

Sensibilisation aux allergènes d'arachide chez les nourrissons de moins de quatre mois

A propos de 125 observations

R. HATAHET, F. KIRCH, G. KANNY, D.A. MONERET-VAUTRIN

RÉSUMÉ

Une étude clinique par prick-tests à l'arachide est menée chez 125 nourrissons sains (62 nouveau-nés de moins de 28 jours et 63 nourrissons de 29 jours à 4 mois). Une dermatite atopique discrète a été constatée chez 4,2 % des nourrissons. Une réactivité normale à la codéine est observée chez les deux tiers des nouveau-nés et 93 % des nourrissons. Les prick-tests sont positifs à l'arachide de façon identique dans les deux groupes : 8 %. Ni l'atopie familiale, ni les habitudes alimentaires de la mère lors de la grossesse, ni le type d'alimentation (enfants nourris par lait maternisé contenant ou non de l'huile d'arachide) n'introduisent non plus de différences significatives dans la fréquence de la positivité cutanée. Les auteurs discutent de la signification des prick-tests. L'interprétation en faveur d'une sensibilisation IgE-dépendante est documentée par la littérature. Ces résultats indiquent une sensibilisation alimentaire in utero plus fréquente qu'il ne l'est reconnu classiquement. Les conséquences possibles de cette sensibilisation alimentaire précoce sont discutées. La nécessité d'études longitudinales est soutenue par ces résultats.

SUMMARY

Sensitization to peanut allergens in infants aged under four months. Based upon 125 cases. – The existence of peanut hypersensitivity was investigated by prick-tests in 125 children. Two groups of healthy subjects were studied. Group 1: 54 newborn infants aged between 1 and 11 days. Group 2: 71 babies aged between 17 days and 4 months (62 newborn and 63 infants aged over 28 days). Mild atopic dermatitis was seen in 4.2 % of infants. Normal skin reactivity to codeine was seen in 66 % of newborn and 93 % of infants, correlating well with other previous studies. The incidence of positive prick-tests to peanut was the same in both groups: 8 %. No significant differences were seen regarding the following factors: family history of allergy, dietary habits during pregnancy, brand of milk formula used (containing peanut oil or not). The authors discuss the link between positive skin tests and IgE-dependent sensitization, on the basis of data from the literature. Results point to an underestimated incidence of the occurrence of in utero food-induced sensitization. The possible implications of this early sensitization are discussed, indicating the need for longitudinal studies in a more extensive cohort.

L'important développement des allergies alimentaires de l'enfant à d'autres antigènes que ceux du lait de vache, diagnostiquées à un âge de plus en plus précoce, pose avec acuité la question des modalités de sensibilisation aux antigènes alimentaires chez le nourrisson [10, 16]. Des travaux antérieurs ont montré la réalité exceptionnelle de sensibilisations in utero [19, 21, 23, 25]. Une sensibilisation alimentaire peut aussi être due, dans

le premier âge, aux antigènes alimentaires présents dans le lait maternel [20, 22].

Par ordre de fréquence, l'œuf et l'arachide occupent désormais les deux premières places. Des IgE spécifiques à l'œuf ont été mises en évidence dès l'âge de trois mois chez 11 % des nourrissons [15]. Les allergènes d'arachide occupent la deuxième place [3, 6, 7, 10, 33]. L'existence d'IgE spécifiques, de prick-tests et de tests de provocation orale posi-

Service de Médecine D, Immunologie Clinique et Allergologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Hôpital de Brabois, rue du Morvan, 54511 VANDŒUVRE CEDEX.

Tirés à part : Pr D.A. Moneret-Vautrin, adresse ci-dessus.

Reçu le 21 janvier 1994. Accepté le 2 juin 1994.

HATAHET R., KIRCH F., KANNY G., MONERET-VAUTRIN D.A.
– Sensibilisation aux allergènes d'arachide chez les nourrissons de moins de quatre mois. A propos de 125 observations. *Rev. fr. Allergol.*, 1994, 34 (5), 377-381.

tifs chez des nourrissons de moins de 10 mois, porteurs de dermatite atopique, ont conduit à incriminer les allergènes d'arachide présents dans l'huile d'arachide existant dans certaines marques de laits maternisés [14, 26].

