

Revue critique

La prévention primaire des maladies allergiques : le point de vue des pédiatres allergologues

The primary prevention of the allergic diseases: The point of view of pediatric-allergists

F. Rancé^{a,*}, E. Bidat^b, G. Dutau^c

^a Allergologie, pneumologie, pôle médicochirurgical de pédiatrie, hôpital des Enfants, TSA 70034,
330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex, France

^b Service de pédiatrie, hôpital Ambroise-Paré, assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP),
9, avenue du Général-de-Gaulle, 92104 Boulogne cedex, France

^c 9, rue Maurice-Alet, 31400 Toulouse, France

Reçu le 24 octobre 2008 ; accepté le 30 octobre 2008

Mots clés : Allergie alimentaire ; Prévention primaire ; Enfants ; Eczéma atopique ; Asthme ; Allaitement ; Hydrolysats

Keywords : Food allergy ; Primary prevention ; Children ; Atopic eczema ; Asthma ; Breastfeeding ; Hydrolysate

1. Introduction

Le comité de nutrition de la Société française de pédiatrie vient d'effectuer une mise au point sur un sujet complexe : l'alimentation des premiers mois de vie et la prévention de l'allergie [1]. Les recommandations internationales souvent citées [2,3], publiées à nouveau en 2008, ont beaucoup évolué [4–6]. Notre objectif est de donner notre avis d'allergologues pédiatres sur certains aspects de ces recommandations. Le développement d'une allergie correspond à une perte de tolérance vis-à-vis d'un allergène [7]. S'il existe bien des sensibilisations in utero, celles-ci ne sont que transitoires [8,9]. Il en résulte que la prévention primaire de l'allergie passe plus par l'acquisition de la tolérance que par la réduction de la charge allergénique.

2. La réduction de la charge allergénique ne facilite pas l'acquisition de la tolérance

La tolérance orale est une suppression spécifique de la réponse immune, cellulaire et humorale, vis-à-vis d'un antigène

alimentaire par le biais d'une administration préalable de l'antigène par voie orale [7]. Par conséquent, en l'absence d'introduction antérieure de l'allergène, la tolérance ne pourra pas apparaître. Nous ne disposons pas d'étude démontrant qu'une réduction de la charge allergénique facilite la tolérance. En revanche, la réduction de la charge allergénique empêche l'acquisition de la tolérance [10].

Des arguments indirects sont en faveur de l'intérêt d'une exposition précoce aux allergènes pour faciliter la tolérance. Il est intéressant de noter que dans les pays où les enfants consomment très jeunes des produits à base d'arachide, la prévalence de l'allergie à l'arachide est relativement faible [11]. À l'inverse, l'incidence de l'allergie à l'arachide a augmenté de 0,6 à 1,8 % en dix ans dans un pays, la Grande-Bretagne, où l'éviction est recommandée dès la grossesse, pendant l'allaitement et les premières années de vie [12]. Cette notion d'induction de tolérance est tellement importante, surtout chez les enfants atopiques, qu'une étude en double insu a débuté en Grande-Bretagne avec l'hypothèse que des fortes doses d'arachide administrées chez le nourrisson à risque allergique étaient plus efficaces pour prévenir l'allergie que leur éviction [13]. L'étude appelée « Learning Early About Peanut Allergy Study » a l'objectif d'inclure 480 nourrissons atteints d'eczéma et allergiques à l'œuf. Une randomisation attribue à chaque enfant soit un régime d'éviction soit une alimentation

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rance.f@chu-toulouse.fr (F. Rancé).

complétée par de l'arachide adaptée à l'âge (6 g par semaine). Les résultats sont attendus dans quatre ans.

3. Pas d'exclusion alimentaire pendant la grossesse et l'allaitement maternel

L'Académie américaine de pédiatrie (AAP) qui, jusqu'en 2004, préconisait l'éviction de certains aliments pendant la grossesse, cacahuète par exemple, indique en 2008 que l'analyse de toutes les études montre qu'il n'y a pas suffisamment d'arguments pour recommander des évictions alimentaires pendant la grossesse et pendant l'allaitement afin de prévenir les allergies chez l'enfant [6].

À l'inverse, il a été montré que certains aliments consommés pendant la grossesse avaient un effet préventif sur le développement de certains symptômes d'allergie chez l'enfant. Deux études montrent ainsi que la consommation de pommes par la mère pendant la grossesse est associée de façon significative à une moindre fréquence d'asthme chez l'enfant à l'âge de cinq ans. Par ailleurs, la consommation de poisson au moins une fois par semaine a également un impact préventif sur la survenue d'un eczéma chez l'enfant [14,15].

