

# Prévention de l'allergie

## Manipulations diététiques pendant la grossesse et la première année de vie

G. DUTAU, F. RANCÉ, P. MICHEAU, A. JUCHET, J.L. RITTIÉ, F. BRÉMONT

### RÉSUMÉ

Avant la naissance et pendant la première année de la vie, la prévention primaire de l'allergie peut s'adresser, soit à une population ciblée «à risque allergique», soit à la population générale si les autorités sanitaires décident qu'une action préventive de grande envergure devait être engagée. Malgré la réalisation de plusieurs études prospectives, certaines étant toujours en cours, la prévention des allergies pose des problèmes difficiles. L'association de mesures diététiques chez la mère (pendant la grossesse et l'allaitement) et chez l'enfant (pendant les deux premières années de la vie), du contrôle strict de l'environnement allergénique domestique paraît donner de bons résultats chez les nouveau-nés à «haut risque allergique». On peut s'accorder sur des mesures simples à proposer aux couples à haut risque allergique: lutter efficacement contre le tabagisme, encourager l'alimentation au sein, retarder l'introduction des aliments solides, accueillir l'enfant dans une maison aussi peu «allergénique» que possible constituent quatre propositions acceptables, recommandées par l'éducation sanitaire de base. Dans la population générale, la prévention primaire des allergies pose des problèmes beaucoup plus complexes. Des études approfondies de coût-efficacité sont indispensables. Dans tous les cas, la prévention primaire doit tenir compte de l'efficacité de la prévention secondaire, des possibilités du contrôle pharmacologique des symptômes. Les programmes de prévention peuvent avoir des effets délétères (déséquilibres alimentaires au cours des régimes d'exclusion chez les mères, difficultés psychologiques liées à des programmes complexes et difficiles à maintenir).

**MOTS-CLÉS:** Atopie. – Allergie. – Dermatite atopique. – Asthme. – Prévention. – Diététique.

### SUMMARY

**Prevention of allergy. Dietary intervention during pregnancy and the first year of life.** – Primary prevention of allergy before birth and during the first year of life can be directed towards a target population with a high risk of allergy, or the general population when health authorities decide that a large-scale prevention campaign should be conducted. Despite several prospective studies, some of which are still underway, prevention of allergy raises difficult problems. The combination of dietary intervention in the mother (during pregnancy and breastfeeding) and in the child (for the first 2 years of life), and strict control of the household allergenic environment appears to give good results in neonates at high risk of allergy. A consensus has been reached concerning the simple measures to be proposed to couples with a high risk of allergy: effective cessation of smoking, encourage breastfeeding, delay the introduction of solids, and maintaining the child's household environment as minimally "allergenic" as possible, constitute four acceptable proposals, recommended by basic health education. Primary prevention of allergy in the general population raises far more complex problems. Thorough cost-efficacy studies are essential. In every case, primary prevention must take into account the efficacy of secondary prevention and the possibilities of pharmacological control of the symptoms. Prevention programmes can have harmful effects (dietary imbalances during exclusion diets in mothers, psychological difficulties related to complex programmes that are difficult to maintain).

**KEY-WORDS:** Atopy. – Allergy. – Atopic dermatitis. – Asthma. – Preventive medicine. – Diet.

Hôpital des Enfants (Allergologie et Pneumologie), et Fondation d'Immuno-Allergologie et Pneumologie Pédiatrique Midi-Pyrénées (FIAPPM), 330, avenue de Grande-Bretagne, BP 3119, 31026 TOULOUSE Cedex 3.

Tirés à part: Pr G. Dutau, adresse ci-dessus.

DUTAU G., RANCÉ F., MICHEAU P., JUCHET A., RITTIÉ J.L., BRÉMONT F. – Prévention de l'allergie. Manipulations diététiques pendant la grossesse et la première année de vie. **Rev. fr. Allergol.**, 1999, **39** (4), 349-357.

La prévention de l'allergie peut s'exercer à plusieurs niveaux définissant des stratégies différentes. Avant la naissance et pendant la première année de la vie, la prévention primaire peut s'adresser, soit à une population ciblée «à risque allergique» soit à la population générale si les «décideurs» pensent que le risque allergique est devenu tel qu'une action préventive de grande envergure mérite d'être engagée. Encore faut-il que l'efficacité et le rapport coût-efficacité d'une telle prévention soient prouvés. La prévention primaire vise à limiter les risques de sensibilisation aux aéro-allergènes et aux allergènes alimentaires. C'est elle que nous aurons en vue dans cette mise au point. La prévention secondaire vise à prévenir ou à limiter les conséquences cliniques des sensibilisations IgE-dépendantes, c'est-à-dire des symptômes de l'allergie (dermatite atopique, asthme, rhinite). Les données de la littérature sont importantes [1-3], ce sujet ayant déjà été abordé de façon exhaustive dans cette revue [1, 2]. Cette mise au point se limite donc aux manipulations diététiques pendant la grossesse et les 12 premiers mois, ce qui ne représente qu'un aspect limité du sujet.

## LES PRÉ-REQUIS

Pour qu'une action préventive soit efficace, il faut qu'elle s'adresse à une affection facilement identifiable ou, à défaut, à un groupe d'individus qui ont un risque important de développer l'affection. Il faut aussi que l'affection (ou le risque détecté) soit bien caractérisée, due à une anomalie unique (ou très prépondérante), donc aisément détectable et accessible à un traitement simple, régime d'exclusion d'un acide aminé (phénylcétonurie), opothérapie substitutive (hypothyroïdie néo-natale) [in 2]. Les allergies ne répondent pas exactement à ce modèle. Pour que leurs symptômes se manifestent, elles doivent survenir chez des individus ayant un terrain génétiquement prédisposé [4] et exposés à (ou aux) allergènes(s) auxquels ils sont programmés à devenir sensibles. Des expériences locales ou régionales de prévention, anti-allergiques ont été décrites, surtout dans certains pays aux systèmes de santé très axés vers une politique préventive (Europe du nord). Elles ne font pas partie d'une politique de santé à l'échelon de la population d'un pays, comme la politique vaccinale. Cependant à court terme, l'augmentation de la prévalence des allergies pourrait faire reconsidérer cette attitude, et nous oblige à réfléchir sur les meilleures stratégies de prévention opposables [5].