Toutefois, l'origine de la sensibilisation à l'arachide reste inconnue, pouvant être liée à l'ingestion de ces laits, ou à des contacts inapparents, par allaitement maternel, inhalation intempestive, etc. Elle pourrait aussi être antérieure à toute ingestion, par sensibilisation in utero. C'est pourquoi cette étude a été entreprise.

Portant sur 125 nourrissons sains de moins de quatre mois, elle indique l'importance méconnue d'une sensibilisation in utero. Ces résultats invitent à un suivi attentif des nourrissons sensibilisés, afin d'apprécier ultérieurement le risque d'allergie alimentaire à l'arachide, ou à d'autres fruits secs par réaction croisée [1, 2, 4, 11, 12, 27, 31, 32].

MÉTHODOLOGIE

Cette étude a reçu un avis favorable du *Comité Consultatif des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales en Lorraine*. Les mères ont été informées des buts et des moyens de l'étude et ont donné leur accord écrit.

Recrutement

125 nouveau-nés et nourrissons sains âgés de un jour à quatre mois ont été inclus dans l'étude, de juin 1992 à février 1993. Le premier groupe comporte 54 enfants (31 garçons, 23 filles), bien portants, nés à terme, âgés de un à onze jours, vus dans un service de maternité. Le second groupe de 71 enfants (39 garçons, 32 filles) âgés de 17 jours à 4 mois, a été recruté en consultation de pédiatrie, lors des consultations systématiques pratiquées chez les nourrissons. Selon les définitions pédiatriques, ceci représente 62 nouveau-nés de moins de 28 jours et 63 nourrissons de 29 jours à 4 mois.

Questionnaire

L'interrogatoire de la mère, complété par un questionnaire, a précisé :

- les antécédents paternels et maternels d'atopie : présence ou absence de dermatite atopique, de rhume des foins ou d'asthme ;
- les habitudes alimentaires de la maman durant la grossesse : ingestion de cacahuètes, de margarine ou d'huile à base d'arachide ;

- le nom du lait maternisé (adapté) et de la préparation de vitamine D que reçoit l'enfant depuis sa naissance.

Examens effectués

L'examen clinique a été pratiqué par le pédiatre. Le diagnostic de dermatite atopique repose sur les localisations classiques en accord avec le fait que les formes précoces surviennent dans les trois premiers mois de la vie [29]. Trois prick-tests sont effectués à l'aide d'un matériel Stallerpointe à usage unique, sur la face antérieure de l'avant-bras de l'enfant : un témoin négatif (extrait glycérosalin), un témoin phosphate de codéine à 9 % près du pli du coude et un prick à l'extrait arachide (Stallergène-Pasteur, Fresnes, France) près du poignet. On mesure à 15 minutes le diamètre de la papule. Le critère de positivité retenu a été 2 mm de diamètre moyen de l'œdème ou plus, en accord avec l'étude de Ménardo et coll. [24]. L'érythème est noté mais pas pris en compte pour la positivité.

RÉSULTATS

L'examen clinique est normal chez les 62 nouveau-nés (moins de 28 jours). Sur les 63 nourrissons (plus de 28 jours), 3 avaient une dermatite atopique débutante, avec localisations électives aux sillons rétro- et sous-auriculaires et séborrhée du cuir chevelu.

Si l'on considère séparément les 62 nouveau-nés (moins de 28 jours), et les 63 nourrissons (de 29 jours à 3 mois), la réactivité à la codéine est observée chez 66 % des nouveau-nés et 93 % des nourrissons (fig. 1). Un test positif à l'arachide est noté chez trois nouveau-nés et cinq nourrissons, c'est-à-dire chez 7,3 % des nouveau-nés réactifs à la codéine et chez 8,4 % des nourrissons réactifs à la codéine. La différence n'est pas significative. Les trois seuls cas de dermatite atopique observés concernent des nourrissons de 30 à 90 jours sensibilisés à l'arachide.

