



HAL
open science

Allergies alimentaires: mécanismes, biomarqueurs et impact de différents facteurs environnementaux

Karine Adel-Patient

► **To cite this version:**

Karine Adel-Patient. Allergies alimentaires: mécanismes, biomarqueurs et impact de différents facteurs environnementaux. Innovations Agronomiques, 2016, 52, pp.1-14. 10.15454/1.5133529105822612E12 . hal-02630095

HAL Id: hal-02630095

<https://hal.inrae.fr/hal-02630095>

Submitted on 31 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Allergies alimentaires : mécanismes, biomarqueurs et impact de différents facteurs environnementaux

Adel-Patient K.¹

¹ UMR Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse, CEA-INRA, Université Paris-Saclay, F-91191 Gif-sur-Yvette

Correspondance : Karine.adel-patient@cea.fr

Résumé

L'allergie alimentaire est une réponse adverse, reproductible, se produisant suite à l'ingestion d'un aliment. Différents mécanismes immunitaires peuvent être impliqués, dépendant ou non des IgE, mais tous résultent d'un défaut de barrière et d'une dérégulation immunitaire. Différents facteurs vont impacter l'initiation de l'allergie alimentaire et/ou la survenue de signes cliniques, tels que la composition du microbiote, la période et voie d'exposition, ainsi que des propriétés intrinsèques des protéines alimentaires ou résultantes de procédés technologiques subis par l'aliment.

Mots-clés : Allergies, Tolérance orale, Aliments, Microbiote, Procédés industriels, Voie d'exposition, Périnatal

Abstract: Food allergies: mechanisms, biomarkers and effect of environmental factors

Food allergies are immune-mediated and reproducible adverse reactions occurring after ingestion of a given food. Different immune mechanisms can be involved, relying or not on food protein specific IgE antibodies. Whatever the mechanisms, food allergies result from barrier dysfunction and immune dysregulation. Different factors such as microbiota, time and route of exposure, food protein intrinsic properties, food processing and matrices will impact sensitization and/or elicitation of an allergic reaction.

Keywords : Allergies, Oral tolerance, Foods, Microbiota, Food processing, Exposure, Perinatal

Introduction

L'allergie alimentaire est une pathologie en constante évolution, avec notamment une nette augmentation de son incidence ces 20 dernières années dans les pays fortement industrialisés, donnant naissance au terme de « seconde vague allergique » (Prescott et Allen, 2011). Cette seconde vague fait suite à la « première vague » d'asthme et de rhinite allergique survenue il y a près de 50 ans dans ces mêmes pays. Cette pathologie a un lourd impact sur la qualité de vie des enfants et de leur entourage, notamment sur les facteurs sociaux, alimentaires et psychologiques (DunnGalvin et al., 2015 ; Greenhawt et al., 2016).

L'allergie alimentaire est une réponse adverse, reproductible, se produisant suite à l'ingestion d'un aliment. Elle résulte d'une réponse immunitaire excessive induite contre certaines protéines contenues dans cet aliment, protéines normalement inoffensives pour l'organisme et dénommées des allergènes. Cette réponse immunitaire inappropriée est la conséquence de la rupture ou du manque d'induction de la tolérance orale, mécanisme immunitaire suppressif permettant de tolérer ces protéines alimentaires. L'allergie alimentaire survient chez des sujets génétiquement prédisposés, ou « atopiques », mais elle résulte d'interactions complexes entre le système immunitaire de l'hôte, l'aliment et différents facteurs environnementaux. Différents mécanismes sont impliqués, résultant en des symptomatologies différentes. On distingue notamment les allergies IgE-dépendantes (ou hypersensibilité de type I) et les

allergies non-IgE dépendantes, pouvant faire intervenir différents médiateurs et effecteurs. La fréquence relative de ces allergies varie selon les classes d'âge et un même aliment peut induire différentes formes d'allergies : ainsi, par exemple, les allergies au lait de vache peuvent résulter de mécanismes dépendant ou non des IgE.

La prévalence de l'allergie alimentaire varie en fonction de l'âge et des pays, la plus forte prévalence étant rapportée à Melbourne, en Australie, où l'allergie alimentaire prouvée par test de provocation orale touche 10% des enfants de moins de 1 an (Osborne et al., 2011). En Europe, on estime qu'elle concerne 17 millions de personnes, dont 3.5 millions ont moins de 25 ans (European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) - Food Allergy and Anaphylaxis Public Declaration). Les données collectées au sein des cohortes de naissance d'une dizaine de pays européens lors du programme EuroPrevall (Mc Bride et al., 2012) montrent des variations de cette prévalence en fonction de la région et des aliments considérés. A titre d'exemple, l'incidence cumulative de l'allergie à l'œuf prouvée varie de 0.11% (Grèce) à 1.95% (Royaume Uni) chez les enfants de moins de 2 ans (Xepapadaki et al., 2016). En Angleterre, la prévalence cumulative des allergies alimentaires est de 5% chez les enfants de moins de 2 ans, les aliments majoritairement incriminés étant l'œuf, le lait, l'arachide, le soja, le blé et le poisson (Grimshaw et al., 2016). Chez les enfants plus âgés, les aliments en cause sont essentiellement l'arachide, les fruits à coque, les fruits de mer, les œufs et le lait. Chez l'adulte, les crustacés, mollusques et fruits de mer et les allergènes végétaux sont plus fréquemment incriminés, ces derniers pouvant induire des réponses résultant en partie de réactivités croisées avec des allergènes de pollen qui sont les allergènes sensibilisants (Carrard et al., 2015). Si certaines allergies telles que celles au lait et à l'œuf ont tendance à disparaître avec l'âge (Skripak et al., 2007 ; Savage et al., 2007 ; Xepapadaki et al., 2016), d'autres allergies telle que celle à l'arachide (Rangaraj et al., 2004 ; Skolnick et al., 2001) guérissent beaucoup moins fréquemment.

1. Mécanismes et biomarqueurs des allergies alimentaires

1.1 Rupture de l'homéostasie intestinale et Allergie alimentaire (Figure 1)

1.1.1 Tolérance orale et homéostasie intestinale

L'intestin développe la plus grande surface de contact avec le monde extérieur (environ 300m²), lui permettant de remplir sa mission première : la fourniture en nutriments nécessaires à la croissance et au maintien de l'organisme. En effet, les protéines alimentaires ingérées n'ont pas pour vocation de pénétrer intactes et en masse dans l'organisme: elles sont vouées à être intensivement dénaturées et dégradées au cours de la digestion gastroduodénale. Elles traversent alors la muqueuse intestinale sous forme d'acides aminés, de di- ou de tri-peptides, fournissant ainsi l'essentiel des apports azotés nécessaires à l'organisme. Cependant, il a été démontré depuis longtemps qu'une faible part des protéines alimentaires ingérées se retrouve intacte dans la circulation sanguine (Walker et Isselbacher 1974 ; Warshawet al., 1974). L'absorption de protéines alimentaires entières est donc un processus physiologique normal.

