



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Épigénétique et allergie alimentaire

Epigenetic and food allergy

K. Adel-Patient*

Inra, UR496 immuno-allergie alimentaire, CEA/IBiTeC-S/SPI, CEA de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette, France

Reçu le 9 janvier 2015 ; accepté le 12 janvier 2015

Mots clés : Allergie alimentaire ; Épigénétique ; environnement ; Alimentation ; Période pré-périnatale

Keywords: Food allergy; Epigenetic; Environment; Feeding; Pre-perinatal period

Différents facteurs environnementaux tels que l'alimentation, l'exposition à des xénobiotiques, l'exposition microbienne et/ou le stress pourront influencer très précocement le développement du système immunitaire et des barrières muqueuses de l'hôte, notamment via des modifications épigénétiques. Ces modifications sont héréditaires, réversibles et sensibles aux stimuli environnementaux. Elles surviennent sur des fenêtres de susceptibilité plus importantes (in utero, à la naissance, à l'adolescence), permettant la plasticité développementale du système immunitaire en réponse à l'environnement. Cependant, elles peuvent également prédisposer à des pathologies complexes liées à un dysfonctionnement du système immunitaire, telle que l'allergie alimentaire.

Les allergies alimentaires résultent d'une réponse immunitaire inappropriée contre des protéines alimentaires. Cette activation est la conséquence d'un manque d'induction d'une tolérance orale, réponse immunitaire active et suppressive normalement induite au niveau du système immunitaire associé à l'intestin envers les protéines alimentaires inoffensives. L'augmentation importante de la prévalence des allergies alimentaires dans les pays industrialisés sur un laps de temps très court, faisant émerger la notion de « seconde vague d'épidémie allergique » [1], ne peut pas être expliquée par le seul facteur génétique. Cette augmentation suggère ainsi des modifications néfastes des interactions de l'hôte avec son environnement. De plus, la survenue des allergies alimentaires dès les premiers mois

de vie suggère que ces changements sont précoces et doivent survenir dès les périodes pré- et périnatales.

Le développement et la programmation du système immunitaire (et des tissus) sont en effet sous le contrôle de l'environnement via des modifications épigénétiques. Ces modifications surviennent dès la vie in utero, permettant d'anticiper l'environnement auquel le nouveau-né va être confronté, et se poursuivent intensément la première année de vie [2]. L'environnement de la mère pendant la grossesse, et notamment des expositions à la fumée de cigarette, aux microbes, ou à certains composants alimentaires vont pouvoir influencer la propension de la descendance à développer une sensibilisation ou une allergie alimentaire, notamment via des modifications épigénétiques [3]. À titre d'exemple, certains nutriments ingérés par la mère, tels que les folates (donneurs de méthyl) et des co-facteurs, tels que les vitamines B1, B2, B12 peuvent augmenter la méthylation globale de l'ADN, impactant le phénotype de la réponse immunitaire à la naissance [4]. Récemment, une dérégulation de la méthylation de gènes de protéines impliquées dans la signalisation intracellulaire (MAP kinases) des cellules CD4+ a également été mise en évidence à la naissance chez des enfants développant une allergie alimentaire à 12 mois. Ces travaux démontrent donc des modifications épigénétiques précoces, induites in utero, pouvant conduire à une réponse sous-optimale des cellules T dès la naissance et favorisant le développement d'une allergie alimentaire à 1 an [5].

Par ailleurs, à la naissance, la réponse immunitaire du nouveau-né est biaisée vers un phénotype Th2, induit in utero. L'exposition microbienne et la colonisation du tube digestif vont participer à la maturation des systèmes immunitaires innés et adaptatifs associés à cette muqueuse. Ces expositions vont

* Correspondance. Laboratoire Inra d'immuno-allergie alimentaire, IBiTeC-S-SPI, bâtiment 136–CEA de saclay, 91191 Gif-sur-Yvette cedex, France.

Adresse e-mail : karine.adel-patient@cea.fr

ainsi par exemple modifier l'épigénome des Treg [6] et des cellules Th1 au niveau intestinal, permettant ainsi le rééquilibrage des réponses Th2/Th1 et T effectrices/T régulatrices [7] nécessaire à l'homéostasie intestinale. De plus, l'interaction alimentation–microbiote intestinal pourra induire des modifications épigénétiques via la production de métabolites, tels que les SCFA (Short-Chain Fatty Acids). Ainsi, le butyrate inhibe une « histone acétylase » augmentant in fine la différenciation et la maturation des Treg au niveau du colon [8]. L'interaction entre l'alimentation maternelle pendant la grossesse et le microbiome intestinal mais également placentaire [9] pourrait aussi influencer la programmation du système immunitaire in utero, via la production de ces métabolites. Ces métabolites sont également présents dans le lait maternel, affectant directement la maturation post-natale du système immunitaire.

L'allergie maternelle est de plus un facteur de risque important pour la survenue de désordres immunitaires, dont l'allergie alimentaire, dans la descendance : la modification des interactions immunitaires entre la mère allergique et le fœtus puis le nouveau-né va pouvoir amplifier l'effet des changements environnementaux. L'allergie alimentaire chez l'enfant pourra finalement être plus précoce et plus sévère [1].

Ces données récentes ouvrent ainsi de nouvelles voies de recherche sur les causes et mécanismes précoces impliqués dans le développement des allergies alimentaires. Ces travaux pourraient permettre de mieux comprendre les effets des interactions entre la génétique et l'environnement, permettant de proposer de nouvelles stratégies préventives. Ils pourraient également permettre d'identifier des biomarqueurs précoces, prédictifs d'une allergie alimentaire.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(2):155–60.
- [2] Martino D, Kesper DA, Amarasekera M, Harb H, Renz H, Prescott S. Epigenetics in immune development and in allergic and autoimmune diseases. *J Reprod Immunol* 2014;104–105:43–8.
- [3] Hong X, Wang X. Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy. *Semin Immunopathol* 2012;34(5):655–69.
- [4] Paparo L, di Costanzo M, di Scala C, Cosenza L, Leone L, Nocerino R, et al. The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system. *Nutrients* 2014;6(11):4706–19.
- [5] Martino D, Joo JE, Sexton-Oates A, Dang T, Allen K, Saffery R, et al. Epigenome-wide association study reveals longitudinally stable DNA methylation differences in CD4+ T cells from children with IgE-mediated food allergy. *Epigenetics* 2014;9(7):998–1006.
- [6] Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(4):774–82.
- [7] Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy* 2010;65(1):7–15.
- [8] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504(7480):446–50.
- [9] Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6(237):ra65.