

Mises au point interactives – Allergologie pédiatrique



F. PAYOT
Cabinet d'allergologie
pédiatrique, LYON.

Qu'est-ce que le risque allergique ?

C'est le risque pour un futur enfant ou un nourrisson de développer un jour une maladie allergique : allergie alimentaire, rhinite et asthme allergique, certains eczémas. Il ne faut pas confondre :

- l'atopie : prédisposition génétique à se sensibiliser aux protéines de l'environnement ;
- la sensibilisation : présence d'IgE spécifiques circulantes ou fixées (peau...);
- l'allergie : symptômes cliniques secondaires à une sensibilisation allergénique.

On peut donc envisager 3 niveaux de prise en charge du risque allergique :

- **prévention de l'atopie** : peut-on agir sur le risque génétique ?
- **prévention de la sensibilisation** : comment éviter ou minimiser le risque de développer des IgE spécifiques alimentaires ou respiratoires ?
- **prévention de l'allergie** : peut-on freiner, voire éviter l'évolution vers les maladies allergiques (asthme et rhinite allergiques, allergies alimentaires, certains eczémas) ?

Prévention de l'atopie : de la conception à la naissance

1. Peut-on agir sur le risque génétique ?

La connaissance anté-conceptionnelle des mutations ou des polymorphismes de gènes paternels et/ou maternels (gènes initiateurs de la réponse IgE, gènes de la filaggrine, etc.) pourrait permettre d'estimer le risque allergique du futur enfant, mais la connaissance

Développement de l'allergie : peut-on agir ?

des antécédents familiaux d'allergie le permet plus simplement. En effet, le risque pour un nouveau-né de développer une allergie varie selon ses antécédents familiaux, de 20 % en l'absence d'antécédents à 80 % si les deux parents sont porteurs de la même allergie.

Cependant, au stade de la conception, cette connaissance conduit à une impasse éthique et thérapeutique.

2. Peut-on influencer l'expression du risque génétique ?

C'est tout le champ de l'épigénétique. Par le biais de modifications entre autres épigénétiques, de nombreux facteurs environnementaux sont susceptibles d'intervenir pendant la grossesse et sont autant de possibilités d'actions préventives :

- exposition maternelle aux allergènes ;
- exposition maternelle aux agents microbiens de l'environnement ;
- exposition aux toxiques de l'environnement ;
- prise de médicaments et de compléments alimentaires ;
- nutrition maternelle.

>>> Exposition maternelle aux allergènes

Les allergènes alimentaires et respiratoires peuvent être transmis au fœtus par voie transplacentaire et *via* le liquide amniotique. Des IgE spécifiques d'allergènes (surtout alimentaires) sont produites dès la 20^e semaine par l'embryon et sont retrouvées dans le sang du cordon [1]. Cependant, les IgG spécifiques maternelles "protectrices" passent la barrière placentaire pendant le 3^e trimestre de grossesse.

Pistes pour la prévention chez la future mère :

- administration d'IgG spécifiques d'allergènes (immunothérapie passive), peu réaliste ;
- ITA : immunothérapie spécifique allergénique (immunothérapie active). On ne peut initier une ITA chez la femme enceinte, mais la poursuite de celle-ci est possible ;
- administration de biothérapies anti-IgE : un registre de femmes enceintes traitées par omalizumab (EXPECT) [2] pour asthme sévère existe, sans étude actuelle du statut immunitaire du nouveau-né.

>>> Exposition maternelle aux agents microbiens

Il s'agit de l'hypothèse hygiéniste : les enfants nés et vivant à la ferme au contact des agents microbiens, les animaux en particulier, développent moins d'allergies. Dans le sang du cordon de nouveau-nés de mères vivant à la ferme (environnement rural traditionnel), il existe en effet des modifications épigénétiques allant dans le sens de la protection de l'asthme et de l'allergie, disparaissant à 5 ans (étude PASTURE) [3]. On ne peut cependant pas encore conseiller aux couples à risque de se convertir à l'élevage traditionnel !

>>> Exposition aux toxiques et aux médicaments

● Tabagisme

Si les liens sont très clairs entre tabagisme et asthme de l'enfant, ils sont démontrés également avec l'augmentation des allergies de l'enfant :

- dans le sang du cordon, un déséquilibre de la balance Th1/Th2 du nouveau-né est retrouvé avec des réponses aux allergènes plutôt de type Th2 [4] ;

Mises au point interactives – Allergologie pédiatrique

– diminution des populations de Tregs ;
– augmentation du risque de dermatite atopique (DA) ;
– augmentation des sensibilisations respiratoires et alimentaires de l'enfant [5].

● Pollution atmosphérique

Les liens sont démontrés entre la pollution atmosphérique extérieure et intérieure et le risque d'asthme et d'allergies de l'enfant :

– modifications des IL4, IL5 et Tregs dans le sang du cordon ;
– augmentation des sensibilisations alimentaires à 1 an (exposition aux composés organiques volatils [COV]) [6].

● Médicaments

Le rôle des folates ainsi que celui du paracétamol sur le risque allergique de l'enfant est discuté.

>>> Nutrition maternelle et risque allergique

Il existe des pistes prometteuses, mais pas de certitudes [7] :

– rôle “protecteur” de la consommation de laits et beurres fermiers ;
– supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3 (huiles de poisson) ;
– supplémentation en vitamine D ;
– régime riche en fruits et légumes, riches en prébiotiques (régime “méditerranéen”) ;
– supplémentation en probiotiques : 29 études randomisées retenues pour la revue Cochrane récente [8].

