

# Allergies alimentaires de l'enfant : et si la médecine personnalisée commençait ici ?

Dr JEAN-BAPTISTE ARMENGAUD<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 354-6

**Les allergies alimentaires de l'enfant sont un fardeau de santé publique important dans les pays industrialisés. Leur prévalence augmente également dans les pays en croissance, témoignant de l'impact d'une alimentation moderne globalisée qui met l'humanité au défi de s'adapter à un stress allergénique inédit. La compréhension des multiples mécanismes impliqués dans l'émergence de ces allergies a largement progressé depuis deux décennies. Sur le plan thérapeutique, le régime d'éviction a montré ses limites et ses risques chez des individus en croissance. La nutrition personnalisée représente un champ d'investigations, prometteur en innovations thérapeutiques.**

## Childhood food allergies: what if personalized medicine started here?

*Children's food allergies are a significant public health burden in industrialized countries. Their prevalence is also increasing in developing countries, reflecting the impact of modern globalized food that challenges humanity to adapt to unprecedented allergenic stress. The understanding of the multiple mechanisms involved in the emergence of these allergies has greatly improved over the past two decades. On the therapeutic level, the eviction regime has shown its limitations and risks in growing individuals. Personalized nutrition represents a promising field of investigation in therapeutic innovations.*

## INTRODUCTION

Les données épidémiologiques récentes estiment que 10 à 30% des enfants expérimentent un épisode allergique durant l'enfance.<sup>1</sup> En augmentation dans les pays industrialisés comme dans les pays en croissance, la prévalence des allergies alimentaires reste difficile à apprécier, car il faut les distinguer des réactions d'intolérance alimentaire qui ne sont pas d'origine immunologique. La prévalence des allergies alimentaires dans le monde occidental a été récemment estimée entre 1 et 10%. En Europe, elle est estimée à 6%.<sup>1,2</sup> L'incidence cumulée des réactions d'hypersensibilité liée à l'alimentation s'élèverait à 6% sur une période de 10 ans, dont la moitié serait représentée par des épisodes allergiques alimentaires IgE-médiés.<sup>3</sup> Le risque d'allergies respiratoires et alimentaires étant d'autant plus faible que l'alimentation infantile est précocement diversifiée, de nombreux travaux ont souligné le rôle ambivalent de l'exposome dans la programmation développementale des

phénomènes allergiques alimentaires, élargissant le champ de la théorie hygiéniste.<sup>3,4</sup>

## ORIGINE ANTHROPOLOGIQUE ET DÉVELOPPEMENTALE DES ALLERGIES ALIMENTAIRES

Le phénomène de tolérance est la première fonction immunitaire qui se développe dans le thymus primitif très tôt durant la grossesse (6-7<sup>e</sup> semaine) pour permettre au fœtus de ne pas sur-réagir face aux nombreux antigènes maternels et exogènes transmis via le placenta. Dans une perspective évolutionniste, l'augmentation des allergies alimentaires de l'enfant au cours des dernières décennies pourrait être liée à un décalage entre les expositions anténatale et postnatale aux antigènes d'origine alimentaire. Le développement de l'agriculture il y a 12 000 ans aurait contribué à restreindre le spectre d'antigènes auxquels les hominidés étaient exposés par leur alimentation. Depuis quelques décennies, l'accès facilité à une nutrition de type occidental à l'échelle globale a permis une accélération du décalage d'exposition aux antigènes alimentaires, qui peuvent être radicalement différents entre les périodes in utero et postnatale. Dans ce contexte, les capacités de tolérance immunitaire pourraient être rapidement dépassées dès la période postnatale et favoriser l'émergence de phénomènes allergiques dans l'enfance.<sup>5</sup>

Depuis les années 2000, l'immunologie nutritionnelle investigate l'effet programmant de la malnutrition précoce (obésité ou sous-nutrition maternelle, retard de croissance intra-utérin, malnutrition infantile) sur le développement des fonctions immunitaires. Les études animales et humaines ont notamment démontré que l'immaturité fonctionnelle du système immunitaire à la naissance permet la tolérance des antigènes alimentaires et le contrôle de réactions allergiques.<sup>6</sup> Certains nutriments (vitamines, minéraux, acides gras à longue chaîne polyinsaturés) agissent comme facteurs de régulation transcriptionnelle de gènes impliqués dans le développement et la maturation du système immunitaire.<sup>7,8</sup> L'équilibre critique entre tolérance et réaction pathologique face aux antigènes d'origine alimentaire est modulé par des mécanismes épigénétiques, potentiellement réversibles.<sup>7</sup>

