



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx-xxx

Les prédispositions génétiques dans l'allergie alimentaire

Genetic influence on the development of food allergies

L. Garnier, J. Bienvenu, C. Lombard, F. Bienvenu, S. Viel*

Laboratoire d'immunologie, centre hospitalier Lyon Sud, hospices civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite, France

Reçu le 6 février 2017 ; accepté le 7 février 2017

Mots clés : Allergie ; Atopie ; Maladie alimentaire ; Facteurs génétiques ; Épigénétique

Keywords: Allergy; Atopy; Food allergies; Genetic factors; Epigenetic

1. Introduction

La physiopathologie des maladies atopiques dont l'allergie alimentaire met en jeu des facteurs environnementaux et génétiques. Les études réalisées sur les jumeaux indiquent qu'une composante importante du risque allergique est héréditaire. En effet, la prévalence de maladies allergiques incluant l'asthme, l'allergie alimentaire, la dermatite atopique ou la rhinite allergique est significativement plus élevée chez les sujets monozygotes par rapport aux dizygotes. Dans ces études, l'héritabilité de l'allergie à l'arachide est estimée autour de 80 % chez les vrais jumeaux [1]. Si de nombreux gènes de susceptibilité aux maladies allergiques ont maintenant été identifiés, leurs modifications ne peuvent expliquer l'augmentation rapide de l'incidence des allergies sur les dernières décennies. En effet, l'apparition intempestive de nouvelles mutations est peu probable sur une si courte période. Des travaux ont, en revanche, souligné l'importance des facteurs environnementaux sur les modifications transcriptionnelles et traductionnelles de certains gènes de susceptibilité, introduisant la notion d'« épigénétique ». Nous détaillerons ici les facteurs génétiques et épigénétiques prédisposant aux maladies atopiques et plus particulièrement aux allergies alimentaires.

2. Facteurs génétiques

Les gènes impliqués dans la physiopathologie des maladies allergiques peuvent être divisés en 4 groupes en fonction du mécanisme physiopathologique auquel ils participent [2]. Le premier groupe, est composé de gènes qui régulent la composante inflammatoire dans l'allergie. Il comprend les facteurs impliqués dans la différenciation Th1/Th2 (IL-4, IL-13, STAT6 et Tbet) ainsi que ceux qui régulent le nombre de polynucléaires éosinophiles dans le sang (IL-5, IL-33). Le deuxième groupe concerne les gènes impliqués dans l'immunité innée, première ligne de défense contre les pathogènes. Il inclut, par exemple, les gènes codant pour CD14 ou TLR4. Le troisième groupe de gènes comprend les gènes impliqués dans les réponses inflammatoires tissulaires chroniques (ADAM33, PDE4D) tandis que le dernier groupe correspond à des gènes impliqués dans la fonction barrière des épithéliums. C'est ainsi que des travaux récents se sont intéressés au rôle des mutations du gène codant pour la filaggrine, une protéine qui représente avec la kératine, 80 à 90 % des protéines de l'épiderme. Ils ont montré que des mutations de la filaggrine – déjà décrites pour être un facteur de risque d'eczéma atopique – sont également associées aux allergies alimentaires [3]. Les mutations qui touchent la filaggrine prédisposent à la fois aux sensibilisations et aux allergies alimentaires et sont associées à des formes d'allergie alimentaire persistantes. En revanche, le mécanisme à l'origine de ce surrisque n'est pas complètement élucidé. Des données récentes ont montré que les mutations de la filaggrine entraînent une diminution de l'expression de E-cadhérine, qui est connue pour réguler l'expression de cytokines Th2 par les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) [4]. Les conséquences des mutations de la

* Auteur correspondant. Laboratoire d'immunologie, centre de biologie sud, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France.

Adresse e-mail : sebastien.viel@chu-lyon.fr (S. Viel).

flaggrine dans la physiopathologie des allergies alimentaires sont vraisemblablement indirectes puisque cette protéine n'est pas exprimée par les cellules épithéliales intestinales. Ceci suggère que la sensibilisation apparaît par voie transcutanée. De plus, des données obtenues chez la souris ont montré un lien entre une altération de la barrière épidermique et le développement d'allergies alimentaires ou respiratoires se traduisant au niveau systémique par une élévation de la concentration des IgE totales. Dans ces modèles, l'exposition cutanée à des allergènes alimentaires induit la production de lymphopoïétine stromale thymique (TLSP), l'activation des basophiles cutanés et une réponse Th2 aux antigènes alimentaires dans la peau [5]. Ces travaux ont montré que l'activation de ces voies de sensibilisation cutanées favorisait le développement des allergies alimentaires intestinales via l'accumulation des mastocytes dans l'intestin. Ces études expliqueraient, en partie, pourquoi les dermatites atopiques progressent souvent vers des pathologies allergiques dans les autres tissus (allergies alimentaires ou respiratoires). D'autres causes génétiques de troubles de la barrière épidermique sont également associées aux maladies atopiques comme le syndrome de Netherton (mutation de la protéine SPINK5) et la dysplasie ectodermique. Dans un autre travail qui concernait l'allergie à l'arachide, il a été observé que les profils de sensibilisation Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3 étaient seulement présents chez des patients qui développaient une allergie dans l'enfance (avant 14 ans). Les patients avec une apparition plus tardive de leur allergie étaient, quant à eux, plutôt sensibilisés à des pan-allergènes par le biais de réactions croisées avec des pollens et/ou des aliments d'origine végétale (Ara h 8, Ara h 9) [6]. Ces données suggèrent que, chez des enfants génétiquement prédisposés aux maladies atopiques, une altération de la barrière intestinale facilite leur sensibilisation à des protéines de stockage. Enfin, certaines mutations génétiques induisant des altérations du système immunitaire, sont également associées à des phénomènes allergiques ce qui renforce l'importance du génome dans la physiopathologie de ces maladies. On peut notamment citer les défauts dans la voie du TGF- β (syndrome de Loeys-Dietz), les déficits primitifs (IPEX) et secondaires (syndrome hyper IgE par mutation de STAT3) des cellules T régulatrices.

