

Mise au point

Programmation fœtale de l'allergie alimentaire : génétique et épigénétique[☆]

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[☆] Cet article couvrait initialement une communication du 9^e Congrès francophone d'allergologie, 54; 87-286, 2014.Adresse e-mail : 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^e semaine de gestation, et des réponses spécifiques d'antigènes sont documentées à partir de la 20^e 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^{hi} 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

mère enceinte est corrélée avec un taux faible de réponse INF-gamma des cellules du sang du cordon stimulées par Der p 1 [16].

L'activité des T régulateurs (Tregs) est primordiale. Si la polarisation Th2 est physiologique et ne peut être contrée, la tolérance dépend d'un équilibre des Th2 et des T régulateurs et certains facteurs prénataux peuvent jouer sur les Tregs, rendant la balance plus ou moins favorable à la naissance.

L'atopie maternelle correspond à un ratio plus faible Tregs/Th2 dans le sang du cordon, et cela est corrélé avec le développement de l'atopie ultérieure de l'enfant [17]. Une étude menée sur 346 paires mères-nouveau-nés montre qu'un nombre diminué de Tregs oriente l'enfant vers une dermatite atopique et des sensibilisations alimentaires dans la première année, avec un OR de 1,55. Cette diminution des Tregs dans le sang du cordon est corrélée avec un profil cytokinique Th2 maternel (IL-13 et IL-17^E) [18]. Les enfants de mère atopique présentent un déficit fonctionnel des Tregs du cordon, objectivé par la déficience de suppression de la stimulation des T effecteurs par mitogènes [19]. L'étude de Hrdy, quoique montrant un taux plus élevé de Tregs (Foxp3+) dans le sang du cordon des enfants de mères atopiques, objective une moindre fluorescence cellulaire pour IL-10 et TGF beta, dont les taux sont du reste plus faibles chez ces enfants que chez ceux de mères non atopiques, confirmant ainsi une déficience fonctionnelle des Tregs [20].

L'exposition à la charge bactérienne de l'environnement rural résulte en une augmentation de nombre et de la fonction des Tregs dans le sang du cordon. Le gène FOXP3+ est déméthylé [21].

3. Facteurs génétiques de l'allergie alimentaire

L'influence de la génétique en matière de sensibilisation et d'allergie alimentaire est appréhendée par des études épidémiologiques, puis par des investigations menées sur le génome.

Des études d'aggrégation familiales, menées par questionnaires complétés par des IgE spécifiques et des tests de provocation, confirment l'héritabilité de l'allergie alimentaire. En Finlande, la fréquence des AA selon l'absence ou la présence d'atopie des parents est évaluée avec un OR de 2 si l'atopie est maternelle, 2,9 si les deux parents sont atopiques (étude de 5920 enfants dont 521 avec allergie alimentaire [22]. Au Royaume-Uni, une étude menée chez 622 familles ayant un enfant allergique à l'arachide révèle que 13 % de la fratrie est sensibilisée et 7 % ont cette allergie établie par test de provocation [23]. Aux États-Unis, l'héritabilité chez des jumeaux monozygotes est évaluée à 81 % [24]. L'étude de 581 familles américaines (2004 sujets) montre que l'allergie alimentaire d'un enfant est un prédicteur indépendant d'allergie dans la fratrie avec un OR de 2,6 [25].

Les études du génome s'adressent soit à des gènes-candidats, initiateurs de réponse IgE, de cytokines, de facteurs de transcription etc. . . soit à des balayages de l'ensemble du génome en association avec le phénotype d'allergie alimentaire. Les gènes-candidats peuvent présenter des polymorphismes (SNP : *single nucleotide polymorphism*) ou des mutations entraînant une perte de fonction. L'interaction de certains gènes avec un facteur

environnemental se révèle variable en fonction des polymorphismes de ce gène. Il existe également des interactions de gène à gène [26]. Ces types d'études sont considérablement moins nombreuses pour l'allergie alimentaire que dans le domaine de l'asthme. D'autre part, elles concernent des populations différentes, si bien que l'unicité ne peut encore en être faite puisqu'il est déjà connu que des différences ethniques doivent être prises en compte [26,27].

Les polymorphismes de gènes intervenant dans l'orientation Th2 ont été investigués, en relation avec le taux d'IgE du sang du cordon. Trois polymorphismes (SNP) du gène *IL-13* sont significativement associés à la concentration en IgE, ainsi que des SNP du gène pour le récepteur alpha1 d'*IL-13* et pour le facteur de transcription STAT 6 [28].