Au total, 8 % des enfants de moins de quatre mois chez lesquels il est possible de réaliser ces tests sont sensibilisés à l'arachide (tableau I). Sur 63 nourrissons, 25 ont un lait contenant de l'huile d'arachide. Un seul (4 %) est sensibilisé. Sur 38 ayant un lait sans huile d'arachide, trois sont sensibilisés (7,8 %). La prévalence de l'atopie familiale n'est pas différente chez les nourrissons sensibilisés et les non-sensibilisés.

Les habitudes alimentaires des mères comportent une fréquente consommation de cacahuètes (75 %) pendant leur grossesse. 40 % d'entre elles

TABLEAU I. – Caractéristiques de huit nourrissons sensibilisés à l'arachide

	Sexe	Age	Prick-test (mm)		Ingestion de cacahuète pdt la grossesse	Cuisine avec huile/margarine à base d'arachide pdt la grossesse	Lait institué depuis la naissance (% huile A)	Vit. D	Clinique
			C	A					
1	M	3 j	3	2	Oui	Non	Guigoz (-)	S (-)	-
2	F	4 j	2	2	Oui	Non	Guigoz (-)	S (-)	-
3	F	3 j	3	3	Oui	Oui	Milumel (80 %)	S (-)	-
4	M	30 j	4	2	Non	Oui	Galliasec (-)	S (-)	-
5	F	65 j	4	2	Oui	Non	Nidal (67 %)	Z (+)	DA
6	M	30 j	2	1,5	Oui	Oui	Alma (-)	Z (+)	DA
7	F	90 j	3	2	Non	Non	Alma (-)	S (-)	DA
8	M	35 j	3	3	Oui	Non	Guigoz (-)	S (-)	-

C : codéine. A : arachide. S : stérogyl. Z : zyma D2. DA : dermatite atopique.

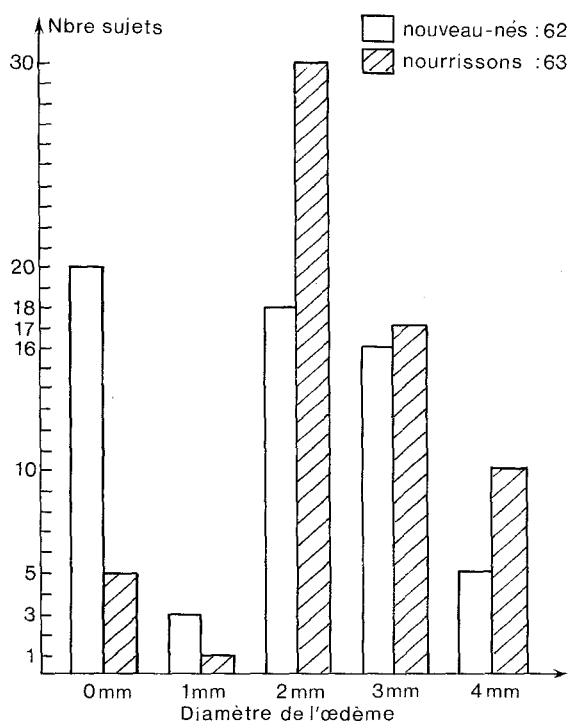


Fig. 1. – Taille de la papule à la codéine chez les nouveau-nés et les nourrissons.

ajoutent l'utilisation régulière de margarine ou d'huile d'arachide. La consommation de produits à base d'arachide est mise en évidence chez sept mères sur huit d'enfants sensibilisés (voir tableau I). Toutefois, l'échantillon est trop petit pour conduire à une significativité.