La sélection des nouveau-nés à risque de développer une (ou des) allergie(s) est difficile et aléatoire. Les indicateurs dont nous disposons ont des limites (antécédents familiaux d'atopie, élévation des IgE cordales) ou ne sont pas encore suffisamment étudiés (diminution des cellules CD25, CD 45R0 et de l'interféron gamma produit par les cellules mononucléées du sang cordal, augmentation de l'IL4 et d'autres médiateurs). Les méthodes biologiques de dernière génération sont peu adaptées à la pratique clinique [6-8]. Le dosage des IgE cordales est très spécifique mais peu sensible [9]. Finalement, l'étude de l'anamnèse familiale chez la mère, le père et les membres de la fratrie reste le critère prédictif le plus utile, même si sa sensibilité et sa spécificité sont moyennes.

En Allemagne, le suivi prospectif d'une cohorte de 1314 nouveau-nés atopiques et de 815 témoins non atopiques mené par Nickel *et al.* [10] a permis d'identifier les facteurs prédictifs d'une sensibilisation aux allergènes aéroportés à l'âge de 3 ans. L'atopie familiale, la présence d'IgE dirigées contre l'œuf (taux supérieur à 2 kU/l) et l'augmentation des IgE totales à l'âge de un an sont corrélées à l'apparition d'une allergie respiratoire à 3 ans. L'association d'une sensibilisation à l'œuf et d'une anamnèse familiale positive représente un marqueur simple, peu onéreux et fiable [10].

## LES MANIPULATIONS DIÉTÉTIQUES

La prévention des allergies a suscité un nombre considérable d'études, surtout dans les pays anglosaxons et scandinaves. Les principales mesures recommandées sont la suppression du tabagisme passif (ante et postnatal), les manipulations diététiques sur la mère et/ou le nourrisson, l'éviction des allergènes aéroportés dès la naissance. Les mesures diététiques sont les seules à être envisagées ici.

### Interventions sur l'alimentation de la mère

Il est établi que des sensibilisations IgE-dépendantes peuvent survenir pendant la vie fœtale. À partir de la 22<sup>e</sup> semaine, les cellules mononucléées du sang fœtal sont capables de proliférer en réponse à des stimulations par les mitogènes ou les allergènes [11]. L'observation de sensibilisations à des allergènes alimentaires (œuf, arachide) au cours des premiers mois de la vie, chez des nourrissons qui ne peuvent en avoir consommé,

suggère une sensibilisation *via* l'interface mère fœtus ou l'allaitement maternel [11]. La peau, le tube digestif et l'appareil respiratoire du fœtus sont exposés au liquide amniotique qui peut contenir des allergènes provenant de la circulation maternelle. Ainsi, différents protocoles de manipulations diététiques ont été développés pendant la grossesse, la lactation, ou la grossesse et la lactation.

#### *Évictions alimentaires chez les femmes enceintes*

Au cours de deux études prospectives [12, 13] des femmes enceintes ont suivi un régime excluant des aliments allergisants (œuf, lait de vache, produits laitiers). Les IgE du sang du cordon et les symptômes observés chez leurs nouveau-nés ont été comparés à ceux de femmes témoins en régime libre. Il n'a pas été observé de différence significative du taux des IgE ni de la répartition des symptômes cliniques chez les nourrissons à l'âge de 18 mois. L'objectif principal qui était de réduire de 25 % l'incidence des allergies ne fut pas atteint. Cependant, ces études sont déjà anciennes, les évictions alimentaires n'ont été effectuées qu'à partir du dernier trimestre, et l'arachide, de nos jours l'allergène le plus puissant, n'était pas concernée par ces mesures d'éviction. On peut aussi s'interroger sur l'intérêt d'une éviction des allergènes alimentaires limitée au dernier trimestre.

#### *Évictions alimentaires pendant l'allaitement*

Les manipulations diététiques pendant la lactation semblent plus efficaces pour réduire la fréquence de la dermatite atopique. Dans la mesure où cette affection évolue souvent vers l'asthme (dans 20 à 80 % des cas, [in 14]), réduire son incidence, résultat déjà important, pourrait aussi réduire la prévalence de l'asthme. Deux études randomisées [16, 17] montrent que l'exclusion de certains aliments (lait de vache, œuf de poule, soja, arachide, poisson) pendant l'allaitement permet de diminuer la prévalence cumulée de la dermatite atopique. Dans l'étude de Chandra *et al.* [16] la prévalence de la dermatite est réduite de 50 % à l'âge de 18 mois, et les lésions sont moins sévères. Dans l'étude de Sigurs *et al.* [17] le taux de prévalence est de 12 % dans le groupe « protégé » contre 29 % dans le groupe « témoin » à l'âge de 4 ans [17].

#### *Évictions alimentaires pendant la grossesse et l'allaitement*

La combinaison de mesures d'éviction alimentaire pendant la grossesse et l'allaitement devrait

donner de meilleurs résultats que chacune de ces mesures prise séparément. Chez les nourrissons nourris exclusivement au sein pendant 6 mois et dont les mères ont exclu pendant leur grossesse et la lactation les aliments allergisants (lait de vache, œuf de poule, arachide, poisson et viande de bœuf), Chandra *et al.* [18] observent moins d'eczémas sévères à l'âge de un an, que dans le groupe de témoins. L'étude de Zeiger *et al.* [19] associe des mesures d'éviction alimentaire pendant la grossesse et l'allaitement, encourage l'allaitement (ou à défaut, privilégie les hydrolysats de caséine), et retarde la diversification alimentaire. Elle donne des résultats très positifs puisque, à un an et demi, la prévalence de l'allergie alimentaire est de 4 % dans le groupe « prévention » contre 16 % dans le groupe « témoin » [19], soit une différence statistiquement très significative ( $p < 0,01$ ). Cette étude fait partie des stratégies préventives globales que nous détaillerons plus loin. Le travail de Herrman *et al.* [20] va dans le même sens.