STAT 6 est un facteur de transcription impliqué dans les voies d'IL-4 et IL-13, intervenant dans la régulation de la réponse IgE. Le SNP rs324011 est associé à une expression de l'ARNm moindre pour les gènes associés aux Tregs (FOXP3, GTR, LAG3) [29]. Un polymorphisme de STAT 6 (SNP portant sur l'allèle GG) est significativement associé à une allergie aux fruits à coque [30]. Une étude en Turquie sur 233 enfants ayant une AA à l'œuf, vs 222 témoins attire également l'attention sur la relation entre le génotype GG de STAT 6 avec une AA à l'œuf persistante au-delà de 4 ans, ainsi que l'association avec le génotype AA du gène *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) [31].

Des polymorphismes du gène de l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) modulent la dégradation du tryptophane en kinurénine. La kinurénine joue un rôle dans la tolérance car elle module la génération et la fonction des Treg. Un certain polymorphisme du génotype GG (rs 2955903) correspond à une plus forte dégradation du tryptophane et donc à un rapport kinurénine/tryptophane augmenté chez les enfants tolérants alimentaires. Cette caractéristique n'existe pas chez les enfants allergiques alimentaires. Être porteur de ce polymorphisme pourrait donc favoriser la tolérance alimentaire [32].

Une variante du syndrome IPEX (syndrome auto-immunité-polyendocrinopathie-entéropathie lié à l'X) est caractérisée par de sévères allergies alimentaires. Cela est lié à une délétion de 1388 paires de bases des exon-1 et intron-1 adjacent de la région non codante du gène du facteur de transcription des T régulateurs FOXP3 [33].

Les fréquences de certains génotypes des antigènes HLA de classe 2 ont été considérées plus fréquentes chez les allergiques à l'arachide : il s'agirait de DRB1 08, DQB1 04, DPB1 00301 [34]. Mais l'étude plus récente comparant dans des fratries l'enfant allergique et l'enfant tolérant à l'arachide n'a pas retrouvé d'association significative [35].

De plus nombreuses publications concernent le gène de la filagrine et ses mutations « perte de fonction ». Les mutations « perte de fonction » sont observées dans 10 % à 30 % des cas de dermatite atopique [36,37]. Cette protéine joue un rôle de cohésion de la barrière épidermique. Une altération de cette barrière favorise une sensibilisation par voie cutanée. Le fait est démontré pour la sensibilisation comme pour l'allergie à l'arachide, les mutations de l'exon-3 du gène augmentant le risque avec un OR de 5,3 dans des populations d'Irlande, Canada, Pays-Bas [38]. Une étude est partiellement d'un avis contraire : la fréquence

des mutations est bien un facteur de risque des sensibilisations alimentaires à l'arachide, mais elle ne permet pas de distinguer les sensibilisés tolérants et les allergiques [39].

De nombreux gènes interviennent dans le métabolisme de la vitamine D. Certains polymorphismes conduisent à une moindre disponibilité de la vitamine D. Il a été montré qu'une déficience en vitamine D est corrélée avec une fréquence accrue de sensibilisations et d'allergie alimentaire chez les enfants australiens, avec un OR de 3,1 pour les AA à l'arachide et à l'œuf [40], et chez les enfants américains, pour l'AA à l'arachide, avec un OR de 2,3 [41]. Il est surprenant de prime abord de constater des résultats opposés dans la cohorte germanique LINA. L'étude établit que si les taux de 25 OH-D3 sont corrélés dans le sang de la femme enceinte et dans le sang du cordon, on observe, lorsque ces taux sont élevés, une diminution des TREGS du cordon, puis une augmentation des sensibilisations et des allergies alimentaires à l'âge de 2 ans [42]. Cette discordance apparente pourrait trouver une explication dans l'existence d'interactions entre des gènes différents. L'association déficience en vitamine D et sensibilisation alimentaire est observée s'il existe parallèlement un certain polymorphisme du gène *IL 4*. Ce dernier étant présent chez 86 % des Caucasiens, mais seulement 26 % des Chinois et moins de 20 % des populations Africaines, on conçoit que des études portant sur des ethnicités différentes puissent diverger [43]. Des SNP d'autres gènes ont une interaction faible mais leur présence simultanée renforce nettement la relation entre déficit vitamine D et sensibilisations alimentaires [44].