## RUPTURE DE TOLÉRANCE IMMUNE MUQUEUSE

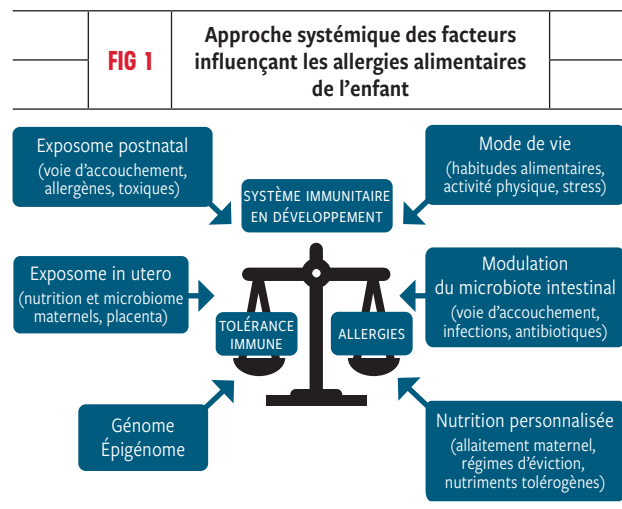
L'alimentation représente une part importante dans l'exposome de l'enfant. La barrière muqueuse intestinale matérialise

<sup>a</sup>Service de pédiatrie, Département Femme-Mère-Enfant, CHUV, 1011 Lausanne  
jean-baptiste.armengaud@chuv.ch

l'interface entre le soi et l'environnement. Elle est le siège d'un équilibre fragile de réactions antagonistes parmi les cellules immunitaires: d'une part, des réactions de défense de l'hôte face aux agents potentiellement pathogènes et d'autre part, une régulation de ces réactions de défense permettant une tolérance d'antigènes alimentaires et microbiotiques.<sup>9</sup> La relative immaturité du système immunitaire dans les premiers mois de vie postnatale limite les réactions excessives face à un environnement extérieur plus hostile. La perte de tolérance immune au sein de la muqueuse est liée à un déséquilibre entre monocytes et cellules T CD4+, à une orientation excessive vers la voie médiée par les cellules T CD4+ auxiliaires de type 2 (T helper 2, Th2), à l'induction insuffisante ou absente des cellules T CD4+ régulatrices et à la production excessive de cytokines inflammatoires comme l'interleukine 2.<sup>10</sup> Cependant, l'orientation de la réponse immune vers une prédominance des cellules CD4+ Th2 n'est pas systématiquement liée à une réaction pathologique: elle permettrait d'induire des comportements individuels d'évitement face aux aliments mal tolérés. Lorsqu'elle est excessive, cette réponse est associée avec la survenue d'épisodes allergiques. Les raisons individuelles de cette réponse inadaptée restent encore mal comprises.<sup>11</sup>

## RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL

L'alimentation précoce contribue à la colonisation bactérienne du tractus digestif et à la constitution du microbiote intestinal.<sup>3</sup> Celui-ci va stimuler et éduquer le système immunitaire, notamment en matière de tolérance immune. La relation synergique entre cellules immunitaires de la muqueuse intestinale et bactéries de la flore microbiotique entretient la tolérance immune face aux nombreux antigènes de l'environnement qui se présentent au niveau de la muqueuse intestinale.<sup>12</sup> La rupture de ce phénomène de tolérance locale serait à l'origine de réactions allergiques d'origine alimentaire.<sup>13</sup> En stimulant une réponse immune adaptée protégeant la barrière muqueuse intestinale, le microbiote intestinal est un acteur à part entière de la régulation de cette tolérance immune muqueuse au niveau intestinal.<sup>14</sup> Chez l'enfant, une faible diversité de la flore microbiotique intestinale est associée à un risque plus élevé de manifestations allergiques, alimentaires ou autres.<sup>15</sup> Le modèle hygiéniste a progressivement évolué vers un modèle «microbiotique» incluant les effets modulateurs du microbiote intestinal sur le système immunitaire dès les premières années de vie.<sup>16</sup> Outre l'association avec la maladie cœliaque et les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, un déséquilibre de la flore microbiotique intestinale (dysbiose) serait un cofacteur associé à l'émergence des allergies alimentaires.<sup>9,14</sup> L'alimentation joue un rôle direct sur la composition du microbiote intestinal. Une diversification alimentaire précoce et une limitation des aliments industriellement conditionnés sont associées à une plus large diversité microbiotique. Celle-ci garantirait une stimulation immune diversifiée et une préservation de l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale qui sont autant de facteurs de prévention des allergies alimentaires.<sup>3,9</sup> En conséquence, de nouvelles approches thérapeutiques se basant sur la modification du microbiote intestinal par la nutrition émergent dans la prévention et le traitement des allergies alimentaires (figure 1).