Une seule couche de cellules sépare le milieu extérieur (la lumière intestinale) du milieu intérieur, et différents mécanismes non spécifiques vont limiter ce passage d'antigènes entiers au travers de la barrière intestinale : péristaltisme, sécrétion de mucus par les cellules caliciformes, jonctions serrées entre les entérocytes.... De plus, la muqueuse intestinale est dotée d'un système immunitaire lui permettant d'induire une réponse adaptée contre ces protéines : le tissu lymphoïde associé à l'intestin. Ce tissu regroupe des sites inducteurs, principalement les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques drainant (MLN, pour Mesenteric Lymph Nodes), et des sites effecteurs représentés majoritairement par des cellules mémoires dispersées dans la *lamina propria*. Ce tissu lymphoïde est le plus important de l'organisme, avec près de 10¹² cellules lymphoïdes présentes/m d'intestin, dont près de 80% correspondant à des lymphocytes B sécrétant des anticorps (plasmocytes). A ce niveau, la

réponse physiologique normale induite envers les protéines alimentaires peu ou pas dégradées est la tolérance orale. En effet, 50 à 100 g de protéines sont ingérées par jour, et l'induction de réponse effectrice envers ces protéines résulterait en une inflammation chronique permanente de l'intestin, délétère pour l'organisme. La tolérance orale est la réponse induite « par défaut » suite à une exposition à une protéine par la voie gastro-intestinale. C'est une réponse immunitaire active, suppressive et spécifique, limitant toute réponse immunitaire effectrice qui serait induite suite à une nouvelle rencontre avec cette même protéine, qu'elle soit locale (intestinale) ou systémique (Pabst et Mowat, 2012).

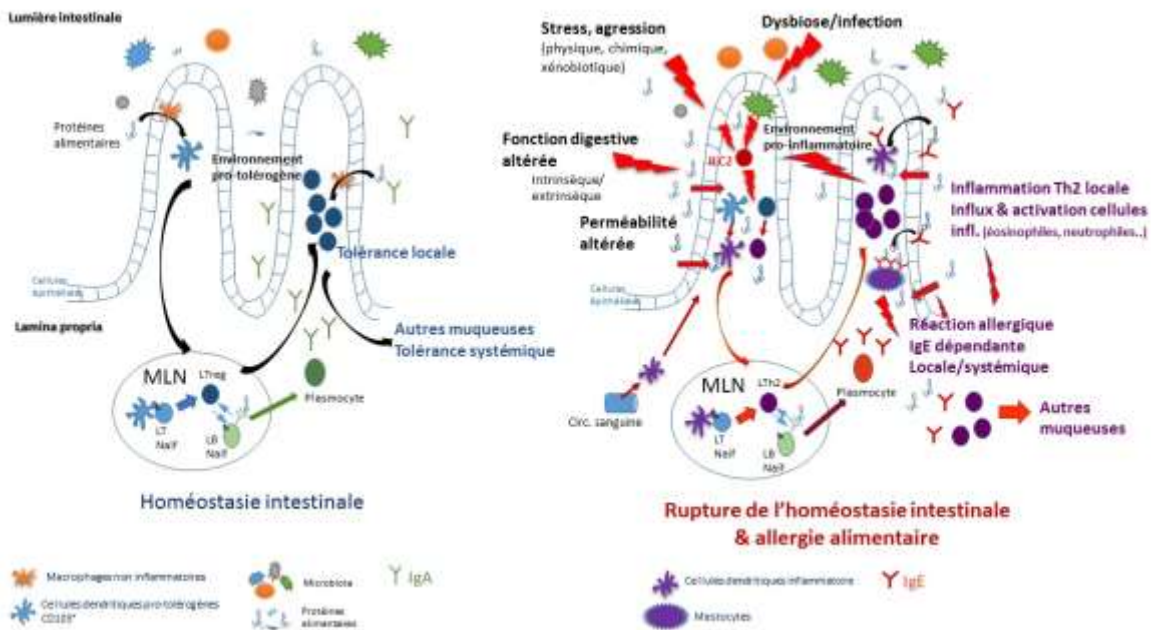


Figure 1 : Homéostasie intestinale et induction de la tolérance orale vs altération de la barrière intestinale et dérégulation immunitaire : développement de l'Allergie alimentaire

La tolérance orale résulte de la prise en charge guidée des protéines alimentaires par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) spécialisées et conditionnées par le microenvironnement intestinal particulièrement riche en cytokines régulatrices (TGF β et IL-10) et en acide rétinoïque (RA), un métabolite de la Vitamine A. Ce microenvironnement intestinal résulte de différents stimuli fournis par l'alimentation, le microbiote intestinal ainsi que par les cellules épithéliales et des macrophages non inflammatoires résidents. Les CPA particulièrement impliquées dans cette prise en charge sont des cellules dendritiques (DC) exprimant la molécule CD103+, le récepteur de la E-cadherine exprimée par les cellules épithéliales intestinales, ainsi que des molécules permettant leur migration vers les ganglions mésentériques et différentes enzymes nécessaires à leur fonction pro-tolérologène. Les DC CD103+ ayant capturé l'antigène alimentaire vont en présenter des peptides par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité et vont induire, au niveau des MLN, la différenciation de cellules T naïves en cellules T régulatrices, spécifiques du peptide présenté par la DC (Worbs et al., 2006 ; Hadis et al., 2011 ; Adel-Patient et al., 2011). Les cellules T régulatrices expriment le facteur de transcription "forkhead box p3" (foxp3), notamment du fait de la production de TGF β actif par la DC CD103+. Une fois induites au niveau des MLN, ces cellules T régulatrices spécifiques de l'antigène alimentaire vont regagner la muqueuse intestinale grâce à des molécules d'adressage dont l'expression est induite par le RA au niveau des MLN (Stenstad et al., 2006). Suite à une étape de maturation et d'expansion dépendant de l'exposition répétée à l'antigène et de la production d'IL-10 par des macrophages résidents non-inflammatoires (Hadis et al., 2011), ces cellules vont pouvoir disséminer dans l'organisme, instaurant une tolérance systémique face à l'antigène. En effet, les cellules régulatrices

inhibent *in vitro* et *in vivo* la prolifération de tous les types de lymphocytes T CD4+. Un défaut en cellules régulatrices pourrait donc être à l'origine des pathologies tant liées aux cellules Th1 (autoimmunité) que Th2 (allergie).

En amont de cette activation, des voies de passage guidées assurant la prise en charge de l'antigène alimentaire depuis la lumière intestinale et sa délivrance aux DC CD103+ de la lamina propria ont été décrites : prise en charge par les cellules caliciformes (McDole et al., 2012), par les entérocytes (Hershberg et al., 2000) et/ou par les macrophages non inflammatoires résidents (Mazzini et al., 2014).