#### **Interventions sur l'alimentation du nourrisson**

La diététique du nourrisson normal comporte le lait de femme ou ses substituts et les « à-côtés du lait » [21]. Les substituts du lait de femme sont représentés, soit par des préparations pour nourrissons dont les protéines du lait n'ont pas subi de modification, soit par des préparations diététiques spécifiques aux prématurés et aux nouveau-nés, soit par des préparations diététiques pour nourrissons à base de protéines plus ou moins hydrolysées ou de protéines issues du soja [21]. Les « à-côtés du lait » sont constitués par tous les aliments qui seront proposés aux nourrissons entre la période de succion et celle de la mastication : produits amylacés (farines et céréales infantiles), légumes et fruits, aliments « solides » (viandes, œuf, poisson), autres produits laitiers (yaourts, fromages blancs) [21].

#### *Alimentation au sein*

Le rôle protecteur de l'allaitement exclusif au sein vis-à-vis de la dermatite atopique et des allergies est très discuté. Pour certains, un allaitement prolongé d'au moins 6 mois permettrait de réduire le risque allergique [22], mais d'autres auteurs ne retrouvent pas ces résultats [23].

Dans leur première étude, Saarinen *et al.* [22] avaient souligné les effets préventifs d'un allaitement au sein prolongé pendant au moins 6 mois et, si possible 12 mois. Toutefois, la faisabilité de cette mesure avait été mise en doute, en particulier dans les pays du sud de l'Europe où le taux d'allaitement au sein est très bas (moins de 30 %

d'allaitement au sein pendant 1 à 3 mois) comparativement à d'autres pays (plus de 80 % pendant au moins 3 mois en Suède et en Autriche).

Toutefois, cette opinion est à reconsidérer au vu des nouveaux résultats publiés en 1995 par le groupe finnois [24]. En 1975, Saarinen et Kajosaari avaient donc recruté 236 nouveau-nés normaux et encouragé leurs mères à les nourrir au sein de façon prolongée pendant au moins 6 mois, et si possible 12. Lorsqu'un supplément lacté fut nécessaire, on leur donna un lait maternisé ordinaire. La diversification débuta pour tous à l'âge de 3 mois et demi, sans restriction sauf pour le poisson et les agrumes qui ne furent proposés qu'à l'âge de un an. Aucun régime restrictif ne fut proposé aux mères; aucune mesure d'éviction ne fut prise dans l'environnement domestique [24]. Les enfants furent examinés par les auteurs aux âges de 15 jours, puis 1, 2, 4, 6, 9 et 12 mois. Par la suite, la taille de la cohorte, revue à dates fixes, diminua un peu: un an (235 enfants), 3 ans ( $n = 177$ ), 5 ans ( $n = 153$ ), 10 ans ( $n = 135$ ) et 17 ans (150). Trois groupes furent constitués selon les modalités de l'alimentation au sein: groupe 1 (allaitement au sein prolongé et exclusif de 6 mois ou plus); groupe 2 (1 (allaitement au sein de 1 à 6 mois); groupe 3 (absence d'allaitement au sein ou allaitement de moins de 1 mois).

Dans l'ensemble de la cohorte de Saarinen et Kajosaari [24], la prévalence cumulée de l'atopie (asthme et/ou rhinite allergique, dermatite, allergie alimentaire) a augmenté de 20 % (à l'âge de un an) à 47 % (à l'âge de 17 ans), ce qui représente une évolution tout à fait normale. À l'âge de 17 ans, cette prévalence est plus élevée dans les groupes 2 et 3, c'est-à-dire ceux qui n'ont pas bénéficié d'un allaitement exclusif au sein ( $p < 0,05$ ). De plus, la fréquence des manifestations plurifocales d'allergie est plus basse dans le groupe 1 (8 %) que dans les groupes 2 (23 %) et 3 (54 %), soit des différences statistiquement très significatives ( $p = 0,0001$ ). Les auteurs peuvent donc conclure que l'allaitement prolongé au sein est une mesure efficace à long terme pour prévenir les symptômes d'allergie [24]. Pour d'autres raisons (meilleur éveil psychomoteur, protection contre les infections), les pédiatres considèrent qu'un allaitement au sein d'au moins 3 mois est indispensable au bon développement du nourrisson [21].

#### *Diversification alimentaire*

L'introduction des aliments non lactés dans le régime des nourrissons de moins de 4 mois n'a

pas de justification nutritionnelle [25] et expose à des risques d'allergie.

L'étude de Kramer et Moroz [26] montre que l'allaitement au sein exclusif et l'introduction différée des aliments solides diminuent et/ou retardent l'apparition des symptômes d'allergie chez les nourrissons à risque atopique. Chez les nourrissons à risque atopique, Saarinen et Kajosaari [27] observent que l'introduction différée des aliments solides retarde l'apparition des symptômes d'allergie mais ne permet pas de les prévenir de façon significative.

À l'inverse, Fergusson et Horwood [28] ont mené pendant 10 ans une étude prospective qui met en évidence une relation proportionnelle entre le taux de dermatite atopique et le nombre d'aliments solides introduits avant l'âge de 4 mois. À l'âge de 2 ans, le taux d'eczéma passe de 13,7 % (absence de diversification précoce), à 17 % (si 1 à 3 aliments solides sont donnés avant 4 mois), puis à 21,5 % (pour plus de 4 aliments solides) ( $p < 0,05$ ). De plus, la prévalence cumulée de l'eczéma depuis la naissance jusqu'à l'âge de 10 ans est également influencée par la précocité de la diversification: 5,4 % (pas de diversification précoce), 7,5 % (1 à 3 aliments solides), 12,7 % (plus de 4 aliments solides) [28]. Les résultats de ce travail sont en accord avec ceux de Chandra [18] et de Atherton [29].