DISCUSSION

Le rôle d'une allergie alimentaire à l'œuf ou aux protéines de lait de vache, dans l'apparition d'une dermatite atopique dès les premiers mois, est

actuellement reconnu [8, 28]. Nous avons incriminé une allergie alimentaire à l'arachide dans des dermatites atopiques du jeune nourrisson, que nous avons mise en relation avec l'ingestion de laits maternisés contenant des allergènes masqués, sous forme d'huile d'arachide [14, 26]. L'existence précoce, dès l'âge de trois mois, d'IgE spécifiques à l'arachide est connue [13, 15, 18, 30]. Dès lors, se pose la question de l'origine de la sensibilisation : elle peut correspondre au passage des allergènes alimentaires dans le lait maternel, ou à certains laits maternisés, ou à une diversification trop précoce de l'alimentation, comportant l'ingestion d'allergènes d'arachide sous forme masquée (beurre de cacahuète, margarines à base d'huile d'arachide et huile d'arachide). Enfin, une autre possibilité est une sensibilisation in utero. La réalité de ce phénomène a été documentée par la mise en évidence dans le liquide amniotique d'anticorps anti-œuf, anti-soja et anti-lait [21, 23]. Dans le sang du cordon, coexistant avec un taux d'IgE supérieur à la normale, des anticorps anti-œuf ont pu être mis en évidence, et une prolifération spécifique des lymphocytes du cordon en présence d'ovalbumine ou de sérum albumine bovine a été notée. Les enfants correspondants avaient des antécédents familiaux d'atopie. Ultérieurement, ils ont présenté des affections allergiques [19].

La mise en évidence d'une sensibilisation in utero a donc été réalisée grâce à des techniques biologiques sophistiquées, en raison du taux très faible d'IgE totales, inférieur à 1,5 kU/l [5]. Toutefois, la possibilité de détecter une sensibilisation dès le plus jeune âge par prick-tests a été démontrée. Dès les premiers mois, la peau réagit normalement à la codéine [24], témoignant de l'aptitude précoce des mastocytes à l'histaminolibération [24]. Toutefois, les prick-tests sont de moindre dimension que chez l'enfant plus grand [24]. Cette étude montre que les deux tiers des nouveau-nés, 93 % des nourrissons de moins de quatre mois, réagissent au test cutané à la codéine et peuvent donc faire l'objet de prick-tests aux allergènes. L'étude de Hamburger chez des

enfants de quatre mois, exclusivement nourris au sein, montre que 7 % des prick-tests sont positifs à l'œuf. Il s'agit bien de réactions cutanées spécifiques IgE-dépendantes car ces résultats ont été validés par la recherche ultérieure d'IgE spécifiques [13]. Dans la série de Ménardo et coll. [24], 4 % présentaient un prick-test positif au lait ou à l'œuf (de 2 mm à 4 mm), confirmé par la présence d'IgE spécifiques et de symptômes cliniques. Sur 99 enfants examinés, les tests cutanés sont positifs à l'arachide dans 8 % des cas de 2 mm à 3 mm. Un cas a été retenu avec 1,5 mm car vérifié positif, alors que la peau ne réagissait que par une papule de 2 mm à la codéine. Les études déjà citées permettent de penser que ces prick-tests positifs témoignent bien d'une hypersensibilité IgE-dépendante à l'arachide. La fréquence est tout à fait comparable à celle obtenue pour l'œuf par Hamburger [13]. La population qui est étudiée est composée de nouveau-nés et de nourrissons sains. L'incidence des antécédents familiaux d'atopie est de 26 %, chiffre que l'on observe actuellement dans la population. D'autre part, seuls trois nourrissons (4,2 %) ont une dermatite atopique débutante. La fréquence de consommation des produits à base d'arachide chez les femmes enceintes, en particulier l'ingestion de cacahuètes signalée dans 75 % des cas et survenant au moins mensuellement, est notable. Il ne semble pas exister de différence significative entre les mères d'enfants sensibilisés et les autres. Mais l'échantillon réduit (8 enfants) ne permet pas, à ce point de vue, de conclusion statistiquement valable.

Une sensibilisation in utero à l'arachide est très plausible. En effet, elle est observée dès les premiers jours à la maternité dans trois cas, en particulier chez deux enfants non allaités, âgés de trois et quatre jours, ayant reçu un lait adapté et une préparation de vitamine D ne contenant pas d'huile d'arachide [24] (voir tableau I) (Guigoz). Aucun des huit enfants sensibilisés n'a inhalé de corps étranger (débris de cacahuète) et n'a été allaité (absence de contact avec des protéines d'arachide pouvant passer dans le lait maternel).