Ainsi, en condition physiologique normale, une tolérance est induite envers les (fragments de) protéines alimentaires présents dans la lumière intestinale, tandis qu'une réponse immunitaire défensive devra être instaurée contre les agents pathogènes ou contre des toxines en dérivant : ce processus est le garant de l'homéostasie de l'organisme et repose sur des interactions fines entre les systèmes immunitaires inné et spécifique.

1.1.2 Défaut de tolérance et sensibilisation allergique

Les facteurs impliqués dans l'initiation de la réponse immunitaire inappropriée, à l'origine du développement d'une allergie alimentaire, sont complexes et encore mal connus. Elle résulterait d'un passage en dehors du « passage clouté » et suite à l'altération des conditions non-inflammatoires conduisant normalement à la tolérance orale. Cette prise en charge incorrecte pourrait résulter d'une activation des cellules épithéliales par une agression physique ou chimique ou une attaque bactérienne/parasitaire/virale. Elle peut également résulter d'une quantité trop importante de protéines non dégradées présentes dans la lumière intestinale, par exemple du fait d'une fonction digestive altérée. Par ailleurs, la tolérance orale requiert une maturation correcte du système immunitaire intestinal, qui va débiter dès la vie *in utero* puis néonatale, faisant intervenir des déterminants tels que l'alimentation et le microbiote intestinal. Enfin, des conditions environnementales, physiopathologiques ou d'exposition particulière pourront perturber les mécanismes d'induction de la tolérance orale.

1.2 Allergies IgE-dépendantes et Allergies non IgE-dépendantes

En cas de défaut d'induction de la tolérance orale, ou suite à sa rupture, l'induction d'une réponse immunitaire effectrice, spécifique d'antigènes alimentaires, pourra donc survenir. La sensibilisation allergique résulte de l'activation de cellules naïves en cellules effectrices de type Th2 qui sont des cellules T productrices de cytokines telles que l'IL-5, l'IL-13 et l'IL-4. La source primaire de cytokines pro-Th2, nécessaire à la maturation des cellules T naïves en cellules Th2 était, il y a encore peu de temps, inconnue. Des travaux très récents ont décrit des cellules de l'immunité innée, les ILC2 (« innate lymphoid cells » de type 2) qui pourraient constituer ce chaînon manquant. Ces cellules, activées par des molécules libérées par les cellules épithéliales après un stress (IL-25, l'IL-33 et/ou le TSLP), vont en retour sécréter de fortes quantités de cytokines pro-Th2, notamment IL-5 et IL-13 (Saenz et al., 2010; Neill et al., 2010 ; Oliphant et al., 2011 ; Pichery et al., 2012). Si les allergies alimentaires résultent, du moins dans les phases initiales, d'une réponse de type Th2, différentes formes d'allergies alimentaires existent.

1.2.1 Allergies IgE-dépendantes

Les allergies IgE-dépendantes sont des allergies dont les symptômes apparaissent quelques minutes à quelques heures après une seconde exposition à un aliment. Les allergies IgE-dépendantes peuvent toucher différents organes (peau, cavité orale, intestin, poumon) et induire des symptômes plus ou moins sévères, depuis un syndrome oropharyngé jusqu'au choc anaphylactique, c'est-à-dire une réaction sévère, potentiellement fatale, atteignant plusieurs organes.

Les mécanismes impliqués dans les allergies IgE dépendantes sont bien caractérisés. Suite au premier contact avec l'allergène, des cellules T spécifiques sont induites, sécrétant de l'IL-4 et de l'IL-13. Ces

cytokines vont induire la transformation des lymphocytes B naïfs spécifiques de l'antigène en plasmocytes producteurs d'IgE spécifiques. Les IgE spécifiques circulent dans l'organisme et se fixent sur leurs récepteurs de haute affinité (FcεRI), exprimés par les basophiles circulants et les mastocytes muqueux. Cette phase, dite de sensibilisation, est cliniquement muette : le patient est sensibilisé mais ne montre pas de symptômes. Lorsque l'allergène entre à nouveau en contact avec l'organisme, il est reconnu par les IgE spécifiques liées à ces cellules effectrices. Cette reconnaissance peut alors induire l'agrégation des FcεRI et l'activation de multiples cascades de signalisation aboutissant à la libération rapide du contenu de granules intra-cellulaires (histamine, tryptase) et à la synthèse et à la sécrétion de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes), responsables de symptômes précoces. Des médiateurs cytokiniques sont également produits, responsables d'une phase plus tardive qui se met en place dans les 2 à 8 heures suivant la dégranulation, et qui persiste pendant au moins un à deux jours. Cette seconde phase correspond à une réponse inflammatoire locale déclenchée par les médiateurs libérés par les mastocytes et les basophiles. Certains de ces médiateurs possèdent une activité chimiotactique qui va favoriser le recrutement d'éosinophiles, de neutrophiles, de monocytes et de lymphocytes au site de l'inflammation. Les cellules recrutées libèrent alors des protéases qui provoquent des lésions tissulaires.

Les aliments majoritairement incriminés dans les allergies IgE dépendantes sont l'arachide, le lait de vache, l'œuf, le poisson, les fruits à coque. Le diagnostic repose sur l'histoire clinique, le dosage des IgE spécifiques, des tests cutanés (« Skin Prick Test »), des tests d'éviction/réintroduction, et éventuellement des tests de provocation orale (TPO) en milieu hospitalier. Des tests de provocation en double aveugle contre placebo, utilisant des doses croissantes d'allergènes, montrent que les doses induisant les symptômes objectifs chez 10% de la population de différents pays européens sont relativement équivalentes pour le cèleri, l'arachide et la noisette (1,6 à 8,5 mg de protéines ; une cacahuète contient environ 250 mg de protéines), légèrement plus élevées pour le poisson (27 mg de protéines), et beaucoup plus importantes pour la crevette (2,5 g de protéines), permettant d'envisager des niveaux de risques différents liés à une exposition accidentelle à des traces d'allergènes pour ces différents aliments. Notons cependant que les symptômes peuvent être plus ou moins sévères en fonction de l'aliment et que chez certains patients, des symptômes subjectifs apparaissent dès la première dose administrée (3 µg de protéines) (Ballmer-Weber et al., 2015).

Les IgE spécifiques, la sécrétion par les cellules T spécifiques des différents cytokines Th2, l'activation des basophiles circulants et les différents médiateurs de la réaction allergique, sont autant de biomarqueurs des allergies IgE-dépendantes. L'affinité et la spécificité des IgE, leurs concentrations, la présence d'IgE reconnaissant certaines protéines de l'aliment et/ou de multiples épitopes, sont différents facteurs pris en compte pour évaluer le risque d'un patient sensibilisé de développer des symptômes suite à une ingestion, sans toutefois pouvoir en prédire la gravité (Ballmer-Weber et al., 2015 ; Turner et al., 2016).

