, D. D., Ames, B. N. & Peden, D. B. (2007) Ozone enhancement of lower airway allergic inflammation is prevented by gamma-tocopherol. *Free. Radic. Biol Med* 43: 1176-1188.
57. Forastiere, F., Pistelli, R., Sestini, P., Fortes, C., Renzoni, E., Rusconi, F., Dell'Orco, V., Ciccone, G. & Bisanti, L. (2000) Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment). *Thorax.* 55: 283-288.
58. Chang, H. H., Chen, C. S. & Lin, J. Y. (2009) High dose vitamin C supplementation increases the Th1/Th2 cytokine secretion ratio, but decreases eosinophilic infiltration in bronchoalveolar lavage fluid of ovalbumin-sensitized and challenged mice. *J Agric. Food. Chem.* 57: 10471-10476.