L'expression génique peut être influencée par l'environnement : si les femmes enceintes vivent dans un environnement rural, on observe une expression accrue des gènes des récepteurs TOLL de l'immunité innée (TL R 7 et TL R 8) dans le sang du cordon [45].

4. Épigénétique

L'épigénétique caractérise des modifications héritables des fonctions des gènes sans qu'il y ait altération de la séquence de DNA. Le terme a été créé en 1939 par Warrington pour qualifier un dialogue entre gènes et environnement. L'ensemble des gènes modifiés constitue l'épigénome. Celui-ci peut être considéré comme un programme de régulation de l'activité des gènes. Il assure une grande plasticité de l'expression des gènes aux changements environnementaux, permettant une adaptation rapide des phénotypes au travers des générations puisque les modifications peuvent être héritables [27].

Les trois principaux mécanismes sont la méthylation du DNA, des modifications des histones, (acétylation, méthylation, phosphorylation), et des microARN non codants régulant la compaction de la chromatine ce qui module l'expression des gènes. Les gènes actifs sont généralement caractérisés par un taux bas de méthylation et une configuration de chromatine fortement acétylée, ce qui permet l'accès aux facteurs de transcription. Les études actuelles sont centrées sur un des mécanismes qui est l'état de méthylation du DNA au niveau des sites promoteurs des gènes. La méthylation empêche la liaison de facteurs de transcription au promoteur, bloquant l'expression génique concernée. Les microARN régulent négativement

l'expression de gènes au niveau post-transcriptionnel en se liant à l'ARN messager.

Le développement de l'immunité, innée comme adaptative, est particulièrement sujet à des modifications épigénétiques et nombre de facteurs environnementaux déjà incriminés trouvent désormais leur explication dans les modifications épigénétiques qu'ils induisent. Les travaux publiés étudient le mécanisme probablement majeur : la méthylation du DNA.

Les études concernant l'allergie alimentaire sont encore rares. De plus l'interprétation des résultats est restreinte par le fait que seul l'ensemble non différencié des cellules sanguines mononucléées sont explorées, et que l'on manque encore d'études longitudinales étudiant les changements de méthylation du DNA avec l'âge [46]. Cette revue présente donc soit de premiers résultats, soit les hypothèses discutées par les auteurs.

L'environnement rural est particulièrement étudié.

L'exposition de souris gravides à une espèce microbienne présente dans la litière des vaches induit des modifications épigénétiques de gènes *Th1* et *Th2* et a un effet protecteur de l'asthme chez les souriceaux issus de ces souris [47].

Le gène du récepteur de l'immunité innée, CD14 qui influence la susceptibilité allergique, est moins méthylé dans le placenta des mères vivant à la ferme que dans ceux d'autres mères [48].

L'étude pilote menée sur le sang du cordon d'enfants nés en environnement rural (fermes traditionnelles) montre des patterns de méthylation divers selon les gènes explorés (principalement gènes-candidats pour l'asthme, la différenciation Th2 et la réponse IgE) [49]. Certains sont hypométhylés (comme STAT 6), d'autres hyperméthylés (et donc d'expression réprimée) comme IL-13, RAD 50 (influençant l'expression des cytokines Th2). Aucune modification n'est observée pour les gènes liés aux Tregs, peut-être par insuffisance de sensibilité des méthodes appliquées au faible nombre de Tregs [49]. À l'âge de 4–5 ans, les différences de méthylation ont disparu.

Les travaux de Martino et al. sur le génome de 12 enfants avec allergie alimentaire (AA) comparés à des enfants non atopiques (non A), indiquent chez les premiers que 236 loci sont méthylés dont 149 associés à des régions codantes. Il existe des différences d'au moins 10 % entre AA et non A, portant sur une trentaine de gènes [50].

Dans la mesure où la méthylation des gènes est un facteur important de modification d'expression, une alimentation riche en nutriments donneurs de méthyl qui participent au transfert de radicaux méthyl sur l'ADN peut-elle provoquer des modifications épigénétiques [51] ? Expérimentalement, une telle alimentation chez la souris modifie de nombreux loci de gènes, l'hyperméthylation d'un facteur de transcription Runx3, régulant négativement l'inflammation respiratoire allergique, annihile son action favorable et augmente la sévérité de l'allergie respiratoire [52].