1.2.2 Allergies non-IgE dépendantes

Des études prospectives sur des cohortes israéliennes et anglaises démontrent que près de 50% des enfants de moins de 2 ans souffrant d'allergies alimentaires présentent des formes non-IgE médiées (Katz et al., 2011 ; Grimshaw et al., 2015). Les allergies non-IgE dépendantes regroupent différentes pathologies gastro-intestinales dont les mécanismes et médiateurs sont bien moins caractérisés que les allergies IgE dépendantes, et qui sont souvent sous-diagnostiquées : syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA), œsophagite à éosinophiles (EoE) et moins fréquemment entéro- et rectocolites et entéropathies induites par les protéines alimentaires.

Les **SEIPA** affectent principalement les enfants de moins de 12 mois et sont majoritairement induites par le lait de vache et le soja. L'incidence cumulée des SEIPA induites par le lait de vache chez les enfants de moins de 2 ans a été estimée à 0.34% en Israël (Katz et al., 2011). Les SEIPA se présentent sous deux formes cliniques, aiguës ou chroniques. La forme chronique est caractérisée par des

vomissements répétés, des diarrhées, une stagnation/perte pondérale et est associée à une forte morbidité. La forme aiguë, plus sévère, s'accompagne de vomissements intenses et répétés survenant dans les 2 à 4h après ingestion, de diarrhées, de déshydratation et de léthargie. Cette forme aiguë se distingue d'une anaphylaxie du fait de son délai d'apparition et de l'absence de signes cutanés et/ou respiratoires. Par contre, ces symptômes ressemblent à ceux d'une septicémie ou d'un désordre métabolique: ainsi seuls 11% des patients se présentant avec des symptômes aigus de SEIPA se trouvaient correctement diagnostiqués (Mehr et al., 2009). Leur diagnostic précoce est cependant essentiel pour exclure les aliments incriminés de l'alimentation et permettre la résolution des symptômes. La qualité de vie apparaît plus impactée pour les SEIPA que dans le cas d'allergie IgE médiée (Greenhawt et al., 2016).

Les mécanismes et acteurs au niveau local sont méconnus du fait de la faible accessibilité des muqueuses atteintes. La sécrétion spécifique de cytokines Th2 et pro-inflammatoires est suggérée (Morita et al., 2013), ainsi qu'une altération de la réponse humorale, mais ces données restent à confirmer (Feuille et Nowak-Wegryn, 2015). Un rôle ou non des IgE dans cette pathologie reste notamment peu clair. L'étude sur 10 ans de Caubet et al. (2014) montre que la résolution des SEIPA survient vers 6 ans. Cependant, cette résolution est plus tardive chez des patients présentant des IgE spécifiques aux protéines du lait de vache au moment du diagnostic. Chez ces patients, la résolution ne survient pas et 41% montrent une transition vers des allergies IgE-médiées, dont des anaphylaxies.

Le diagnostic des SEIPA repose uniquement sur l'histoire clinique, une amélioration suite à un régime d'éviction et/ou un TPO en milieu hospitalier. Les dosages des IgE et les tests cutanés sont généralement négatifs. Suite au TPO, les symptômes induits reproduisent la réaction aiguë (Caubet et al., 2014). Les doses induisant les symptômes se situeraient au-delà de 30 ml de lait (soit environ 1 g de protéines) (Katz et al., 2011). Différents biomarqueurs plus ou moins spécifiques ont cependant été identifiés, bien qu'aucun ne soit validé comme outil diagnostique. Ainsi, une augmentation du nombre de neutrophiles et de plaquettes circulants peut être observée après un TPO positif, parallèlement à une diminution des éosinophiles. Des augmentations de la perméabilité intestinale et de la neurotoxine dérivée des éosinophiles, de la calprotectine et des IgA dans les selles ont également été mises en évidence (Wada et al., 2014 ; Kalach et al., 2013). La production locale de $TNF\alpha$ et un déséquilibre de la balance $TNF\alpha/TGF\beta$ dans la muqueuse ont également été démontrés, notamment chez les patients présentant une atrophie des villosités (Chung et al., 2002). Cette pathologie résulte donc d'un déséquilibre entre les réponses effectrices inflammatoires et les réponses régulatrices, mais les mécanismes initiateurs ne sont pas connus.

L'Œsophagite à éosinophiles (EoE) est une allergie alimentaire chronique caractérisée par une dysfonction œsophagienne et un infiltrat en éosinophiles de la muqueuse œsophagienne résistant aux traitements contre les reflux gastriques (Inhibiteurs des pompes à protons – PPI). Un influx de mastocytes et de cellules T sécrétant des cytokines Th2 et inflammatoires est également mis en évidence, mais le fait que l'administration d'anticorps anti-IgE soit inefficace pour le traitement de cette pathologie exclue un rôle des IgE dans la pathogénie des EoE (Simon et al., 2016). Des revues et données récentes suggèrent que cette pathologie résulterait d'une altération de la muqueuse œsophagienne induite par des facteurs intrinsèques (dérégulation de l'expression génique de molécules d'adhésion) ou extrinsèques (acidité gastrique, altération du microbiote, xénobiotiques). Ces altérations peuvent conduire à une augmentation de la perméabilité de la muqueuse œsophagienne, à l'activation de l'immunité innée et/ou une inflammation locale. L'exposition conjointe à un allergène pourra conduire à l'activation de cellules Th2 spécifiques (Carrard et al., 2015 ; Hill et Spergel., 2016 ; Leung et al., 2015 ; Sherill et Rothenberg, 2014). Le diagnostic est posé suite à l'histoire clinique, la persistance des symptômes après 8 semaines de traitements par des PPI, et la mise en évidence par histologie sur différentes biopsies œsophagiennes d'un influx d'éosinophiles dans la muqueuse.

2. Différents facteurs influençant la survenue des Allergies alimentaires

2.1 Rôle essentiel des facteurs périnataux : colonisation du tube digestif, alimentation et expositions orales vs environnementales

Le développement de la barrière épithéliale et du système immunitaire associé à l'intestin, permettant l'homéostasie intestinale et l'induction de la tolérance orale, débute dès la vie *in utero* via des stimulations bactériennes et des facteurs maternels – qui dépendront de son environnement et mode de vie (ex : environnement fermier vs urbain, alimentation, pollution...). Des défauts dans la fonction des cellules T et des biomarqueurs épigénétiques associés ont ainsi été mis en évidence dès la naissance chez des enfants qui développeront une allergie alimentaire avant 12 mois (Martino et al., 2012, 2014).

Après la naissance, la colonisation du tube digestif par le microbiote intestinal et différents facteurs alimentaires, notamment dérivés du lait maternel, vont agir conjointement et de façon synergique sur cette maturation.