On peut donc éliminer raisonnablement le rôle d'un apport caché, contrairement aux cas de Hamburger [13].

La prévalence de sensibilisation à l'arachide est la même chez tous les enfants âgés de trois jours à quatre mois, quel que soit le type de lait maternisé (avec ou sans huile d'arachide). Il ne semble pas que l'apport d'allergènes masqués dans l'huile d'arachide incluse dans certains laits puisse être un facteur de sensibilisation. Le chiffre identique de positivité des tests cutanés dans les deux groupes de jeunes enfants invite à penser qu'ils reflètent la stabilité de la sensibilisation acquise in utero étudiée sur quatre mois.

CONCLUSION

Il est possible d'étudier l'histoire naturelle de l'allergie alimentaire de l'enfant à un âge très précoce. Venant à l'appui de deux études antérieures, cette investigation confirme que l'incidence des sensibilisations alimentaires, acquises in utero, est un phénomène non négligeable. Elle indique que la sensibilisation à l'arachide persiste avec une fréquence inchangée dans les premiers mois de la vie. Toutefois, une étude longitudinale est nécessaire pour en connaître le devenir à plus long terme. De même, la signification de cette sensibilisation reste actuellement incertaine : la fréquence de sa traduction clinique est tout à fait inconnue et devra faire l'objet d'un suivi des enfants chez lesquels elle a été mise en évidence. Notons cependant que les trois seuls cas de dermatite atopique débutante observés concernent des enfants sensibilisés à l'arachide. Des études longitudinales sont donc nécessaires. Elles seules permettront de juger de la validité de propositions visant à modifier le régime alimentaire des femmes enceintes et des mères nourrissant au sein [17].

RÉFÉRENCES

1. Assem E.S., Gelder C.M., Spiro S.G., Baderman H., Armstrong R.F. – Anaphylaxis induced by peanuts. *Br. Med. J.*, 1990, 300, 1377-1378.
2. Bidat E., Tannery B., Lagardère B. – Choc anaphylactique par allergie alimentaire : issue fatale malgré l'injection très précoce d'adrénaline. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1993, 50, 361.
3. Bock S.A., Atkins F.M. – The natural history of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 900-904.
4. Boyd G.K. – Fatal nut anaphylaxis in a 16-year-old male: case report. *Allergy Proc.*, 1989, 10, 255-257.
5. Buonocore G., Zani S., Tomasini B., Tripodi V., Grano S., Bracci R. – Serum IgE concentrations in the neonatal period. *Biol. Neonate*, 1992, 62, 10-14.
6. Burks A.W., Williams L.W., Mallory S.B., Shirrell M.A. – Peanut protein as a major cause of adverse food reactions in patients with atopic dermatitis. *Allergy Proc.*, 1989, 10, 265-267.
7. Bush R.K., Taylor S.L., Nordlee J.A. – Peanut sensitivity. *Allergy Proc.*, 1989, 10, 261-264.
8. Businco L., Ferrara M., Cantani A. – Food allergy and atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1991, 2 (suppl. 1), 18-22.
9. De Montis G., Gendrel D., Chemillier-Truong M., Dupont C. – Sensitisation to peanut and vitamin D oily preparations. *Lancet*, 1993, 341, 1411.
10. Dutau G., Brémont F., Moison V., Abbai M. – L'arachide : allergène d'avenir chez l'enfant et l'adolescent. *Sem. Hôp. Paris*, 1991, 67, 1262-1265.

