

Mise au point

# Programmation fœtale de l'allergie alimentaire : génétique et épigénétique<sup>☆</sup>

*Fetal programming of food allergy: Genetics and epigenetics*

D.A. Moneret-Vautrin

Service d'allergologie CH E. DURKHEIM, 31, rue Thiers, 88000 Epinal, France

Reçu le 14 janvier 2014 ; accepté le 2 juillet 2014

Disponible sur Internet le 2 octobre 2014

## Résumé

L'augmentation drastique de l'allergie alimentaire au plus jeune âge invite à préciser les facteurs prédisposants agissant chez le fœtus caractérisé par une polarisation Th2 physiologique. L'influence de l'environnement est montrée par les modifications du status immunitaire fœtal étudié dans le sang du cordon, assurant le concept de programmation fœtale des réponses immunitaires. Cette revue rappelle les études épidémiologiques établissant une base génétique des allergies alimentaires, et présente les acquis des études portant sur l'association des phénotypes d'allergie alimentaire, ou de sensibilisation isolée, à l'ensemble du génome, ou à des polymorphismes de gènes-candidats, ou à des mutations. La complexité de l'environnement, incluant l'exposition aux bactéries pathogènes et commensales du microbiote, aux allergènes atmosphériques, à la diversité de l'alimentation, aux polluants inhalés et ingérés, au stress, module les réponses de l'immunité innée et adaptative dans le sens de la tolérance ou de l'allergie. Les études épigénétiques, limitées aux cellules mononucléées du sang du cordon, établissent des profils de méthylation de l'ADN, liées à des facteurs environnementaux : vie en zone rurale traditionnelle, alimentation riche en suppléments folates ou en nutriments donneurs de méthyle, carences vitaminiques, exposition à la tabagie, à des polluants inhalés ou ingérés. Certains facteurs anténataux suspectés : spécificités du microbiome maternel, particularités des régimes alimentaires, stress pendant la grossesse, méritent des études ultérieures. La prévention pourrait s'orienter vers des conseils nutritionnels et la modulation du microbiome.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés** : Allergie alimentaire-programmation fœtale ; Polarisation Th2 fœtale ; Environnement ; Génétique ; Épigénétique

## Abstract

The drastic increase in food allergy at an extremely young age is a reason for clarifying the predisposing factors acting upon the foetus characterised by a physiological Th2 polarisation. The influence of the environment is shown by changes in the foetus's immune status studied in cord blood, affirming the concept of foetal programming of immune responses. This review draws upon epidemiological studies which establish a genetic basis to food allergies, and presents the outcomes of studies of the association between phenotypes of food allergy, or of isolated sensitisation, to the genome as a whole, or to polymorphisms of candidate genes, or to mutations. Environmental complexity, including the exposure to pathogenic and commensal bacteria of the microbiome, to atmospheric allergens, to food diversity, to pollutants inhaled and ingested, and to stress, alters the innate and adaptive immune responses for tolerance or for allergy. Epigenetic studies, limited to mononuclear cells from cord blood, establish the methylation profiles of DNA in association with environmental factors: life in a traditional rural area, food rich in folate supplements or in methyl-supplying nutrients, vitamin deficiencies, exposure to tobacco, and to inhaled or ingested pollutants. Certain ante-natal factors are suspected: specific features of the maternal microbiome, dietetic peculiarities, and stress during pregnancy merit further studies. Prevention could be orientated towards nutritional advice and alterations to the microbiome.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords** : Food allergy; Fetal programming; Fetal Th2 polarisation; Environment; Genetics; Epigenetics

<sup>☆</sup> Cet article couvrait initialement une communication du 9<sup>e</sup> Congrès francophone d'allergologie, 54; 87-286, 2014.

Adresse e-mail : [reseau@allergyvigilance.org](mailto:reseau@allergyvigilance.org)

## 1. Introduction

L'augmentation de prévalence de la sensibilisation IgE dépendante, des maladies atopiques et tout particulièrement de l'allergie alimentaire en population pédiatrique de très jeune âge fait rechercher depuis une vingtaine d'années les facteurs pouvant expliquer cette augmentation. Les prédispositions génétiques n'offrent en effet aucune explication rationnelle. Le rôle majeur de l'environnement a été identifié par des études épidémiologiques. Les mécanismes invoqués pour divers facteurs furent d'abord les effets directs de certains facteurs sur les muqueuses, l'irritation contribuant à des processus inflammatoires facilitant à leur tour la sensibilisation et l'expression clinique de la sensibilisation. Si les besoins vitaux immédiats sont la respiration et la nutrition, le système immunitaire est le maître d'œuvre qui assure le maintien de l'organisme dans les conditions vitales en gérant ses relations adaptatives avec l'environnement, celui-ci incluant l'exposition aux bactéries pathogènes et commensales du microbiote, aux protéines atmosphériques comme alimentaires, aux polluants inhalés et ingérés, au stress. La théorie de l'hygiène, la théorie du microbiote et de sa dysbiose ont souligné les modulations de réponses immunes par les bactéries pathogènes et commensales, pouvant aboutir au déséquilibre entre tolérance et allergie [1–3].