Le développement et la maturation corrects de la barrière intestinale et du système immunitaire requiert en effet la présence d'un microbiote intestinal varié et riche (Renz et al., 2012 ; Wesemann et Nagler, 2016) – tant bactérien que viral, fongique et bactériophagique. Le microbiote va notamment agir via les récepteurs de l'immunité innée ou via la production de certains métabolites. Des acides gras à courtes chaînes résultant de la métabolisation par le microbiote des acides gras de la lumière du tube digestif ont par exemple un effet direct sur la fonction immune, permettant notamment l'induction de cellules T régulatrices au niveau du colon (Furusawa et al., 2013). Des altérations précoces de la composition du microbiote intestinal (hygiène, accouchement par césarienne programmée, prise d'antibiotiques) peuvent donc induire une dysbiose (moindre diversité microbienne, altération de la composition en certaines communautés bactériennes) dans les premiers mois de vie qui pourrait avoir des effets à long terme sur le développement des allergies. Ainsi, par exemple, le mode d'accouchement (voie basse vs césarienne) va déterminer le profil initial de colonisation bactérien (flore vaginale/rectale vs cutanée) (Dominguez-Bello et al., 2010). Notons qu'une dysbiose est également détectée chez des adultes se déclarant allergiques, notamment à l'arachide ou en cas d'allergies alimentaires à plusieurs aliments - sans savoir si elle est la cause ou la conséquence de l'allergie (Hua et al., 2016)

Outre la charge en antigènes bactériens, la charge en antigènes alimentaires est essentielle à la maturation du système immunitaire associé à l'intestin, dont l'induction de cellules T régulatrices et la tolérance orale. Cette charge en antigènes alimentaires serait notamment essentielle à la maturation du système immunitaire au niveau de l'intestin grêle, tandis que le microbiote exerce ses effets essentiellement au niveau du colon. Les effecteurs et médiateurs peuvent néanmoins (inter)agir à distance via la circulation sanguine ou lymphatique (Kim et al., 2016). Cette charge en antigène alimentaire peut être fournie par le lait maternel ou des préparations infantiles.

En effet, outre les protéines endogènes, des protéines issues de l'alimentation de la mère telles que des protéines de l'arachide, du lait de vache ou encore de l'œuf, sont détecté dans le lait humain (Vadas et al., 2001 ; Bernard et al., 2014 ; Sorva et al., 1994 ; Turfkruyer et al., 2016). Le transfert de ces antigènes a lieu dans un environnement riches en facteurs permettant la maturation de la muqueuse intestinale et la mise en place de la barrière intestinale et du système immunitaire qui lui sont associés (facteurs de croissance, nutriments essentiels, cytokines immunorégulatrices ou pro-inflammatoires, anticorps spécifiques). Ensemble, ils permettraient l'initiation de la tolérance orale du nourrisson (Verhasselt et al., 2008 ; Mosconi et al., 2010 ; Bernard et al., 2014). Ces expositions orales très précoces, à très faibles doses et via le lait maternel, pourrait donc participer à l'éducation immunitaire vers la tolérance en exposant l'enfant aux antigènes alimentaires auxquels il sera très probablement exposé car correspondant aux habitudes alimentaires de son entourage. Le lait maternel contient également des substrats, notamment des oligosaccharides, influençant l'implantation et la composition du microbiote. La naissance par césarienne associée à l'alimentation par des formules

infantiles impactent donc grandement la stratégie développementale résultant de la coévolution entre l'hôte et son microbiote (Wesemann et Nagler., 2016)

La prévention des allergies alimentaires par l'introduction précoce de certains aliments est par ailleurs suggérée (DuToit et al., 2008 ; Katz et al., 2010 ; Koplin et al., 2010 ; Du Toit et al., 2016). Une étude interventionnelle randomisée initiée chez des enfants âgés de 4 à 11 mois et à risque allergique élevé (présence d'eczéma sévère et/ou allergie prouvée à l'œuf), a notamment démontré qu'une ingestion précoce et régulière d'arachide réduit de plus de 70% la prévalence de l'allergie alimentaire à l'arachide à 5 ans (Etude LEAP- Learning Early about Peanut Allergy- ; DuToit et al., 2015, 2016). L'introduction précoce de 6 aliments entre 3 et 6 mois, en parallèle de l'allaitement, montre des tendances non significatives pour la prévention de l'allergie à l'œuf et à l'arachide (Perkin et al., 2016). A l'inverse, des expositions « environnementales » via des poussières ou des crèmes émoussantes avant que l'exposition orale n'ait eu lieu, favoriseraient la sensibilisation. Ce risque serait d'autant plus élevé si la barrière cutanée est altérée et/ou inflammée, par exemple du fait d'une dermatite atopique ou d'une altération génétique telle que des mutations du gène de la filaggrine, une protéine impliquée dans la structure cutanée (Lack et al., 2003 ; Brough et al., 2014 et 2015). Une altération néonatale de la barrière cutanée, résultant en une augmentation de la perméabilité cutanée, même en l'absence de dermatite atopique, est par ailleurs prédictive du développement d'une allergie alimentaire avant deux ans (Kelleher et al., 2016). Ainsi, chez les patients allergiques à l'arachide, la prolifération des cellules T spécifiques de l'allergène se retrouve essentiellement dans la fraction de cellules T mémoires exprimant des marqueurs d'adressage cutanés, suggérant donc que ces cellules n'ont pas été induites au niveau intestinal mais au niveau de la peau (Chan et al., 2012). Le rôle de la flore cutanée sur la maturation du système immunitaire associé à la peau et/ou dans ces sensibilisations reste à élucider.

Les différents facteurs périnataux, alimentation – microbiote – exposition non orale, pourront donc influencer à long terme la survenue d'une allergie alimentaire. Mais d'autres facteurs pourront également intervenir, à différents âges de la vie.

2.2 Caractéristiques physicochimiques des allergènes et procédés industriels subis par les aliments

La structure d'une protéine va déterminer ses propriétés physicochimiques, sa résistance aux procédés industriels et à la digestion gastroduodénale et *in fine* son allergénicité, en déterminant notamment la forme et la quantité de protéines disponibles au niveau de la muqueuse intestinale.