Un taux élevé de folates sériques pourrait augmenter les sensibilisations alimentaires selon une étude menée chez 138 enfants d'une cohorte à haut risque d'atopie [53]. Le délai entre le moment du dosage élevé et la constatation d'une augmentation de fréquence des sensibilisations est de deux ans ou plus. Dès lors peut-on s'attendre à observer cet effet si la mère

enceinte a eu une alimentation riche en folates ? Une étude chez la femme enceinte, bénéficiant de nutriments donneurs de méthyle : bétaine, choline, méthionine, vitamine B12 B6 et folates, en période périconceptionnelle et aux deux premiers trimestres de grossesse, apprécie la méthylation du DNA dans le sang maternel aux premier et second trimestre, et dans le sang du cordon, ainsi que les taux de folates aux deux niveaux. Il existe, chez les garçons uniquement, une corrélation inverse entre l'apport de la seule choline et la méthylation de l'ADN du sang du cordon. Il n'y a pas de relation entre les apports de folates, vitamine B12, bétaine, et le taux de méthylation du DNA [54].

Mais en est-il de même avec le supplément médicamenteux, donné généralement à la dose de 400 µg/j en période périconceptionnelle et pendant la grossesse dans le but de prévenir la non fermeture du tube neural ? L'étude de Dunstan semble indiquer que les enfants issus de mères ayant pris plus de 500 microgrammes de folates par jour ont plus d'eczéma que ceux de mères ayant pris moins de 200 microgrammes par jour. La relation entre taux de folates dans le sang du cordon et les sensibilisations est une courbe en U : les sensibilisations sont plus fréquentes pour un taux < 50 nmol/L ou un taux supérieur à 75 nmol/L, par rapport aux valeurs intermédiaires [55]. Les risques éventuels seraient à considérer dans certaines populations où une enquête montre que près de 12 % des femmes enceintes ingèrent plus de 1000 microgrammes par jour. . . [56].

La tabagie anténatale, outre le fait qu'elle augmente le risque de wheezing précoce et de l'eczéma, double le risque de sensibilisation aux allergènes alimentaires [57]. Elle est responsable d'un taux diminué de Tregs dans le sang du cordon [20]. Chez les femmes enceintes fumeuses, la TSLP sérique est augmentée. Cette substance, d'origine épithéliale, oriente les cellules dendritiques vers l'activation préférentielle des Th2. Le promoteur du gène de la TSLP est hypométhylé, d'où augmentation de sécrétion de TSLP. Ce status hypométhylé est significativement lié à la survenue d'une dermatite atopique ultérieure du nourrisson [27].

L'exposition de la femme enceinte aux polluants atmosphériques comme aux polluants ingérés est une préoccupation actuelle. Il est connu que les Tregs dans le sang du cordon sont diminués après exposition materno-fœtale aux nanoparticules et au dioxyde d'azote (NO₂) [58]. Certains sont déjà identifiés comme des perturbateurs endocriniens. Polychlorés, bisphénol A, pesticides organo-chlorés, phtalates, dioxines, trichloroéthylène, di-éthyl-stilbestrol, présents dans l'alimentation, les textiles, l'eau, des produits d'hygiène domestiques, etc. . . s'accumulent dans tous les tissus, surtout le tissu adipeux. Ils sont dosables dans le placenta, le sang du cordon, le lait maternel. À faible dose, ils modifient les patterns de méthylation [59,60].

Deux études montrent un lien entre exposition aux polluants et risque de sensibilisation alimentaire. Chez 860 enfants, l'exposition au triclosan (organo-chloré présent dans textiles, jouets etc. . .) documentée par la mesure du taux urinaire est corrélée avec une plus grande fréquence des sensibilisations alimentaires comme aux aéroallergènes, chez le garçon. L'OR, pour le 3^e tertile versus le 1^{er} tertile des concentrations, est de 3,9 ($p = 0,02$) [61]. L'étude LINA sur 329 enfants de mères exposées

aux COV de travaux de rénovation montre une corrélation significative entre cette exposition, des taux élevés d'IL-4, IL-5 et IL-13 dans le sang du cordon, et une relation des taux d'IL-4 et d'IL-13 avec les sensibilisations alimentaires recherchées à l'âge de un an [62].

5. Autres facteurs anténataux à l'étude

Les facteurs diététiques liés à l'alimentation pendant la grossesse retiennent l'attention.