## TRAITEMENT DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE DE L'ENFANT : OPPORTUNITÉS ET PERSPECTIVES

Les stratégies d'éviction protéique n'ont pas démontré d'efficacité dans la prévention des allergies alimentaires de l'enfant. Dans une hypothèse hygiéniste modernisée (hypothèse «microbiotique»), une exposition protéique précoce et diversifiée semble bénéfique, permettant de préparer l'organisme en croissance à se défendre face aux défis de l'exposition environnementale. De nombreux nutriments sont des facteurs de modulation de la réponse immune intestinale, susceptibles de commander des réactions allergiques systémiques. La recherche en nutrition personnalisée représente un champ d'investigation prometteur dans le domaine de la prévention des allergies alimentaires de l'enfant.<sup>17</sup> Si le régime d'éviction reste l'approche personnalisée la plus intuitive, le faible niveau de preuve actuellement disponible limite l'intérêt clinique cette stratégie. Il est nécessaire de l'adapter très précisément au phénotype allergique de l'enfant. Cela suppose donc un diagnostic allergénique précis, une évaluation du risque allergique selon le type d'allergène et la connaissance du seuil de réactivité individuel. L'impact d'une stratégie d'éviction de l'allergène alimentaire doit être évalué en fonction de l'âge, de la phase de croissance et de la dépense énergétique de l'enfant.<sup>2</sup> En période de développement, une éviction alimentaire peut induire des difficultés de diversification alimentaire et des carences secondaires.<sup>13</sup> Cette démarche représente déjà une approche de médecine personnalisée. Chez des individus susceptibles, l'exposition prolongée à des allergènes alimentaires provoque une augmentation de la production de radicaux libres prooxydants. Le zinc et le sélénium sont essentiels au fonctionnement d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase. Malgré des taux abaissés de zinc et de sélénium observés chez des enfants présentant des allergies alimentaires, en lien avec une altération de la barrière muqueuse antioxydante, il existe peu de données prouvant l'intérêt de la supplémentation en micronutriments antioxydants dans la prévention et le traitement des allergies alimentaires de l'enfant.<sup>3</sup> Outre son contrôle de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D stimule et renforce les jonctions intercellulaires dans les épithéliums. Elle joue également un rôle important dans l'équilibre de la

réponse Th1/Th2, la promotion de la réponse cellulaire T régulatrice et l'induction de tolérance par les cellules dendritiques intramuqueuses. Malgré ces effets connus, aucun essai clinique n'a évalué le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D chez les enfants présentant des allergies alimentaires.<sup>3</sup> Les acides gras polyinsaturés (AGPI) d'origine alimentaire sont des médiateurs à la fois proinflammatoires et anti-inflammatoires au niveau de la muqueuse intestinale. Une méta-analyse récente (Cochrane) rapporte un faible niveau de preuve du bénéfice de la supplémentation en AGPI dans la prévention de l'allergie alimentaire de l'enfant.

L'acide folique, la cobalamine et l'homocystéine représentent des facteurs de modulation épigénétique du métabolisme et de la réponse immunitaire. Cependant, les données démontrant leur intérêt dans la prévention et le traitement de l'allergie alimentaire sont encore insuffisantes. La modification d'histones apparaît comme un champ d'investigation prometteur dans la compréhension des mécanismes de régulation des cellules immunes qui contribuent à la réaction allergique (cellules T et macrophages). Les inhibiteurs d'enzymes modificatrices d'histones pourraient être utiles au diagnostic et dans le traitement des allergies alimentaires.<sup>18</sup>