Le traitement thermique est le traitement industriel ou culinaire le plus fréquemment subit par un aliment. Il agit de façon importante sur la structure d'une protéine, modifiant ainsi sa digestibilité en favorisant (dénaturation) ou au contraire en limitant (agrégations, formation d'adduits...) l'accessibilité des enzymes digestives. De plus, des complexes avec des composés glucidiques ou lipidiques pourront être formés modifiant également l'allergénicité de la protéine. Ainsi, certains patients allergiques au lait de vache peuvent tolérer le lait chauffé à plus de 176°C au sein d'une matrice complexe de type muffin ou gaufre (Nowak-Wegrzyn et al., 2008). A l'inverse, le chauffage intense de l'arachide par voie sèche (grillage, 140°C pendant 20 minutes) rend l'arachide plus allergénique que l'arachide crue. Cette augmentation de l'allergénicité résulterait de l'augmentation de la reconnaissance de certains allergènes de l'arachide par les IgE, notamment du fait de la glycation des protéines lors du grillage (Beyer et al., 2001 ; Maleki et al., 2000). Le chauffage peut également induire la formation de complexes protéiques, supportant l'immunogénicité de certains allergènes majeurs de l'arachide (Guillon et al., 2016). D'autres traitements spécifiques, telle que la déamidation du gluten de blé pour augmenter sa solubilité et élargir ses applications technologiques, ont conduit à la création de néoallergènes responsables d'allergie sévère, IgE-médiée, chez des patients tolérant le blé non traité (Denery-Papini et al., 2012).

L'inclusion dans des matrices alimentaires va par ailleurs impacter la (bio)accessibilité et la biodisponibilité des allergènes, modifiant finalement leur allergénicité. Ainsi, des patients allergiques à l'arachide soumis à un test de provocation orale réagissent à des dose-seuils d'arachide plus élevées si le taux en lipides du support est augmenté, mais les réactions alors induites sont plus sévères (Grimshaw et al., 2003). Ces données ont été confirmées lors du programme européen Europrevall (<http://www.europrevall.org>; Mills et al., 2007) comparant l'inclusion de farine d'arachide ou de noisette dans des matrices contenant 8% (dessert de type gel) ou 35% (barre chocolatée) de matières grasses: l'inclusion dans la barre chocolatée augmente d'un facteur 10000 le seuil d'apparition de signes cliniques objectifs d'une allergie alimentaire comparé à l'inclusion dans le dessert.

Chez l'adulte, la réaction allergique induite suite à l'ingestion de certains aliments peut se limiter à la cavité oropharyngée. Cette allergie résulte majoritairement d'une réaction croisée avec des allergènes de pollens ou de latex qui sont les allergènes sensibilisants (Pollen-Food Allergy Syndrome). Ainsi, les allergènes homologues de l'allergène du pollen de bouleau Bet v1, présents dans la pomme (Mal d 1), la noisette (Cor a 1) ou la pêche (Api g 1), ou encore des allergènes de la famille des profilines induisent des réactions limitées chez les patients présentant une pollinose au bouleau (Wensing et al., 2001; Ebner et al., 1995). Ces allergènes sont très rapidement dégradés par la pepsine, et n'induisent donc pas de signes cliniques dans le tractus gastro-intestinal ni systémique. Ils sont également sensibles à la dénaturation thermique, permettant par exemple de consommer les aliments les contenant après cuisson. Tous les allergènes végétaux ne sont cependant pas concernés, et de « vraies » allergies alimentaires existent, la protéine étant à la fois sensibilisante et déclenchante : on parle d'allergènes « complets ». De nombreux allergènes végétaux complets appartiennent ainsi à la famille des prolamines, petites protéines de structure très compacte, du fait de la présence de plusieurs ponts disulfures, ce qui leur confère une forte résistance aux traitements thermiques et à la digestion par la pepsine. Cette famille comprend les protéines de transfert non-spécifiques de lipides (ns-LTP; Pru p 3 de la pêche, Pru av 3 de la cerise, Cor a 8 de la noisette, Vit v 1 du raisin...), les albumines 2S (Ara h 2 et Ara h 6 de l'arachide, Ber e 1 de la noix du Brésil, Ses i 1 du sésame, ...) et les inhibiteurs d'a-amylase. Les allergies sont alors indépendantes d'exposition aux pollens, et les procédés thermiques ne suppriment pas leur allergénicité.

2.3 Facteurs extrinsèques divers : traitements médicamenteux, alcool, exercice... un cocktail explosif !

L'alcool peut engendrer une augmentation de la perméabilité intestinale et générer un milieu pro-Th2 (González-Quintela et al., 1999), favorisant ainsi la sensibilisation allergique : certaines équipes ajoutent ainsi de l'alcool pour induire des sensibilisations expérimentales par voie orale chez la souris. Mais la prise d'alcool peut également altérer les sens et l'esprit, et donc temporairement faire oublier le régime d'éviction en place, augmentant le risque de survenue d'une réaction allergique !

Outre les antibiotiques qui vont fortement impacter la composition du microbiote, certains traitements médicamenteux peuvent également augmenter la perméabilité intestinale (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) ou limiter la digestibilité des protéines (traitements anti-acides). Ces deux facteurs peuvent favoriser la sensibilisation allergique et le déclenchement d'une réaction allergique. Certaines allergies sévères, IgE dépendantes, sont par ailleurs induites uniquement suite à un exercice physique, telle que l'anaphylaxie à l'effort chez des patients sensibilisés à certaines protéines du blé. Les mécanismes responsables sont cependant encore mal connus (Ansley et al., 2015).

Différents programmes en cours visent à éclairer le rôle de l'exercice physique et le manque de sommeil (Projet TRACE Peanut Study, financée par UK Food Standard Agency), ou encore le rôle de traitements par les PPI et de la matrice alimentaire (programme européen iFAAM), sur la sévérité des symptômes d'allergies alimentaires IgE-dépendantes. Le passage des allergènes dans le sang

(biodisponibilité) chez des volontaires sains suite à la consommation d'alcool, à de l'exercice physique ou à la prise de PPI est également en cours d'évaluation au sein du programme européen iFAAM.

Conclusion

Les allergies alimentaires résultent d'interactions complexes entre l'hôte, l'aliment et différents facteurs environnementaux. De nouvelles stratégies de prévention primaire et secondaire, notamment via des introductions orales précoces, semblent prometteuses. Cependant, des recherches plus approfondies pour mieux comprendre les mécanismes et les déterminants des allergies alimentaires restent nécessaires, notamment dans le cas des allergies non-IgE médiées. Ceci est particulièrement important dans le contexte de l'évaluation de l'allergénicité de nouvelles protéines ou sources protéiques.