Un régime chez la mère qui allaite est déconseillé. L'analyse des études concernant le régime maternel pendant l'allaitement ne montre pas d'effet préventif à long terme sur les manifestations allergiques de l'enfant [16]. L'analyse Cochrane de 2006 objective un effet préventif transitoire sur la survenue d'un eczéma, mais les auteurs concluent à juste titre que d'autres études sont nécessaires avant de conseiller une telle mesure [17].

Les connaissances actuelles sur l'acquisition de la tolérance aux aliments expliquent l'intérêt de l'absence de régime chez la mère allaitante. Comme il est indiqué dans la mise au point du Comité de nutrition, toutes les protéines alimentaires passent dans le lait maternel, à des concentrations variables selon les mères, et dans le temps chez la même mère allaitante [18,19]. Il est possible que ce passage de protéines soit à l'origine des effets bénéfiques de l'allaitement maternel dans la prévention des allergies [20].

4. En complément ou en relais de l'allaitement maternel, un choix difficile

Dans le choix d'une préparation en complément ou en relais de l'allaitement maternel, le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie, s'appuie principalement sur une méta-analyse de Baumgartner et al. [21] et les résultats de l'étude German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) [22]. Malheureusement, Baumgartner et al. ont inclus des études que l'on sait aujourd'hui entachées de fraudes et qui sont désormais exclues de toutes les méta-analyses. L'étude allemande GINI est remarquable. Cette étude prospective, randomisée et interventionnelle, a suivi pendant trois ans 2252 nouveaux-nés à risque (dont l'un des deux parents avait un asthme ou un eczéma). L'objectif était de comparer l'effet préventif de trois hydrolysats (un hydrolysate partiel de lactosérum, un hydrolysate

extensif de lactosérum, un hydrolysate extensif de caséine) et une formule standard, donnés durant les quatre premiers mois de vie en complément du lait maternel [22]. Le suivi à trois ans montre que l'hydrolysate partiel de lactosérum (Nidal[®] HA) et l'hydrolysate extensif de caséine (Nutramigen[®]) n'ont pas d'impact sur la survenue d'un asthme ou de manifestations allergiques en dehors de l'eczéma. Dans l'analyse en intention de traiter, l'hydrolysate extensif de caséine a un effet préventif sur l'eczéma entre zéro et trois ans et à l'âge de trois ans, alors que l'hydrolysate partiel de lactosérum n'a d'impact que sur l'eczéma à trois ans. Dans l'analyse per protocole l'hydrolysate partiel de lactosérum (Nidal[®] HA) et l'hydrolysate extensif de caséine (Nutramigen[®]) ont tous les deux un effet préventif sur l'eczéma entre zéro et trois ans et à l'âge de trois ans. Au-delà de leur significativité, il est intéressant de considérer la pertinence de ces résultats et de s'intéresser, comme le Comité de nutrition le suggère, au rapport coût-efficacité. Il apparaît ainsi que le nombre de patients à traiter pour avoir un résultat pour l'hydrolysate partiel de lactosérum et l'hydrolysate extensif de caséine est similaire : 25 versus 20 dans l'analyse en intention de traiter et 13 versus 12 dans l'analyse per protocole. Dans le sous-groupe des enfants ayant une histoire familiale d'eczéma le nombre de patients à traiter est de 11 dans l'analyse en intention de traiter pour l'hydrolysate de caséine et de 51 pour l'hydrolysate partiel de lactosérum. L'impact significatif sur la survenue d'un eczéma à trois ans, par exemple, n'existe donc qu'à condition de traiter un nombre important de patients. Il nous paraît important de bien connaître le détail de ces résultats. Le choix de la formule en complément de l'allaitement ou lors de son arrêt doit être discuté au cas par cas, en connaissant l'amplitude du bénéfice escompté, et en le discutant avec les familles.

5. Une diversification tardive... mais pas trop

En 2004, une première étude a souligné les risques d'une diversification trop tardive, en montrant une majoration de la fréquence de l'eczéma et des sifflements respiratoires chez les enfants pour lesquels l'introduction de l'œuf avait été retardée après l'âge de huit mois par rapport aux enfants qui en avaient consommé avant cet âge [23]. Deux ans plus tard, les mêmes auteurs se sont intéressés spécifiquement à la sensibilisation allergique dans une étude de cohorte portant sur 2612 enfants [24]. Cette étude objective le bénéfice d'une diversification conduite après l'âge de quatre mois. Elle montre également qu'une diversification lente, au-delà de l'âge de six mois, majore le risque de sensibilisation. D'autres études ont aussi montré l'effet délétère d'une introduction trop tardive du blé [25] et du poisson [26].