#### *Alimentation par les laits hypoallergéniques*

Les laits «hypoallergéniques» ou «laits HA» sont caractérisés par une hydrolyse partielle des protéines qui ne laisse subsister que des protéines de poids moléculaire inférieur à 5 000-10 000 daltons. Un traitement thermique peut être associé pour diminuer encore l'allergénicité de certains peptides.

Chez les nourrissons à risque (atopie familiale au premier degré et/ou dans la fratrie) deux études prospectives et contrôlées ont montré qu'une alimentation à base d'un lait «HA» pendant 6 mois *versus* un lait maternisé ordinaire était capable de réduire la prévalence de l'atopie [30, 31]. Dans ces deux études, la prévalence de l'allergie sous toutes ses formes est réduite de 75 % chez les nourrissons alimentés par le lait «HA» *versus* un lait à base de soja ou un lait conventionnel [30, 31]. Cette réduction porte essentiellement sur les symptômes cutanés d'atopie et sur l'allergie aux protéines du lait de vache [31].

Ultérieurement, Vandenplas *et al.* [32] ont revu leur cohorte aux âges de 1,5 et 5 ans: 58 enfants ont été suivis, 28 nourris avec un lait «HA» et 30

avec un lait conventionnel. La prévalence des symptômes d'atopie est toujours moins importante dans le groupe «HA» (25 % et 29 % à 1,5 et 5 ans) que dans le groupe témoin (57 et 60 %) [32]. Cependant, entre 6 mois et 5 ans, le nombre des nouveaux cas d'allergie n'est pas différent dans les deux groupes [32], ce qui traduit l'importance des facteurs d'environnement pour l'acquisition de nouvelles allergies au cours des premières années de la vie.

#### *Alimentation par les hydrolysats de protéines*

Oldeaus *et al.* [33] ont comparé trois types d'alimentation chez 155 nourrissons à risque allergique : lait à hydrolyse extensive («HE»), lait à hydrolyse partielle («HP») et lait conventionnel. Les nouveau-nés ont été inclus si au moins deux membres de leur famille avaient une allergie (père, mère, fratrie) ou si, ayant un seul ascendant allergique, leur taux d'IgE cordales était d'au moins 0,5 kU/l. Les nourrissons n'ont pas consommé de lait de vache (pendant les 9 premiers mois), ni d'œufs ou de poisson (pendant les 12 premiers mois de vie).

À l'âge de 18 mois, la prévalence cumulée des symptômes d'atopie a été de 51 % dans le groupe «HE», de 64 % dans le groupe «HP» et de 84 % chez les nourrissons alimentés avec un lait ordinaire. De 6 à 18 mois, cette prévalence fut significativement plus basse dans le groupe «HE» (25 %) que dans le groupe «HP» (46 %). À 9 mois, la proportion d'enfants allergiques à l'œuf était plus faible dans le groupe «HE» (10 %) que dans le groupe «HP» (33 %). En revanche, aucune différence ne fut observée pour la prévalence des sensibilisations aux autres allergènes, en particulier aux aéro-allergènes [33]. Les auteurs ont également constaté que la prévalence cumulée de la dermatite atopique à l'âge de 9 mois était significativement inférieure dans le groupe «HE» (17 %) que dans le groupe «HP» (44 %) ou le groupe «lait conventionnel» (41 %). Toutefois, aux âges de 6, 12 et 18 mois, la différence des taux de prévalence de la dermatite atopique n'est pas différente dans les trois groupes [33].

Dans les différents groupes, le wheezing fut noté durant les 18 premiers mois dans 33 % («lait conventionnel»), 16 % (lait «HP»), 13 % (lait «HE») et 5 % (groupe constitué par 21 mères qui avaient choisi un allaitement au sein de plus de 9 mois). Dans ces conditions, la prévalence cumulée du wheezing est significativement plus élevée dans le groupe «lait conventionnel» que dans le groupe «HE» ( $p=0,031$ ) ou le groupe «allaitement au sein» ( $p=0,014$ ), la différence n'attei-

gnant pas un seuil significatif dans le groupe «HP» [33].

Ces résultats concordent avec ceux déjà obtenus par Mallet et Henocq [34] et par Zeiger *et al.* [35]. Elle met en évidence l'intérêt des formules lactées à hydrolyse poussée dans le cadre d'une prévention de l'atopie chez les nouveaux-nés à «haut risque allergique». Elle rappelle aussi le rôle délétère du tabagisme passif en particulier sur l'asthme puisque, en termes de degré de signification statistique, ce facteur apparaît comme le plus important [33].

### **LES MANIPULATIONS DIÉTÉTIQUES DANS LE CADRE DES «STRATÉGIES GLOBALES»**

Logiquement, on peut espérer que l'association de plusieurs mesures d'éviction alimentaire et d'une action sur l'environnement aérien puisse améliorer la qualité et la durée des actions préventives. Plusieurs grandes études ont envisagé une tactique plus «globale». Leurs résultats apparaissent relativement encourageants, mais les protocoles sont lourds, nécessitant une grande motivation des familles et des médecins. Ces protocoles ne concernent que les nouveau-nés «à haut risque allergique»

#### **Étude du Kaiser Permanente Medical Center (San Diego, USA)**

L'étude de Zeiger *et al.* [19, 35] a porté sur 288 enfants nés de parents atopiques. Cent trois enfants appartiennent au groupe «prévention» et 185 au groupe «témoin» : 78 % de l'effectif a été évalué à l'âge de 4 ans [19]. Le protocole associe des évictions alimentaires par la mère pendant le dernier trimestre de la grossesse et durant l'allaitement (lait de vache, œuf de poule, arachide), un allaitement au sein ou à défaut un lait à hydrolyse poussée, et une diversification alimentaire progressive introduisant les aliments réputés peu allergisants seulement à partir de 6 mois. Les autres aliments réputés très allergisants ne sont proposés que beaucoup plus tard : lait de vache, soja, blé, maïs (après un an), œuf de poule (après 2 ans), arachide, poisson (après 3 ans).