Références bibliographiques

- Adel-Patient K., Wavrin S., Bernard H., Meziti N., Ah-Leung S., Wal J.M., 2011. Oral tolerance and Treg cells are induced in BALB/c mice after gavage with bovine beta-lactoglobulin. *Allergy* 66(10):1312-21.
- Ansley L., Bonini M., Delgado L., Del Giacco S., Du Toit G., Khaitov M., Kurowski M., Hull J.H., Moreira A., Robson-Ansley P.J., 2015. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy* 70(10):1212-21
- Ballmer-Weber B.K., Fernandez-Rivas M., Beyer K., Defernez M., Sperrin M., Mackie A.R., Salt L.J., Hourihane J.O., Asero R., Belohlavkova S., Kowalski M., de Blay F., Papadopoulos N.G., Clausen M., Knulst A.C., Roberts G., Popov T., Sprickelman A.B., Dubakiene R., Vieths S., van Ree R., Crevel R., Mills E.N., 2015. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 135(4):964-71.
- Bernard H., Ah-Leung S., Drumare M.F., Feraudet-Tarisse C., Verhasselt V., Wal J.M., et al., 2014. Peanut allergens are rapidly transferred in human breast milk and can prevent sensitization in mice. *Allergy* 69(7):888-97.
- Beyer K., Morrow E., Li X.M., Bardina L., Bannon G.A., Burks A.W., et al., 2001. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 107(6):1077-81.
- Brough H.A., Simpson A., Makinson K., Hankinson J., Brown S., Douiri A., Belgrave D.C., Penagos M., Stephens A.C., McLean W.H., Turcanu V., Nicolaou N., Custovic A., Lack G., 2014. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol* 134(4):867-875.
- Brough H.A., Liu A.H., Sicherer S., Makinson K., Douiri A., Brown S.J., Stephens A.C., Irwin McLean W.H., Turcanu V., Wood R.A., Jones S.M., Burks W., Dawson P., Stablein D., Sampson H., Lack G., 2015. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 135(1):164-70.
- Caubet J.C., Ford L.S., Sickles L., Jarvinen K.M., Sicherer S.H., Sampson H.A. et al., 2014. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 134:382-389.
- Chan S.M., Turcanu V., Stephens A.C., Fox A.T., Grieve A.P., Lack G., 2012. Cutaneous lymphocyte antigen and alpha4beta7 T-lymphocyte responses are associated with peanut allergy and tolerance in children. *Allergy* 67(3):336-42.
- Chung H.L., Hwang J.B., Park J.J., Kim S.G., 2002. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 109:150-154.
- Denery-Papini S., Bodinier M., Larré C., Brossard C., Pineau F., Triballeau S., Pietri M., Battais F., Mothes T., Paty E., Moneret-Vautrin D.A., 2012. Allergy to deamidated gluten in patients tolerant to wheat: specific epitopes linked to deamidation. *Allergy* 67(8):1023-32.

- Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R., 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(26):11971-5.
- DunnGalvin A., Dubois A.E., Flokstra-de Blok B.M., Hourihane J.O., 2015. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy* 101:235-52.
- Du Toit G., Katz Y., Sasieni P., Mesher D., Maleki S.J., Fisher H.R., et al., 2008. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 122(5):984-91.
- Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., Bahnson H.T., Radulovic S., Santos A.F., et al., 2015. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 372(9):803-13.
- Du Toit G, Tsakok T, Lack S, Lack G., 2016. Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 137(4):998-1010.
- Ebner C., Hirschwehr R., Bauer L., Breiteneder H., Valenta R., Ebner H., et al., 1995. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 95(5 Pt 1):962-9.
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Food Allergy & Anaphylaxis Public Declaration.
<http://www.eaaci.org/attachments/FoodAllergy&AnaphylaxisPublicDeclarationCombined.pdf>
- Feuille E., Nowak-Węgrzyn A., 2015. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep* 15:50
- Feuille E., Nowak-Węgrzyn A., 2014. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 14(3):222-8
- Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S., Endo T.A., Nakato G., et al., 2013. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504(7480):446-50.
- González-Quintela A., Vidal C., Lojo S., Pérez L.F., Otero-Antón E., Gude F., Barrio E., 1999. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83(1):61-7.
- Greenhawt M., Schultz F., DunnGalvin A., 2016. A validated index to measure health-related quality of life in patients with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 137(4):1251-1253.e5.
- Grimshaw K.E., Bryant T., Oliver E.M., Martin J., Maskell J., Kemp T., et al., 2015. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy* 6:1
- Guillon B., Bernard H., Drumare M.F., Hazebrouck S., Adel-Patient K., 2016. Heat processing of peanut seed enhances the sensitization potential of the major peanut allergen Ara h 6. *Mol Nutr Food Res*, in press
- Grimshaw K.E., King R.M., Nordlee J.A., Hefle S.L., Warner J.O., Hourihane J.O., 2003. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction--a case series. *Clin Exp Allergy* 33(11):1581-5.
- Hadis U., Wahl B., Schulz O., Hardtke-Wolenski M., Schippers A., Wagner N., Müller W., Sparwasser T., Förster R., Pabst O., 2011. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity* 34(2):237-46
- Hershberg R.M., Mayer L.F., 2000. Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells - polarity and complexity. *Immunol Today* 21(3):123-8.
- Hill D.A., Spergel J.M., 2016. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 16:9
- Hua X., Goedert J.J., Pu A., Yu G., Shi J., 2015. Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine* 3:172-9.
- Kalach N., Kapel N., Waligora-Dupriet A.J., Castelain M.C., Cousin M.O., Sauvage C., Ba F., Nicolis I., Campeotto F., Butel M.J., Dupont C., 2013. Intestinal permeability and fecal eosinophil-derived

neurotoxin are the best diagnosis tools for digestive non-IgE-mediated cow's milk allergy in toddlers. *Clin Chem Lab Med* 51(2):351-61

Katz Y., Goldberg M.R., Rajuan N., Cohen A., Leshno M., 2011. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 127:647-653.

Katz Y., Rajuan N., Goldberg M.R., Eisenberg E., Heyman E., Cohen A., et al., 2010. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 126(1):77-82.

Kim K.S., Hong S.W., Han D., Yi J., Jung J., Yang B.G., Lee J.Y., Lee M., Surh C.D., 2016. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science* 351(6275):858-63.

Koplin J.J., Osborne N.J., Wake M., Martin P.E., Gurrin L.C., Robinson M.N., et al., 2010. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 126(4):807-13

Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J., 2003. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 348(11):977-85.

Leung J., Beukema K.R., Shen A.H., 2015. Allergic mechanisms of Eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 29:709-720.

Mazzini E., Massimiliano L., Penna G., Rescigno M., 2014. Oral tolerance can be established via gap junction transfer of fed antigens from CX3CR1(+) macrophages to CD103(+) dendritic cells. *Immunity* 40(2):248-61.

Maleki S.J., Chung S.Y., Champagne E.T., Raufman J.P., 2000. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 106(4):763-8.

Martino D.J., Bosco A., McKenna K.L., Hollams E., Mok D., Holt P.G., Prescott S.L., 2012. T-cell activation genes differentially expressed at birth in CD4+ T-cells from children who develop IgE food allergy. *Allergy* 67(2):191-200

Martino D., Joo J.E., Sexton-Oates A., Dang T., Allen K., Saffery R., Prescott S., 2014. Epigenome-wide association study reveals longitudinally stable DNA methylation differences in CD4+ T cells from children with IgE-mediated food allergy. *Epigenetics* 9(7):998-1006

McBride D., Keil T., Grabenhenrich L., Dubakiene R., Drasutiene G., Fiocchi A., Dahdah L., Sprickelman A.B., Schoemaker A.A., Roberts G., Grimshaw K., Kowalski M.L., Stanczyk-Przyluska A., Sigurdardottir S., Clausen M., Papadopoulos N.G., Mitsias D., Rosenfeld L., Reche M., Pascual C., Reich A., Hourihane J., Wahn U, Mills EN, Mackie A, Beyer K., 2012. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 23(3):230-9.