Ainsi, en accord avec les recommandations européennes de 2008, il semble souhaitable de conseiller une diversification après 17 semaines et avant 24 semaines avec des aliments riches en fer (œuf, viande) et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (œuf, poisson gras) et une introduction progressive du gluten entre quatre et sept mois, même chez l'enfant allaité (pour diminuer le risque d'allergie au blé, de maladie coéliquue et de diabète de type 1). Les recommandations américaines de

2008 conseillent une diversification entre quatre et six mois sans aucune limitation d'aliment [6].

6. Les recommandations pour l'alimentation de l'enfant pendant les premiers mois de vie et prévention de l'allergie, vues par les pédiatres allergologues

En accord avec les recommandations européennes et nord-américaines récentes, les recommandations actuelles concernant spécifiquement l'alimentation sont pour tous les enfants :

- absence de régime pendant la grossesse ;
- allaitement (sans régime chez la mère) pendant quatre à six mois, surtout si l'enfant est à risque d'atopie. L'intérêt de l'allaitement dans la prévention de l'atopie n'est pas prouvé en l'absence de risque ;
- quand un complément de l'allaitement est nécessaire et à défaut d'allaitement :
 - chez l'enfant à risque d'atopie, on peut conseiller un hydrolysats extensif de caséine ou certains hydrolysats partiels de protéines du lactosérum ou une formule standard,
 - chez l'enfant sans risque, une formule standard ou certains hydrolysats partiels de protéines du lactosérum ; le bénéfice à attendre de ces formules est à indiquer aux parents ;
- la diversification est commencée après 17 semaines et avant 24 semaines avec des aliments riches en fer (œuf, viande) et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (œuf, poisson gras) ;
- l'introduction du gluten est progressive entre quatre et sept mois, même chez l'enfant allaité.

Conflits d'intérêts

Fabienne Rancé : BMS Mead-Johnson (participation au programme national et européen de formation continue « Allerni »), Nestlé (participation au workshop national et international), GSK, MSD, Schering-Plough, UCB, Allergbio (invitation à des congrès comme oratrice ou modératrice).

Étienne Bidat : BMS Mead-Johnson (participation au programme national et européen de formation continue « Allerni »), GSK, Astra Zeneca, Schering-Plough, UCB, Allergbio (invitation à des congrès comme orateur ou modérateur).

Guy Dutau : Allergbio, Stallergènes, UCB, Schering-Plough (invitation à des congrès comme orateur ou modérateur).

Références

[1] Chouraqui JP, Dupont C, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Darmaun D, et al. Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Arch Pediatr* 2008;15:431–42.

[2] Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPAI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology,

Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80–4.

[3] Prescott SL, Tang MLK. The Australasian Society of clinical immunology and allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *Med J Aust* 2005;182:464–7.

[4] Host A, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, Berg A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children EAACI section on pediatrics. *Pediatr Allerg Immunol* 2008;19:1–4.

[5] Agostini C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2008;46:99–110.

[6] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Committee on nutrition and section on allergy and immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children : the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:182–91.

[7] Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allerg Clin Immunol* 2008;121:1344–50.

[8] Rowe J, Kusel M, Holt BJ, Suriyaarachchi D, Serralha M, Hollams E, et al. Prenatal versus postnatal sensitization to environmental allergens in a high-risk birth cohort. *J Allerg Clin Immunol* 2007;119:1164–73.

[9] Bonnelykke K, Pipper CB, Bisgaard H. Sensitization does not develop in utero. *J Allerg Clin Immunol* 2008;121:646–51.

[10] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R, et al. Kanny G Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:12–9.

[11] Levy Y, Broides A, Segal N, Danon YL. Peanut and tree nut allergy in children: role of peanut snacks in Israel? *Allergy* 2003;58:1206–7.

[12] Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, Gudgeon LA, Grimshaw KE, Dunn-Galvin A, et al. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1197–202.

[13] Immune tolerance network. about the LEAP study. Available at: http://www.leapstudy.com/study_about.html.

[14] Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, El-Magd WA, Turner SW, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* 2007;62:773–9.

[15] Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Antó JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy* 2007;37:518–25.

[16] Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:291–307.

[17] Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD000133.

[18] Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian study. *Breastfeed Rev* 2000;8:5–11.

[19] Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:755–60.

[20] Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007;335:815.

[21] Baumgartner M, Brown RN, Secretin M-C, van't Hof M, Haschke F. Controlled trials investigating the use of one partially hydrolysed whey formula for dietary prevention of atopic manifestations until 60 months of age: an overview using meta-analytical techniques. *Nutr Res* 1998;18:1425–42.

[22] von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grübl A, Wichmann HE. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of

- atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:718–25.
- [23] Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004;89:303–8.
- [24] Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, von Berg A, Diez U, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics* 2006;117:401–11.
- [25] Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006;117:2175–82.
- [26] Kull I, Bergström A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006;61:1009–15.