Une question récurrente est le risque éventuel de consommation d'allergènes puissants (arachide, fruits à coque, sésame) pendant la grossesse. L'association a été réfutée pour l'arachide dans une étude limitée à 49 paires mère-enfant, se fondant sur l'interrogatoire des mères et l'absence constatée d'IgE spécifiques dans le sang du cordon [63]. Mais les questionnaires auprès des familles de 1272 enfants avec diagnostic allergologique retiennent un lien significatif entre les consommations maternelles et les sensibilisations de l'enfant. Par contre, il n'y a pas d'incidence de l'exposition par hormones injectables contenant des huiles d'arachide ou de sésame lors de protocoles de fécondation in vitro [64].

Une consommation courante de beurre fermier et de yaourts à partir de lait fermier paraissent exercer une immunomodulation des cytokines du cordon qui serait protectrice de l'allergie [65].

La supplémentation en acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga 3 (PUFA) entreprise pendant la grossesse a fait l'objet de trois études non encore concluantes. La première, en 2011, conclut à l'absence de modification de la prévalence des maladies allergiques à l'âge de 2 ans [66]. La seconde en 2012 considère 368 femmes vs 338 témoins. Elle confirme des taux de PUFA plus élevés dans le sang du cordon ($p < 0,001$) mais le taux d'allergies alimentaires à l'âge de un an n'est pas différent dans les deux groupes. La dermatite atopique est diminuée, ainsi que la sensibilisation à l'œuf (14 % vs 20 %, OR ajusté : 0,6 $p = 0,02$) mais la fréquence de l'allergie à l'œuf est la même [67]. Une troisième étude en 2013 indique une méthylation du promoteur des gènes *IFN-gamma* et *IL-13* à la limite de la significativité [68].

Un régime riche en polyphénols (fruits et légumes) pourrait d'après un travail expérimental avoir un effet protecteur. Une alimentation riche en fibres pourrait être conseillable car elles permettent au microbiote la synthèse d'acides gras à chaîne courte qui favorisent la trophicité de la barrière intestinale [69].

5.1. De l'alimentation au microbiote. . .

Le microbiote est désormais sujet à l'étude des centaines de mille gènes bactériens qui le constituent. Il est partie prenante dans la tolérance alimentaire, en raison de l'interaction positive qu'il exerce sur les Tregs. On observe dans un modèle expérimental d'allergie qu'il existe un microbiome particulier chez les souris allergiques et que le transfert de ce microbiote chez des souris *germ-free* d'une souche normalement résistante à l'allergie induit l'allergie alimentaire [70].

Le microbiote maternel peut-il influencer la modulation immunitaire fœtale ? La supplémentation en probiotiques les

deux derniers mois de la grossesse chez des mères allergiques et sensibilisées pourrait être utile dans la mesure où les probiotiques modulent les microbiotes intestinal et vaginal de la mère, qui seront responsables de la colonisation fœtale qui s'établit lors de l'accouchement [71]. L'administration de probiotiques chez des femmes enceintes dans les 15 jours précédant une césarienne programmée montre la présence d'ADN bactérien dans le placenta et le liquide amniotique, ainsi que l'expression des gènes des récepteurs TOLL-like dans le méconium, reflétant la situation de l'intestin fœtal. Cette intéressante étude confirme donc l'influence du microbiome maternel sur le développement de l'immunité innée du fœtus [72]. Des investigations sur les profils génomiques bactériens (entérotypes) chez les enfants et chez les adultes allergiques alimentaires sont attendues.

L'administration de probiotiques chez la femme enceinte pourrait-elle modifier la fréquence des sensibilisations et allergies alimentaires du nourrisson ? Pas moins de 11 études [2] ont tenté de répondre à ces questions depuis 2001. Les probiotiques sont majoritairement *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium* (breve, *lactis* ou *animalis*). Le profil immunitaire du sang du cordon, après supplémentation en probiotiques chez les femmes enceintes, ne révèle pas de modifications sensibles [73]. Si les auteurs s'accordent sur une réduction de l'incidence de la dermatite atopique, ils reconnaissent l'absence de modification des sensibilisations. L'étude portant sur un nombre assez considérable de sujets (1532) n'identifie pas d'effet préventif sur l'allergie alimentaire cumulée avec l'asthme et l'eczéma [74].