Les résultats positifs de cette étude portent sur la prévalence de l'allergie alimentaire. On observe en effet un effacement du pic de prévalence des allergies alimentaires à l'âge de un an : 4 % dans groupe «prévention» *versus* 16 % dans le groupe «témoin» ( $p < 0,01$ ). De même, la prévalence cumulée de 1 à 4 ans est beaucoup plus basse dans le groupe «prévention» ( $p < 0,01$ ). Les

prévalences de la dermatite atopique ( $p < 0,05$ ) et de tous les types d'allergies confondus ( $p < 0,05$ ) sont également plus basses dans le groupe « prévention ». En revanche, les prévalences de la rhinite allergique, de l'asthme et de l'urticaire sont identiques dans les deux groupes [19].

Ainsi, cette étude montre que des évictions alimentaires, strictes et prolongées, chez les mères et leurs enfants sont capables de réduire significativement la fréquence de l'allergie alimentaire au cours des 4 premières années de vie. Cet effet est net surtout pendant la première année. Toutefois, les incidences de l'asthme et de la rhinite ne sont pas modifiées. L'absence d'un contrôle de l'environnement aérien domestique pourrait expliquer ce résultat partiel. Par ailleurs, l'allaitement au sein était conseillé aux enfants « témoins » qui bénéficiaient aussi d'une diversification progressive et non précoce, selon les règles de l'Académie Américaine de Pédiatrie. Ces mesures ont pu influencer les résultats des témoins, réduisant les différences entre les deux groupes.

### Étude du Kolding Hospital

Une cohorte de 105 nouveau-nés à très haut risque allergique (un antécédent parental d'atopie + des IgE cordales supérieures à 0,5 KU/l, ou des antécédents bi-parentaux d'atopie) est concernée dans l'étude de Halken *et al.* [36]. Nés en 1988, ils ont été suivis de façon prospective pendant un an et demi, et comparés à 54 sélectionnés sur les mêmes critères, nés en 1985, dans la même région (Odense).

Chez les enfants « à risque », on a recommandé l'alimentation au sein et/ou une formule lactée à hydrolyse poussée, l'éviction des aliments solides pendant les 6 premiers mois de vie. De plus, les aéro-allergènes de l'environnement domestique ont été évités, ainsi que l'exposition passive à la fumée de tabac. Contrairement à l'étude précédente, aucun régime restrictif n'a été conseillé aux mères. Dans le groupe « témoin », les enfants n'ont bénéficié ni de conseils diététiques, ni de mesures d'éviction des allergènes environnementaux. Le taux de participation des familles à cette étude a été très élevé (97 %) ; les mesures furent strictement suivies dans 85 % des cas [36].

À l'âge de 18 mois, la prévalence cumulée des symptômes d'atopie a été plus basse dans le groupe « prévention » que dans le groupe « témoin » (32 *versus* 74 %,  $p < 0,01$ ). Ce résultat est dû à la réduction du wheezing récidivant (13 % *versus* 37 %,  $p < 0,01$ ), de la dermatite atopique (14 % *versus* 31 %,  $p < 0,01$ ), et de l'allergie alimentaire

(6 % *versus* 17 %). Une exposition quotidienne au tabagisme passif augmente significativement le risque de wheezing récurrent ( $p < 0,01$ ) [36].

Les auteurs attribuent ces résultats aux mesures diététiques d'éviction. Toutefois, dans cette étude à la faisabilité apparemment meilleure que la précédente [19, 35], l'environnement aérien a été pris en compte.

### Étude du groupe de Newport (The Isle of Wight study)

L'étude prospective de Arshad *et al.* [37] se fonde sur une cohorte de 120 nourrissons à « haut risque » sélectionnés sur des antécédents atopiques (un ou les deux parents et les membres de la fratrie) et un taux d'IgE cordales supérieur à 0,5 KU/l. En période prénatale, ils ont été randomisés en deux groupes : « prévention » (58 enfants) et « témoins » (62 enfants). Le protocole utilisé se rapproche de celui de Zeiger *et al.* [19, 35]. L'objectif des auteurs était de réduire de moitié la prévalence des symptômes d'atopie.

À l'âge de 12 mois, une affection allergique est apparue chez 25 des 62 enfants du groupe « témoin » (40 %) et seulement chez 8 des 58 enfants du groupe « prévention » (13 %). La réduction de la prévalence des symptômes d'atopie (67,5 %) est donc nettement supérieure à l'objectif assigné. À 12 mois, l'asthme, l'eczéma et l'intolérance alimentaire ont été significativement moins fréquents dans le groupe « prévention » que dans le groupe « témoin » : 19 % *versus* 7 % (asthme et eczéma), 11 % *versus* 3 % (allergie alimentaire). Dans cette étude aussi, le tabagisme passif représente un facteur de risque significativement associé au développement des symptômes d'atopie. En effet, le risque relatif de développer des manifestations d'atopie est de 4,72 si les deux parents fument et de 3,97 si un seul des deux est fumeur [37].