11. Evans S., Skea D., Dolovitch J. – Fatal reaction to peanut antigen in almond icing. *Can. Med. Assoc. J.*, 1988, 139, 232.
12. Fries J.M. – Peanuts: allergic and other untoward reactions. *Ann. Allergy*, 1982, 48, 220-226.
13. Hamburger R.N. – Diagnosis of food allergies and intolerances in the study of prophylaxis and control groups in infants. *Ann. Allergy*, 1984, 53, 673-677.
14. Hatahet R., Kanny G., Moneret-Vautrin D.A. – L'allergie à la cacahuète chez le nourrisson : le danger de certains laits maternisés. *Rev. Fr. Allergol.*, 1992, 32, 86-87.
15. Hattevig G., Kjellman B., Björkstén B. – Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin. Allergy*, 1987, 17, 571-578.
16. James J.M., Sampson H.A. – An overview of food hypersensitivity. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1992, 3, 67-78.
17. Johnstone D.E. – Strategy for intervention of food allergy in infants. *Int. Pediatr.*, 1989, 4, 319-325.
18. Kemeny D.A. – The IgE and IgG subclass antibody response to foods in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen and the development of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 920-929.
19. Kondo N., Kobayashi Y., Shinoda S., Kasahara K., Kameyama T., Iwasa S., Orii T. – Cord blood lymphocyte responses to food antigens for the prediction of allergic disorders. *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67, 1003-1007.
20. Kulangara A.C. – Dietary antigens in breast milk. *Lancet*, 1978, 2, 575.
21. Kuroume T., Oguri M., Matsumura T., Iwasaki I., Yuzuku K. – Milk sensitivity and soybean sensitivity in the production of eczematous manifestations in bread-fed infants with particular reference to intra-uterine sensitization. *Ann. Allergy*, 1976, 37, 41-46.
22. Lake A.M., Whittington P.F., Hamilton S.R. – Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *J. Pediatr.*, 1982, 101, 906-910.
23. Matsumura T., Kuroume T., Oguri M., Iwasaki I., Kanbe Y. – Egg sensitivity and eczematous manifestations in breast-fed newborns with particular reference to intra-uterine sensitization. *Ann. Allergy*, 1975, 35, 221-229.
24. Ménardo J.L., Bousquet J., Rodière M., Astruc J., Michel F.B. – Skin test reactivity in infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 646-651.
25. Michel F.B., Bousquet J., Greillier P., Robinet-Levy M., Coulomb Y. – Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 65, 422-430.
26. Moneret-Vautrin D.A., Hatahet R., Kanny G., Ait-Djafer Z. – Allergenic peanut oil in milk formulas. *Lancet*, 1991, 338, 1149.
27. Sampson H.A. – Peanut anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 1-3.
28. Sampson H.A. – The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.*, 1992, 176, suppl., 34-37.
29. Schmied C., Saurat J.H. – Epidemiology of atopic eczema. In : Rusicka T., Ring Y., Przybilla B., *Handbook of Atopic Eczema*, pp. 9-14. Berlin, Springer Verlag, 1991.
30. Sigurs N., Hildebrand H., Hultquist C., Litwin E., Lothe L., Malmqvist L.A., Sandahl G., Svenonius E., Lanner A. – Sensitization in childhood atopic disease identified by Phadebas RAST, serum IgE and Phadiatop. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1990, 1, 74-78.
31. Yunginger J.W., Sweeney K.G., Sturmer W.Q., Giannandrea L.A., Teigland J.D., Bray M., Benson P.A., York J.A., Biedrzycki L., Squillace D.L., Helm R.M. – Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA*, 1988, 260, 1450-1452.
32. Yunginger J.W., Squillace D.L., Jones R.T., Helm R.M. – Fatal anaphylactic reactions induced by peanuts. *Allergy Proc.*, 1989, 10, 249-254.
33. Zimmerman B., Fortsyth S., Gold M. – Highly atopic children: Formation of IgE antibody to food protein, especially peanut. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 764-770.



INFORMATION

FOUNDATION FOR ALLERGY RESEARCH IN EUROPE (FARE)

The Foundation for Allergy Research in Europe (FARE) is pleased to announce the opening of the competition for its traditional triennial **Gold Medal 1995** to be awarded to a young investigator having made particular contributions to allergy in the field of **Diagnostic and preventive measures in childhood allergy**. Relevant publications, curriculum vitae and list of publications should be addressed no later than **November 1st 1994** to: Prof. L. Jäger, President FARE, Institut für klinische Immunologie, Friedrich Schiller Universität, Humboldtstrasse 3, D-07740 Jena.

The Gold Medal will be awarded at the occasion of the next Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology in Madrid, June 1995.