Les études génétiques ont identifié les relations complexes entre facteurs environnementaux et les polymorphismes des gènes. Il apparaît désormais que la génétique est modulée par des mécanismes épigénétiques suscités par des facteurs environnementaux, comme par le microbiote. Interférant avec le développement du système immunitaire fœtal, l'épigénome joue un rôle probablement majeur dans la programmation des réponses d'hypersensibilité immunologique, dont la sensibilisation et l'allergie alimentaire. Depuis les années 1990, de nombreux travaux ont mis l'accent sur les facteurs favorisant la sensibilisation et l'allergie alimentaire individualisables dans la petite enfance. Depuis une dizaine d'années, les investigations s'attachent aux facteurs anténataux intervenant dans la programmation fœtale de ce système immunitaire. Que sait-on de la part génétique ? Dans quelle mesure l'environnement maternel prénatal influe-t-il le programming ? Peut-on en appréhender déjà certains mécanismes ?

Cette revue après un rappel du développement du status immunitaire chez le fœtus dominé physiologiquement par la polarisation Th2, mais aussi par les possibilités d'informations antigéniques et cytokiniques grâce aux échanges transplacentaires, et par le développement et le rôle majeur des T régulateurs, présente les facteurs génétiques connus avant de s'intéresser aux facteurs épigénétiques, et signale finalement les facteurs environnementaux probables, en période anténatale, qui pourraient influencer significativement sur la sensibilisation et l'allergie alimentaire, sans que des faits exacts ni leurs mécanismes ne soient encore du domaine présent.

## 2. Status immunitaire pendant la vie fœtale

Il est dominé par une polarisation Th2, clairement observable chez le nouveau-né. Les populations lymphocytaires du sang

du cordon stimulées par phytohématagglutinine ou aéroallergène (*D. pteronissinus*) ont un profil cytokinique de type Th2 avec sécrétion d'IL-4 et un taux faible d'interféron gamma chez tous les nouveau-nés [4,5]. Cet état est nécessaire pour prévenir le risque de réaction « greffon-contre hôte » qui serait exercé par les Th1 du fœtus, semi-allogreffe.

L'information antigénique est apportée par une double voie : par voie placentaire, de faibles quantités d'allergènes alimentaires sont délivrés, observables autant dans la circulation maternelle que dans la circulation fœtale placentaire [6–8]. Il existe également un passage par le liquide amniotique, dégluti par le fœtus. Les plaques de Peyer sont en place à partir de la 19<sup>e</sup> semaine de gestation, et des réponses spécifiques d'antigènes sont documentées à partir de la 20<sup>e</sup> semaine [6,9]. Le *priming* lymphocytaire peut donc succéder à un contact avec les allergènes, soit par voie sanguine, soit par l'ingestion. Le passage des allergènes alimentaires est certainement plus important que celui des aéroallergènes. Chez des nourrissons non sélectionnés sur des antécédents familiaux d'atopie, 86 % des sangs de cordon contiennent des IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes de lait et d'œuf, contre 20 % vis-à-vis d'aéroallergènes [10].

Les études sur les lymphocytes du sang du cordon permettent d'évaluer les lymphocytes Th1 et Th2 stimulés par phytohématagglutinine ou par allergènes (acariens, ovalbumine, lait, pollens etc. . .) par leurs profils cytokiniques. Le profil cytokinique Th2 issu des cellules du sang du cordon est moins accentué chez les nouveau-nés atopiques [4]. Leurs cellules stimulées par le lait sécrètent moins de TGF beta [11]. Chez les nouveau-nés de mères atopiques, les cellules stimulées par un antigène (lait ou pollen), productrices d'IL4 et de TGF beta, sont des cellules mémoire CD45RO<sup>hi</sup> et non des cellules naïves CD45RA. Cela confirme l'existence d'un *priming* in utero [11,12]. Les réponses de l'immunité innée étudiées dans le sang du cordon par mesure des cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, et IL-10 après stimulation des récepteurs TOLL par des agonistes sont excessives chez les enfants atopiques. Elles diminueront avec le temps. L'immunité innée suit une trajectoire inverse chez les enfants non atopiques [13].

Dès avant la naissance, l'environnement microbien est de première importance pour « formater » les réponses immunitaires. La comparaison des cellules du sang du cordon chez des enfants australiens vivant en ville avec ceux issus des Papous de Nouvelle-Guinée, vivant en zone rurale dans un environnement caractérisé par la pression des influences microbiennes, montre que, chez les enfants Papous, les cellules présentant l'antigène sont plus riches en marqueurs d'activation mais qu'elles sont fonctionnellement quiescentes : le *processing* d'un antigène est faible, et leur co-culture avec les T autologues obtient une diminution marquée de prolifération. Cet état pourrait constituer un facteur protecteur des allergies [14]. En Europe, l'exposition à un environnement rural traditionnel se traduit par des taux accrus d'ARN messager pour les récepteurs Toll de l'immunité innée TLR5 et TLR9 [1,3]. Dans cet environnement, l'ingestion de lait de vache cru par la femme enceinte induit un taux moindre d'IgE spécifiques aux allergènes alimentaires dans le sang du cordon [15]. L'environnement allergénique doit aussi être considéré : une forte exposition aux acariens dans l'environnement de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3385855>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3385855>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)