Le stress pendant la grossesse constitue-t-il un risque d'allergie alimentaire du nourrisson ? Le problème n'est pas encore abordé mais deux éléments militent en faveur d'études : d'une part, le stress induit des modifications épigénétiques de gènes impliqués dans l'axe limbique-hypothalamique-hypophysaire-surrénalien, d'autre part, il existe un lien significatif, dans la population porto-ricaine très exposée aux violences, entre un stress post-traumatique, l'asthme, et une méthylation d'un gène activant l'adénylcyclase présent dans l'axe du stress, ou bien certains de ses polymorphismes [75,76].

6. Conclusions

La genèse des sensibilisations et allergies alimentaires est complexe et repose principalement sur une programmation fœtale, où la part de la génétique paraît actuellement éclipsée par l'importance de la pression environnementale, intervenant par des mécanismes épigénétiques. Il ne faut cependant pas oublier que les facteurs post-nataux gardent leur importance, soit qu'ils se surajoutent dans le sens d'une incitation à des réponses Th2, soit au contraire qu'ils puissent être bénéfiques [77]. Il semble, d'autre part, que les modifications épigénétiques soient évolutives dans le temps : l'étude pilote menée chez les enfants vivant dans des fermes montre que des modifications épigénétiques présentes dans le sang du cordon ont disparu quelques années plus tard. Si la vie fœtale est le temps privilégié de modifications d'incidence profonde sur l'immunité-allergie, les modifications épigénétiques se produisent à tout âge. . . Si l'épigénome peut être considéré comme un moyen d'adaptation rapide aux modifications des conditions de vie, les conséquences néfastes que

l'on commence à caractériser devront être mises en balance avec des effets positifs non étudiés. . .

Certes, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'augurer d'une atténuation de la prévalence de l'atopie, de l'asthme et de l'allergie alimentaire mais elle renforce l'assurance que des préventions sont possibles. Sur le plan individuel, quant à la prise en charge de la femme enceinte, la prévention ne peut encore qu'être balbutiante. . . Mais il est fondamental pour la Santé publique de mener une politique préventive en ce qui concerne la maîtrise des facteurs pathogènes connus de l'environnement, et la vigilance apportée aux « mutations » de l'alimentation, tributaires des initiatives industrielles (industries alimentaires).

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] von Mutius E. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: farm lifestyles and the hygiene hypothesis. *Clin Exp Immunol* 2010;160:130–5.
- [2] Pfefferle PI, Prescott SL, Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1453–6.
- [3] Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1465–78.
- [4] Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses towards the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998;160:4730–7.
- [5] Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196–200.
- [6] Szépfalusi Z, Loibichler C, Pichler J, Reisenberger K, Ebner C, Urbanek R. Direct evidence for transplacental allergen transfer. *Pediatr Res* 2000;48:404–7.
- [7] Edelbauer M, Loibichler C, Nentwich I, Gerstmayr M, Urbanek R, Szépfalusi Z. Maternally delivered nutritive allergens in cord blood and in placental tissue of term and preterm neonates. *Clin Exp Allergy* 2004;34:189–93.
- [8] Szépfalusi Z, Loibichler C, Hänel-Dekan S, Dehlink E, Gerstmayr M, Pichler J, et al. Most of diaplacentally transferred allergen is retained in the placenta. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1130–7.
- [9] Bengt, Björkstén. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1119–27.
- [10] Kamemura N, Tada H, Shimojo N, Morita Y, Kohno Y, Ichioka T, et al. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:113–21.
- [11] Hauer AC, Riederer M, Griessl A, Rosegger H, MacDonald TT. Cytokine production by cord blood mononuclear cells stimulated with cows milk proteins in vitro: interleukin-4 and transforming growth factor beta-secreting cells detected in the CD45RO T cell population in children of atopic mothers. *Clin Exp Allergy* 2003;33:615–23.
- [12] Devereux G, Seaton A, Barker RN. In utero priming of allergen-specific helper T cells. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1686–95.
- [13] Tulic MK, Hodder M, Forsberg A, McCarthy S, Richman T, D'Vaz N. Differences in innate immune function between allergic and non allergic children: new insights into immune ontogeny. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:470–8.
- [14] Lisciani JG, Prescott SL, Nadal-Sims MG, Devitt CJ, Richmond PC, Pomat W. Neonatal antigen-presenting cells are functionally more