À l'âge de 2 ans, les effets positifs de ce programme préventif « global » sont toujours significatifs [38, 39]. La prévalence cumulée de toutes les formes d'allergie est plus basse dans le groupe « prévention » que dans le groupe « témoin » (29,3 *versus* 58,1 %,  $p < 0,01$ ). Les différences sont également significatives pour la rhinite (3,4 % *versus* 11,3 %,  $p < 0,005$ ). Les prévalences cumulées de l'asthme (15,5 % *versus* 27,4 %), de l'eczéma (13,8 *versus* 24,2 %) et des intolérances alimentaires (12,1 *versus* 17,7 %) sont plus basses dans le groupe « prévention », mais les différences ne sont plus significatives [39]. On peut se demander si le contrôle de l'environnement domestique est tou-

jours aussi strict qu'au début, ou si les effets des aéro-allergènes de l'extérieur des maisons, en particulier les pollens, ne commencent pas à se manifester.

Pour les auteurs, les effets positifs du programme sur les symptômes d'allergie sont à mettre sur le compte de la combinaison des mesures diététiques et du contrôle de l'environnement aérien. En effet, le programme de lutte contre les acariens fut très efficace puisque, dans le groupe « prévention », la concentration de l'antigène des acariens Der pI s'effondra de 25,9 µg à 6 µg par gramme de poussière entre la naissance et l'âge de 9 mois, alors que ces taux furent sans changement dans le groupe « témoin ».

### **Association allaitement au sein exclusif et diversification retardée**

L'objectif de l'étude prospective de Kajosaari [41] commencée par Fälth-Magnusson et Kjellman [40] était de savoir si allaitement au sein exclusif et éviction des aliments solides pouvaient prévenir l'atopie. Ainsi, 135 nouveau-nés tous issus de parents atopiques furent exclusivement nourris au sein pendant 6 mois sans aucun supplément lacté. Ils furent divisés en deux groupes selon les modalités de diversification alimentaire : pour 65 enfants, les aliments solides ne furent proposés qu'après 6 mois (groupe 1) et pour les 70 autres, la diversification commença au troisième mois (groupe 2). Fait important, le régime des mères était libre.

À l'âge de 5 ans, les auteurs ont revu 113 enfants soit 83,7 % de l'effectif initial, 51 dans le groupe 1, et 62 dans le groupe 2. Globalement, à l'âge de 5 ans, 39 des 113 enfants (33 %) furent atopiques, c'est-à-dire porteurs d'un asthme et/ou d'un eczéma et/ou de prick-tests positifs corrélés à des symptômes d'allergie respiratoire ou digestive [40]. Les symptômes d'atopie furent plus fréquents dans le groupe 2 que dans le groupe 1 (40 *versus* 27 %, différence non significative  $p=0,15$ ). L'asthme fut moins fréquent dans le groupe 1 (8 *versus* 15 %, différence non significative). Seule la prévalence de l'allergie pollinique fut statistiquement plus faible dans le groupe 1 (20 *versus* 37 %) [40]. Même si ses résultats ne sont pas très spectaculaires, cette étude démontre que des mesures aussi simples que l'allaitement au sein et une diversification retardée peuvent avoir des effets bénéfiques à long terme sur les symptômes de l'atopie.

### **LES ÉVICTIONS ALIMENTAIRES À BUT DIAGNOSTIQUE AVANT L'ÂGE DE UN AN**

Au cours de la première année de la vie, les deux principaux allergènes alimentaires responsables de symptômes d'allergie sont le lait de vache et l'œuf de poule.

Le diagnostic est facile devant des symptômes immédiats IgE-dépendants (urticaire généralisée, œdème de Quincke, asthme, choc anaphylactique). La confirmation est obtenue par l'exploration allergologique, tests cutanés et dosage des IgE sériques spécifiques. L'éviction alimentaire seule (œuf) ou associée à l'administration d'un lait à hydrolyse extensive (lait de vache) confirment le diagnostic. Toutefois, en cas d'allergie au lait de vache, il ne faut pas méconnaître la possibilité de réactions allergiques à ces substituts du lait, mais elles restent rares (1 à 2 %) [42-44]. Elles sont dues soit à la présence de peptides de PM supérieur à 5000 daltons ou à une allergie vraie avec présence d'IgE spécifiques dirigées contre ces formules. Selon Oldaeus *et al.* [45], les prick-tests cutanés peuvent aider le choix des formules de substitution. Selon Isolauri *et al.* [46], la réactivité cutanée est proportionnelle à la quantité de bêta-lactoglobuline présente dans ces formules ce qui peut conduire à proposer des formules de substitution assimilables à une diète élémentaire [46, 47].

Le diagnostic est beaucoup plus difficile devant une dermatite atopique isolée ou en cas de symptômes digestifs chroniques. Certains auteurs préconisent alors l'éviction du (ou des) allergène(s) suspect(s) pendant 1 à 2 mois : l'amélioration ou la disparition des symptômes représente alors un argument pour incriminer ces allergènes alimentaires. Ainsi, Casimir *et al.* [48] ont soumis 64 nourrissons atteints de dermatite atopique à un régime excluant le lait de vache et le soja pendant 2 mois. Dans 31 cas (groupe 1), ils ont observé une amélioration spectaculaire, et aucun bénéfice chez les 33 nourrissons restants (groupe 2). Ils ont alors analysé rétrospectivement ces deux groupes de nourrissons chez lesquels ils avaient effectué initialement des investigations allergologiques cliniques et biologiques. Le groupe 1 diffère significativement du second par des IgE sériques totales plus élevées ( $p < 0,05$ ), par la positivité plus fréquente du dosage des IgE spécifiques dirigées contre le lait de vache (39 % *versus* 6 %,  $p < 0,01$ ), et par des IgE anti-bêta-lactoglobuline plus élevées ( $p < 0,001$ ). À l'aide du test de perméabilité intestinale lactulose/rhamnose, Caffarelli *et al.* [49] ont observé une amélioration

de la perméabilité intestinale chez des enfants atteints de dermatite atopique soumis à une éviction alimentaire.