Les probiotiques sont des microorganismes de l'environnement et de l'alimentation courante qui intègrent précocement le microbiote intestinal. La flore bifidogène (*Lactobacillus* et *Bifidobacteria*) catalyse la tolérance immunitaire dans la muqueuse intestinale exposée aux antigènes alimentaires.<sup>16</sup> L'Organisation mondiale de la santé a émis des recommandations de faible niveau de preuve concernant la supplémentation probiotique chez les enfants à haut risque allergique (parents du premier degré avec allergie documentée). En prévention secondaire de l'allergie alimentaire, l'effet de la supplémentation en probiotiques reste également à démontrer.<sup>2,3</sup> La transplantation de microbiote exogène est une thérapie innovante dans la colite infectieuse chronique en lien avec une dysbiose chez des sujets immunocompromis et/ou exposés excessivement aux antibiotiques. Elle n'est actuellement pas proposée dans le traitement de l'allergie alimentaire.

Dans un monde toujours plus connecté, des innovations technologiques visent à sensibiliser à la nutrition personnalisée. Des applications pour smartphones ou des «food scanners» permettent de connaître les caractéristiques nutritionnelles des produits alimentaires industrialisés. Le bénéfice individuel de ces innovations dans la prévention et le traitement des allergies alimentaires reste à évaluer.<sup>2</sup>

## CONCLUSION

Les allergies alimentaires de l'enfant sont un fardeau clinique important à l'échelle mondiale. L'alimentation moderne globalisée met l'humanité au défi de s'adapter à un stress allergénique inédit. La compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue de ces allergies a largement progressé depuis deux décennies. La nutrition personnalisée représente un champ d'investigation prometteur dans la démarche diagnostique et la prise en charge thérapeutique des allergies alimentaires de l'enfant.

**Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les mécanismes immunologiques de l'allergie alimentaire de l'enfant sont en lien étroit avec la chronologie de l'exposition aux antigènes alimentaires et la composition du microbiote intestinal
- Le régime d'éviction doit être adapté à chaque patient selon son phénotype allergique, afin d'éviter les carences en période de croissance
- Des cibles thérapeutiques nutritionnelles prometteuses méritent d'être validées cliniquement chez l'enfant
- La portée des mesures d'éviction maternelle durant la grossesse et l'allaitement semble limitée en termes de prévention primaire de l'allergie alimentaire

1 Neerven R, Savelkoul H. Nutrition and Allergic Diseases. *Nutrients* 2017;9.

2 \*D'Auria E, Abrahams M, Zuccotti GV, Venter C. Personalized Nutrition Approach in Food Allergy: Is It Prime Time Yet? *Nutrients* 2019;11.

3 Mazzocchi A, Venter C, Maslin K, Agostoni C. The Role of Nutritional Aspects in Food Allergy: Prevention and Management. *Nutrients* 2017;9.

4 Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1084-91.

5 \*\*Turke PW. Childhood food allergies: An evolutionary mismatch hypothesis. *Evol Med Public Health* 2017;2017:154-60.

6 Palmer AC. Nutritionally mediated programming of the developing immune

system. *Adv Nutr* 2011;2:377-95.

7 Amarasekera M, Prescott SL, Palmer DJ. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:175-82.

8 Paparo L, di Costanzo M, di Scala C, et al. The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system. *Nutrients* 2014;6:4706-19.

9 \*Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, et al. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:11-9.

10 Bryce PJ. Balancing Tolerance or Allergy to Food Proteins. *Trends Immunol* 2016;37:659-67.

11 Prescott SL. Early Nutrition as a Major Determinant of 'Immune Health':

Implications for Allergy, Obesity and Other Noncommunicable Diseases. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2016;85:1-17.

12 \*Mezouar S, Chantran Y, Michel J, et al. Microbiome and the immune system: From a healthy steady-state to allergy associated disruption. *Human Microbiome Journal* 2018;10:11-20.

13 Scurlock AM, Vickery BP, Hourihane JO, Burks AW. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. *Mucosal Immunol* 2010;3:345-54.

14 Plunkett CH, Nagler CR. The Influence of the Microbiome on Allergic Sensitization to Food. *J Immunol* 2017;198:581-9.

15 \*Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*

2014;133:1056-64.

16 Shu SA, Yuen AWT, Woo E, et al. Microbiota and Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:83-97.

17 \*Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol* 2018;9:3160.

18 Alaskhar Alhamwe B, Khalaila R, Wolf J, et al. Histone modifications and their role in epigenetics of atopy and allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:39.

\* à lire

\*\* à lire absolument