- quiescent in children born under traditional compared with modern environmental conditions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1167–2117.
- [15] Ege MJ, Herzum I, Büchele G, Krauss-Etschmann S, Lauener RP, Roponen M. Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:407–12.
 - [16] Hagendorens MM, Ebo DG, Bridts CH, Van de Water L, De Clerck LS, Stevens WJ. Prenatal exposure to house dust mite allergen (Der p 1), cord blood T cell phenotype and cytokine production and atopic dermatitis during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:308–15.
 - [17] Fu Y, Lou H, Wang C, Lou W, Wang Y, Zheng T, et al. T cell subsets in cord blood are influenced by maternal allergy and associated with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:178–86.
 - [18] Hinz D, Bauer M, Röder S, Olek S, Huehn J, Sack U, et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy* 2012;67:380–9.
 - [19] Schaub B, Liu J, Höppler S, Haug S, Sattler C, Lluís A, et al. Impairment of T-regulatory cells in cord blood of atopic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1491–9 [1499].
 - [20] Hrdý J, Kocourková I, Prokešová L. Impaired function of regulatory T cells in cord blood of children of allergic mothers. *Clin Exp Immunol* 2012;170:10–7.
 - [21] Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:774–82.
 - [22] Pyrhönen K, Hiltunen L, Näyhä S, Läärä E, Kaila M. Real-life epidemiology of food allergy testing in Finnish children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:361–8.
 - [23] Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ* 1996;313:518–21.
 - [24] Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:53–6.
 - [25] Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y, et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin Exp Allergy* 2009;39:101–9.
 - [26] Hong X, Tsai HJ, Wang X. Genetics of food allergy. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:770–6.
 - [27] Hong X, Wang X. Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy. *Semin Immunopathol* 2012;34:655–69.
 - [28] Hong X, Tsai HJ, Liu X, Arguëlles L, Kumar R, Wang G, et al. Does genetic regulation of IgE begin in utero? Evidence from T(H)1/T(H)2 gene polymorphisms and cord blood total IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1059–67.
 - [29] Casaca VI, Illi S, Klucker E, Ballenberger N, Schedel M, von Mutius E. STAT6 polymorphisms are associated with neonatal regulatory T cells and cytokines and atopic diseases at 3 years. *Allergy* 2013;68:1249–58.
 - [30] Amoli MM, Hand S, Hajeer AH, Jones KP, Rolf S, Sting C, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun* 2002;3:220–4.
 - [31] Arik Yilmaz E, Sahiner UM, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Yavuz ST, Birben E, et al. Relationships between genetic polymorphisms of TSLP, IL-10, IL-13, CD14, SPINK5, SCCA and STAT6 molecules which are effective in allergic inflammation and phenotypic features in children with egg allergy. In: EAACI Milan. 2013 [Session: Genetic and epigenetic markers for food allergy. Abst 14].
 - [32] Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Girgin G, Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Yavuz ST, et al. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) gene polymorphisms and tryptophan/kynurenine pathway in food allergic and tolerant children. In: EAACI Milan. 2013 [Session: Genetic and epigenetic markers for food allergy. Abst 15].
 - [33] Torgerson TR, Linane A, Moes N, Anover S, Mateo V, Rieux-Laucat F. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology* 2007;32:1705–17.
 - [34] Howell WM, Turner SJ, Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. HLA class II DRB1, DQB1 and DPB1 genotypic associations with peanut allergy: evidence from a family-based and case-control study. *Clin Exp Allergy* 1998;28:156–62.
 - [35] Shreffler WG, Charlop-Powers Z, Sicherer SH. Lack of association of HLA class II alleles with peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:865–9.
 - [36] Ballardini N, Kull I, Söderhäll C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol* 2013;168:588–94.
 - [37] Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Campbell LE, et al. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:912–7.
 - [38] Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661–7.
 - [39] Tan HT, Ellis JA, Koplin JJ, Matheson MC, Gurrin LC, Lowe AJ. Filaggrin loss-of-function mutations do not predict food allergy over and above the risk of food sensitization among infants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1211–3.
 - [40] Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1109–16.
 - [41] Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1195–202.
 - [42] Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013;68:220–8.
 - [43] Vimalaewaran KS, Cavadiño A, Hyppönen E. Evidence for a genetic interaction in allergy-related responsiveness to vitamin D deficiency. *Allergy* 2012;67:1033–40.
 - [44] Liu X, Wang G, Hong X, Wang D, Tsai HJ, Zhang S, et al. Gene–vitamin D interactions on food sensitization: a prospective birth cohort study. *Allergy* 2011;66:1442–8.
 - [45] Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J, Frei R, Roduit C, Genuneit J, et al. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:523–30.
 - [46] Jacoby M, Gohrbandt S, Clausse V, Brons NH, Muller CP. Interindividual variability and co-regulation of DNA methylation differ among blood cell populations. *Epigenetics* 2013;7:1421–34.
 - [47] Brand S, Teich R, Dicke T, Harb H, Yildirim AO, Tost J. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:618–25.
 - [48] Slaats GG, Reinius LE, Alm J, Kere J, Scheynius A, Joerink M. DNA methylation levels within the CD14 promoter region are lower in placentas of mothers living on a farm. *Allergy* 2012;67:895–903.
 - [49] Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013;68:355–64.
 - [50] Martino D, Saffery R, Prescott S. A role for disrupted DNA methylation at key immune genes in the pathogenesis of IgE food allergy. In: EAACI Milan. 2013 [Session: Genetic and epigenetic markers for food allergy. Abst 13].
 - [51] Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem* 2012;23:853–9.
 - [52] Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantzotis S, Li Z, Tomfohr J, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3462–9.
 - [53] Okupa AY, Lemanske Jr RF, Jackson DJ, Evans MD, Wood RA, Matsui EC. Early life folate levels are associated with incident allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:226–8.
 - [54] Boeke CE, Baccarelli A, Kleinman KP, Burris HH, Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, et al. Gestational intake of methyl donors and global LINE-1 DNA methylation in maternal and cord blood: prospective results from a folate-replete population. *Epigenetics* 2012;7:253–60.