Ainsi, la recherche d'une allergie aux protéines du lait de vache est recommandée chez le nourrisson atteint de dermatite atopique. Cependant, le chevauchement des résultats individuels invite le praticien à ne pas effectuer de régime d'éviction « pour voir », mais à prescrire d'emblée une recherche d'allergie alimentaire qui, positive, permettra de poser l'indication formelle de l'éviction alimentaire. En effet, des régimes d'exclusion inadaptés ne sont pas sans risques pour le développement staturo-pondéral et psychomoteur du nourrisson. De plus, il ne faut pas méconnaître le risque d'accident anaphylactique en cas de réintroduction d'un aliment « masqué » ou de façon inopinée. Ainsi, David [50] rapporte 4 cas de choc anaphylactique, dont deux ressuscitations en unité de soins intensifs, chez des enfants eczémateux qui avaient consommé à nouveau l'aliment en cause après plusieurs semaines d'éviction (soja, poulet, blé, lait de vache). Dans ce cas, Collins-Williams [in 51] avait même rapporté des cas de décès.

## CONCLUSIONS

En dépit de nombreuses études prospectives dont certaines sont toujours en cours, la prévention des allergies pose des problèmes difficiles. L'association de mesures diététiques chez la mère

(pendant la grossesse et l'allaitement) et chez l'enfant (pendant les deux premières années de la vie), du contrôle strict de l'environnement allergénique domestique paraît donner de bons résultats chez les nouveau-nés à « haut risque allergique ». À ces mesures diététiques, il faut adjoindre, systématiquement la suppression de toute exposition passive au tabac. Toutefois, après l'âge de 3 ans, l'impact de ces mesures s'émousse, en raison de l'exposition inévitable aux aéro-allergènes de l'extérieur des maisons et aux allergènes alimentaires ubiquitaires. Néanmoins, on peut s'accorder sur des mesures simples à proposer aux couples à haut risque allergique [1-3]. Par contre, dans la population générale, la prévention primaire des allergies et de l'asthme pose des problèmes beaucoup plus complexes. Des études approfondies de coût-efficacité sont indispensables. Dans tous les cas, la prévention primaire doit tenir compte de l'efficacité de la prévention secondaire et des possibilités du contrôle pharmacologique des symptômes. Il faut aussi prendre en considération des effets adverses des programmes de prévention (effets délétères des régimes d'exclusion chez les mères, difficultés psychologiques liées à des programmes complexes et difficiles à maintenir). Finalement, lutter efficacement contre le tabagisme, encourager l'alimentation au sein, retarder l'introduction des aliments solides, accueillir l'enfant dans une maison aussi peu « allergénique » que possible constituent quatre propositions acceptables, recommandées pour l'éducation sanitaire de base.

## RÉFÉRENCES

1. Dutau G., Olives J.P., Rancé F., Juchet A., Brémont P., Nouilhan P. – Prévention de l'allergie chez l'enfant. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36, 337-346.
2. Dutau G., Rancé F., Juchet A., Rittié J.L., Brémont F., Nouilhan P. – Prévention primaire de l'asthme chez le nourrisson atopique. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, 38, 979-989.
3. Peat J., Björkstén B. – Primary and secondary prevention of allergic asthma. *Eur. Respir. J.*, 1998, 12 (suppl. 27), 28s-34s.
4. Cookson W.O.C.M., Young R.P., Sandford A.J., Hopkin J.M. – Maternal inheritance of IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet*, 1992, i, 381-384.
5. « Le livre blanc de l'allergie en Europe ». Institut UCB de l'Allergie, section française, 1 vol., 1998.
6. Warner J.A., Miles E.A., Jones A.C., Quint D.J., Colwell B.M., Warner J.O. – Is deficiency of interferon gamma production by allergen-triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 423-430.
7. Kondo N., Kobayashi Y., Shinoda S., Takenaka R., Teramoto T., Kaneko H., Fukao T., Matsui E., Kashara K., Yokoyama Y. – Reduced interferon-gamma production by antigen stimulated cord blood mononuclear cells is a risk factor of allergic disorders. A 6 year follow-up study. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28, 1340-1344.
8. Warner J.O., Warner J.A., Pohunek P., Rao R., Marguet C., Clough J.B., Roche W.R. – Markers of allergy and inflammation. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1998, 9 (suppl. 11), 53-57.
9. Kjellmann N.I.M. – IgE in neonates is not suitable for general allergy screening. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5, 1-4.
10. Nickel R., Kulig M., Forster J., Bergmann R., Bauer C.P., Lau S., Guggenmos-Holtzmann J., Wahn U. – Sensitization to hen's egg at the age of three years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, 613-617.
11. Jones A.C., Miles E.A., Warner J.O., Colwell B., Bryant T.N., Warner J.A. – Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative response to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1996, 7, 109-116.
12. Hatahet R., Kirch F., Kanny G., Moneret-Vautrin D.A. – Sensibilisation aux allergènes d'arachide chez les nourrissons de moins de quatre mois. À propos de 125 observations. *Rev. fr. Allergol.*, 1994, 34, 377-381.
13. Fälth-Magnusson K., Oman H., Kjellman N.I.M. – Maternal abstention from cow milk and egg in allergy risk pregnancies. Effect on antibody production in the mother and newborn. *Allergy*, 1987, 42, 64-73.