McDole J.R., Wheeler L.W., McDonald K.G., Wang B., Konjufca V., Knoop K.A., et al., 2012. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature* 483(7389):345-9.

Mehr S., Kakakios A., Frith K., Kemp A.S., 2009. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 123(3):e459-64.

Mills E.N., Mackie A.R., Burney P., Beyer K., Frewer L., Madsen C., et al., 2007. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy* 62(7):717-22.

Morita H., Nomura I., Orihara K., Yoshida K., Akasawa A., Tachimoto H., et al., 2013. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol* 131:590-592.

Mosconi E., Rekima A., Seitz-Polski B., Kanda A., Fleury S., Tissandie E., Monteiro R., Dombrowicz D.D., Julia V., Glaichenhaus N., Verhasselt V., 2010. Breast milk immune complexes are potent inducers of oral tolerance in neonates and prevent asthma development. *Mucosal Immunol* 3(5):461-74.

Neill D.R., Wong S.H., Bellosi A., Flynn R.J., Daly M., Langford T.K., Bucks C., Kane C.M., Fallon P.G., Pannell R., Jolin H.E., McKenzie A.N., 2010. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 464(7293):1367-70.

- Nowak-Wegrzyn A., Bloom K.A., Sicherer S.H., Shreffler W.G., Noone S., Wanich N., et al., 2008. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 122(2):342-7, 347.
- Oliphant C.J., Barlow J.L., McKenzie A.N., 2011. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology* 134(4):378-85.
- Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E., Gurrin L.C., Lowe A.J., Matheson M.C., Ponsonby A.L., Wake M., Tang M.L., Dharmage S.C., Allen K.J., HealthNuts Investigators., 2011. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 127(3):668-76.
- Pabst O., Mowat A.M., 2012. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol* 5(3):232-9.
- Perkin M.R., Logan K., Tseng A., Raji B., Ayis S., Peacock J., Brough H., Marrs T., Radulovic S., Craven J., Flohr C., Lack G., EAT Study Team., 2016. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med* 374(18):1733-43.
- Pichery M., Mirey E., Mercier P., Lefrançais E., Dujardin A., Ortega N., Girard J.P., 2012. Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues: in situ analysis using a novel Il-33-LacZ gene trap reporter strain. *J Immunol* 188(7):3488-95.
- Prescott S., Allen K.J., 2011. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 22(2):155-60.
- Rangaraj S., Ramanathan V., Tuthill D.P., Spear E., Hourihane J.O., Alfaham M., 2004. General paediatricians and the case of resolving peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 15:449-53.
- Renz H., Brandtzaeg P., Hornef M., 2012. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat Rev Immunol* 12(1):9-23.
- Savage J.H., Matsui E.C., Skripak J.M., Wood R.A., 2007. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 120:1413-7.
- Sherrill J.D., Rothenberg M.E., 2014. Genetic and epigenetic underpinnings of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 43:269-280.
- Simon D., Cianferoni A., Spergel J.M., Aceves S., Holbreich M., Venter C., et al., 2016. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 71:611-620.
- Skolnick H.S., Conover-Walker M.K., Koerner C.B., Sampson H.A., Burks W., Wood R.A., 2001. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 107:367-74.
- Skripak J.M., Matsui E.C., Mudd K., Wood R.A., 2007. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 120:1172-7.
- Sorva R., Mäkinen-Kiljunen S., Juntunen-Backman K., 1994. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 93(4):787-92.
- Stenstad H., Ericsson A., Johansson-Lindbom B., Svensson M., Marsal J., Mack M., et al., 2006. Gut-associated lymphoid tissue-primed CD4+ T cells display CCR9-dependent and -independent homing to the small intestine. *Blood* 107(9):3447-54.
- Turfkruyer M., Rekima A., Macchiaverni P., Le Bourhis L., Muncan V., van den Brink G.R., Tulic M.K., Verhasselt V., 2016. Oral tolerance is inefficient in neonatal mice due to a physiological vitamin A deficiency. *Mucosal Immunol* 9(2):479-91.
- Turner P.J., Baumert J.L., Beyer K., Boyle R., Chan C.H., Clark A., Crevel R.W., DunnGalvin A., Fernández Rivas M., Gowland H.M., Grabenhenrich L., Hardy S., Houben G.F., Hourihane J.O., Muraro A., Poulsen L.K., Pyrz K., Remington B.C., Schnadt S., van Ree R., Venter C., Worm M., Mills C.E., Roberts G., Ballmer-Weber B.K., 2016. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy* (May)
- Vadas P., Wai Y., Burks W., Perelman B., 2001. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 285(13):1746-8

Verhasselt V., Milcent V., Cazareth J., Kanda A., Fleury S., Dombrowicz D., Glaichenhaus N., Julia V., 2008. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med* 14(2):170-5.

Wada T., Toma T., Muraoka M., Matsuda Y., Yachie A., 2014. Elevation of fecal eosinophil-derived neurotoxin in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 25:617-619.

Walker W.A., Isselbacher K.J., 1974. Uptake and transport of macromolecules by the intestine. Possible role in clinical disorders. *Gastroenterology* 67(3):531-50.

Warshaw A.L., Walker W.A., Isselbacher K.J., 1974. Protein uptake by the intestine: evidence for absorption of intact macromolecules. *Gastroenterology* 66(5):987-92.

Wensing M., Akkerdaas J.H., van Leeuwen W.A., Stapel S.O., Bruijnzeel-Koomen C.A., Aalberse R.C., et al., 2002. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 110(3):435-42.

Wesemann D.R., Nagler C.R., 2016. The Microbiome, Timing, and Barrier Function in the Context of Allergic Disease. *Immunity* 44(4):728-38.

Worbs T., Bode U., Yan S., Hoffmann M.W., Hintzen G., Bernhardt G., et al., 2006. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med* 203(3):519-27.

Xepapadaki P., Fiocchi A., Grabenhenrich L., Roberts G., Grimshaw K.E., Fiandor A., Larco J.I., Sigurdardottir S., Clausen M., Papadopoulos N.G., Dahdah L., Mackie A., Sprickelman A.B., Schoemaker A.A., Dubakiene R., Butiene I., Kowalski M.L., Zeman K., Gavrili S., Keil T., Beyer K., 2016. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy* 71(3):350-7.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou son DOI)