- [55] Dunstan JA, West C, McCarthy S, Metcalfe J, Meldrum S, Oddy WH et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy* 2012;67:50–7.
- [56] Hoyo C, Murtha AP, Schildkraut JM, Forman MR, Calingaert B, Demark-Wahnefried W, et al. Folic acid supplementation before and during pregnancy in the Newborn Epigenetics Study (NEST). *BMC Public Health* 2011;11:46.
- [57] Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54:220–8.
- [58] Baiz N, Slama R, Béné MC, Charles MA, Kolopp-Sarda MN, Magnan A, et al. Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11:87.
- [59] Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:243–51.
- [60] Hou L, Zhang X, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int J Epidemiol* 2012;41:79–105.
- [61] Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:453–60.
- [62] Herberth G, Herzog T, Hinz D, Röder S, Schilde M, Sack U, et al. Renovation activities during pregnancy induce a Th2 shift in fetal but not in maternal immune system. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:309–16.
- [63] Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Avon longitudinal study of parents and children study team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977–85.
- [64] Hsu JT, Missmer SA, Young MC, Correia KF, Twarog FJ, Coughlin IB, et al. Prenatal food allergen exposures and odds of childhood peanut, tree nut, or sesame seed sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:391–6.
- [65] Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Rojonen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S, et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:108–15.
- [66] Furuholm C, Warstedt K, Fagerås M, Fälth-Magnusson K, Larsson J, Fredriksson M, et al. Allergic diseases in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:505–14.
- [67] Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, Prescott SL, Heddle R, Gibson RA, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e184.
- [68] Lee HS, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Vargas H, Sly PD, Biessy C, Ramakrishnan U, et al. Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with omega-3 PUFA during pregnancy in an intervention study. *Am J Clin Nutr* 2013;98:480–7.
- [69] Lepski S, Brockmeyer J. Impact of dietary factors and food processing on food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:145–52.
- [70] Rivas M, Burton OT, Wise P, Zhang YQ, Hobson SA, Garcia Lloret M, et al. A microbiota signature associated with experimental allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:201–12.
- [71] Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2013;130:1355–60.
- [72] Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2012;102:178–84.
- [73] Boyle RJ, Mah LJ, Chen A, Kivivuori S, Robins-Browne RM, Tang ML. Effects of *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy on the development of fetal antigen-specific immune responses. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1882–90.
- [74] Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192–8.
- [75] Hunter RG, McEwen BS. Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation. *Epigenomics* 2013;5:177–94.
- [76] Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, Han YY, Schmitz C, Cressley A, et al. ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:584–8.
- [77] Moneret-Vautrin DA. Génétique et épigénétique de l'allergie alimentaire. *Bull Acad Natl Med* 2012;196:1131–40.