3. Facteurs épigénétiques

L'épigénétique est récemment apparue comme un mécanisme potentiel dans le développement de l'allergie alimentaire. Ce phénomène pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence des maladies allergiques via la modification, par l'environnement, de l'expression de gènes clés dans le développement de l'allergie. Dans une étude chez des nourrissons âgés de 12 mois souffrant d'allergie alimentaire, il a été mis en évidence des altérations de la méthylation de l'ADN sur des gènes impliqués dans la voie des MAP kinases dans les Lymphocytes T (LT) CD4+ [7]. De façon intéressante, ces anomalies étaient déjà présentes dans les LT CD4+ du sang de cordon provenant d'un même groupe de patients, ce qui suggère une prédisposition in utero et une programmation très précoce des réponses immunitaires. Cette étude a récemment été étendue à une plus grande

population d'enfants mono-sensibilisés à l'œuf. Dans ce travail, l'établissement d'un « score de méthylation de l'ADN » permettait de distinguer les patients sensibilisés des patients allergiques [8]. Ces données prometteuses font de ce score un biomarqueur potentiellement utile dans l'allergie alimentaire. D'autres données provenant d'essais cliniques d'immunothérapie spécifique (ITS) chez l'homme ont également démontré que la sensibilité clinique à l'ITS orale à l'arachide était inversement corrélée au taux de méthylation des sites CpG du promoteur du gène *FOXP3*, gène fondamental dans l'activité des cellules T régulatrices. Ceci montre que la méthylation de l'ADN dans certains loci a bien des conséquences fonctionnelles. Bien que de nombreux travaux doivent encore être réalisés dans ce domaine, il paraît indispensable de prendre en compte les effets de l'environnement et leurs interactions avec le génome.

4. Conclusion

Il est aujourd'hui clairement admis que des mutations/variants génétiques prédisposent aux maladies allergiques dont l'allergie alimentaire. On peut les classer en trois catégories :

- les maladies monogéniques avec des phénotypes allergiques qui sont causés par des mutations rares (< 1 %), mais à très forte pénétrance (SPINK5, STAT3, TGF- β R. . .) ;
- des maladies complexes avec une faible fréquence (1–5 % d'allèles à risque, avec une pénétrance intermédiaire (flaggrine) ;
- des maladies complexes avec des allèles à risque fréquent (> 5 %) et une très faible pénétrance (TSLP, IL-13, HLA-DR/DQ).

Cependant, ces mutations/variants ne permettent pas d'expliquer l'augmentation de l'incidence des maladies allergiques au cours de ces dernières années, ce qui suggère l'existence d'un lien entre génome et environnement. Ce lien est, en partie, expliqué par des mécanismes épigénétiques.

Une des difficultés actuelles concernant la mise en évidence d'une preuve génétique dans la physiopathologie de l'allergie alimentaire est la réalisation d'études utilisant un échantillonnage standardisé pour limiter l'introduction de biais (facteurs environnementaux) dans les conclusions. L'apport et l'accessibilité des nouveaux outils de biologie moléculaire (*whole exome*) sur des populations homogènes permettront peut-être de découvrir de nouveaux marqueurs de prédisposition à l'allergie ainsi que des marqueurs prédictifs de réponses aux ITS. Mais, le risque individuel est et restera, sans doute, toujours difficile à quantifier du fait de la combinaison de marqueurs génétiques, épigénétiques, immunologiques et environnementaux.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(1, Part 1):53–6.
- [2] Ogrodowczyk A, Markiewicz L, Wróblewska B. Mutations in the filaggrin gene and food allergy. *Gastroenterol Rev* 2014;4:200–7.
- [3] van Ginkel CD, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, Kukler J, Koppelman GH, Dubois AEJ. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are associated with clinical reactivity to foods. *Allergy* 2015;70(4):461–4.
- [4] Salimi M, et al. A role for IL-25 and IL-33–driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013;210(13):2939.
- [5] Noti M, et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin–basophil axis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5), 1390-1399.e6.
- [6] Klemans RJB, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CFM, Knulst AC. The diagnostic accuracy of specific IgE to Ara h 6 in adults is as good as Ara h 2. *Allergy* 2014;69(8):1112–4.
- [7] Martino D, 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.
- [8] Martino D, et al. Blood DNA methylation biomarkers predict clinical reactivity in food-sensitized infants. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5), 1319–1328.e12.