14. Lilja G., Dannaeus A., Fälth-Magnusson K., Graff-Lonnevig V., Johansson S.G.O., Kjellman N.I.M., Oman H. – Immune response of the atopic woman and fetus : effects of high- and low-dose food allergen intake during late pregnancy. *Clin. Allergy*, 1988, 18, 131-142.
15. Dutau G., Rancé F., Juchet A., Brémont F., Nouilhan P. – De la dermatite atopique à l'asthme. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36, 983-991.
16. Chandra R.K., Puri S., Hamed A. – Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *B.M.J.*, 1989, 299, 228-230.
17. Sigurs N., Hattewig G., Kjellman B. – Maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation : effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics*, 1992, 89, 735-739.
18. Chandra R.K., Puri S., Suraiya C., Cheema P.S. – Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation and incidence of atopic eczema in infants. *Clin. Allergy*, 1986, 16, 563-571.
19. Zeiger R.S., Heller S., Mellon M.H., Halsey J.F., Hamburger R.N., Sampson H.A. – Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents : a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1992, 3, 110-127.
20. Herrmann M.E., Dannemann A., Gruters A., Radish B., Dudenhausen J.W., Bergmann R., Coumbos A., Weitzel H.K., Wahn U. – Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur. J. Pediatr.*, 1996, 155, 770-775.
21. Dartois A.M., du Frayseix M. – Alimentation du nouveau-né bien portant. In : Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O. – *Traité de Nutrition Pédiatrique*. Paris, Maloine, 1993, 1032-1054.
22. Saarinen U.M., Kajosaari M., Blackman A., Siimes M.A. – Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet*, 1979, ii, 163-168.
23. Hide D.W., Guyer B.M. – Clinical manifestations of allergy related to breast and cow's milk feeding. *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 172-175.
24. Saarinen U.M., Kajosaari M. – Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease : prospective follow-up until 17 years old. *Lancet*, 1995, 346, 1065-1069.
25. Ghisolfi J. – Diversification précoce de l'alimentation chez le nourrisson. Avantages et inconvénients. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1992, 49, 261-269.
26. Kramer M.S., Moroz B. – Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent atopic eczema ? *J. Pediatr.*, 1981, 98, 546-550.
27. Saarinen U.M., Kajosaari M. – Does dietary elimination in infancy prevent or only postpone a food allergy ? *Lancet*, 1980, i, 166-167.
28. Fergusson D.M., Horwood L.J. – Early solid food diet and eczema in childhood : a 10-year longitudinal follow-up. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5 (suppl. 1), 44-47.
29. Atherton D.J. – Diet and atopic eczema. *Clin. Allergy*, 1988, 18, 215-218.
30. Chandra R.K., Hamed A. – Cumulative incidence of allergic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy and conventional milk formulas. *Ann. Allergy*, 1991, 67, 129-132.
31. Vandenplas Y., Hauser B., Van den Borre C., Sacre L., Dab I. – Effect of whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann. Allergy*, 1992, 68, 419-424.
32. Vandenplas Y., Hauser B., Van den Borre C., Clybourn C., Mahler T., Hachimi-Idrissi S., Deraeve L., Malfroot A., Dab I. – The long term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur. J. Pediatr.*, 1995, 154, 488-494.
33. Oldaeus G., Anjou K., Björkstén B., Moran J.R., Kjellman N.I.M. – Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch. Dis. Child.*, 1997, 77, 4-10.
34. Mallet E., Henocq. – Long-term prevention of allergic diseases by using hydrolysate formula in at-risk infants. *J. Pediatr.*, 1992, 121, s95-s100.
35. Zeiger R.S., Heller S., Mellon M. H., Orsythe A. B., O'Connor R.D., Hamburger R.N., Schatz M. – Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy : a randomized study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 72-89.
36. Halken S., Host A., Hansen L.G., Osterballe O. – Effect of an allergy prevention program of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 «high risk» infants. *Allergy*, 1992, 47, 545-553.
37. Arshad S.H., Matthews S., Gant C., Hide D.W. – Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet*, 1992, 339, 1493-1497.
38. Arshad S.H., Stevens M., Hide D.W. – The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 504-511.
39. Hide D.W., Matthews S., Matthews L., Stevens M., Ridout S., Twisleton R., Gant C., Arshad S.H. – Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at the age of two years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 842-846.
40. Fälth-Magnusson K., Kjellman N.I.M. – Development of atopic disease in babies whose mothers were on exclusion diet during pregnancy – a randomized study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 80, 868-870.
41. Kajosaari M. – Atopy prevention in childhood : the role of diet. Prospective 5-year follow-up of high risk infants with six months exclusive breast-feeding and solid food elimination. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5 (suppl. 1), 26-28.
42. Bock S.A. – Probable allergic reaction to hydrolysate formula. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 84, 272.
43. Businco L., Cantani A., Longhi A. – Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolysate (Alfaré, Nestlé) in infants with cow's milk allergy. *Ann. Allergy*, 1989, 62, 333-335.
44. Juchet A., Rancé F., Broué A., Brémont F., Dutau G. – Intolérance aux hydrolysats de protéines chez l'enfant. À propos de deux observations. *Rev. fr. Allergol.*, 1993, 33, 313-314.
45. Oldaeus G., Bradley C.K., Björkstén B., Kjellmann N.I.M. – Allergic screening of «hypoallergenic» milk-based formulas. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 133-135.
46. Isolauri E., Sutas Y., Makinen-Kiljunen S., Oja S.S., Isomäki R., Turjanmaa K. – Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J. Pediatr.*, 1995, 127, 550-557.
47. Isolauri E. – The treatment of cow's milk allergy. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1995, 49, s49-s55.
48. Casimir G.J.A., Duchateau J., Gossart B., Cuvelier Ph., Vandaele F., Vis H.L. – Atopic dermatitis, role of food and house dust mite allergens. *Pediatrics*, 1993, 92, 252-256.
49. Caffarelli C., Cavagni G., Menzies I.S., Bettolini P., Atherton D.J. – Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema : a preliminary study. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 28-31.
50. David T.J. – Anaphylactic shock during elimination diet for severe atopic eczema. *Arch. Pediatr.*, 1984, 59, 983-986.
51. Dutau G., Juchet A., Rancé F., Feiji S., Nouilhan P., Brémont F. – Chocs anaphylactiques par allergie alimentaire. *Rev. fr. Allergol.*, 1994, 34, 409-417.