Toutes ces préconisations n'ont pas montré de modification du profil immunitaire au sang du cordon, ni de modification des sensibilisations chez l'enfant ou d'effet préventif sur l'asthme et les allergies. On constate cependant une diminution de l'incidence de la dermatite atopique (OR : 0,71), avec un faible degré de preuve (biais). Les conclusions sont identiques pour la supplémentation nutritionnelle chez la mère allaitante. **Il est clair cependant qu'il n'existe pas de régime restrictif d'efficacité prouvée** [9].

Prévention des sensibilisations et des allergies

1. Prévention du risque allergique global

Mode de naissance (voie basse vs césarienne et rôle du microbiote) : le contact avec la flore vaginale a un léger effet préventif sur le développement des allergies alimentaires de l'enfant [10].

Traitement efficace de la dermatite atopique : l'utilisation d'émollients quotidiens dès la naissance à titre préventif de la DA est discutée, mais le traitement efficace (corticostéroïdes topiques) des lésions de DA prévient l'apparition de sensibilisations respiratoires et alimentaires.

Allaitement maternel (AM) : les pédiatres sont très attachés à la promotion de l'AM pour de nombreuses raisons, mais... son rôle réellement protecteur sur les allergies alimentaires, l'asthme et l'eczéma est discuté (nombreuses études contradictoires). La poursuite de l'AM lors du début de la diversification semble cependant favoriser la tolérance de ces nouveaux aliments. En pratique, La Société Française de Pédiatrie (SFP) et l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) recommandent l'allaitement maternel pour tous les enfants pendant 4 à 6 mois (6 mois pour l'Organisation mondiale de la santé [OMS]).

2. Prévention des allergies respiratoires

Existe-t-il une prévention possible de la rhinite allergique et de l'asthme chez l'enfant à risque ? Si les actions sur l'environnement (évitement des polluants et du tabagisme, diminution de l'exposition virale) ont fait la preuve de leur efficacité, les actions sur les allergènes sont plus discutées.

Pour les aéroallergènes, tandis que l'exposition chez un enfant sensibilisé favorise l'apparition de symptômes allergiques, il est possible au contraire

que l'exposition (exemple des animaux domestiques) chez un enfant non sensibilisé favorise la tolérance. Ce point reste néanmoins discuté.

Pour les trophallergènes, aucune efficacité préventive n'a été démontrée par le remplacement ou le complément de l'allaitement maternel par un lait hydrolysé sur la survenue de l'asthme à 6 et 10 ans [11]. L'adjonction d'huiles de poisson, d'aliments riches en oméga-3 ou de pré-/pro-/symbiotiques n'a pas non plus fait la preuve de son efficacité préventive. Seule la sensibilisation précoce (avant 2 ans) à des trophallergènes (même en l'absence de sensibilisation aux aéroallergènes) est un facteur de risque d'asthme et de rhinite allergique ultérieurs (cohortes MACS et LISA, 3 714 nourrissons) [12], et incite donc à favoriser la tolérance précoce aux allergènes alimentaires chez le nourrisson.

Les antihistaminiques utilisés au long cours chez l'enfant à risque n'ont pas montré d'efficacité préventive (étude ETAC) [13], et les biothérapies anti-IgE n'ont pas été évaluées et n'ont pas leur place aujourd'hui dans le cadre de la prévention primaire ou secondaire.

Parmi les différentes méthodes envisagées pour la prévention de l'atopie, l'utilisation de l'ITA par voie sublinguale semble la plus prometteuse et la plus rapidement applicable. L'ITA pourrait être envisagée en prévention primaire avant toute sensibilisation chez l'enfant à risque, soit chez la femme enceinte [14], soit chez le nouveau-né ou petit nourrisson [15]. Une prévention secondaire semble plus intéressante, avec mise en place d'une ITA précoce chez l'enfant sensibilisé mais non encore allergique. C'est le concept de SIP (*allergen-specific immunoprophylaxis*) [16], avec une intervention “sur mesure” selon le profil moléculaire de sensibilisation de l'enfant. L'ITA est déjà utilisée chez l'enfant porteur de rhinoconjonctivite allergique mais pas encore d'asthme et nous savons que la

rhinite allergique est un facteur puissant et indépendant de risque, de persistance et de mauvais contrôle de l'asthme de l'enfant, et il est clair aujourd'hui que **l'ITA précoce de la rhinite allergique (autorisation de mise sur le marché à 5 ans) permet de freiner l'évolution de l'asthme** (étude GAP) [17].

3. Prévention des allergies alimentaires

Dans les années 1990-2000, les sociétés de pédiatrie américaines et européennes préconisaient, pour la prévention des allergies, un régime maternel pauvre en allergènes pendant la grossesse et l'allaitement, une diversification lente et retardée après 6 mois (pas de laitage avant 1 an, pas d'œuf avant 2 ans, pas de fruit à coque, d'arachide, de poisson avant 3 ans). Ces mesures d'éviction préventive ont été suivies du doublement de la prévalence de l'allergie alimentaire, et de l'augmentation des formes sévères et des polyallergies. Il s'agit donc d'un échec. Plusieurs études observationnelles de cohortes ont montré que l'introduction retardée de différents aliments (œuf, poisson, lait de vache, blé...) n'a non seulement aucun effet sur la prévention de l'allergie, mais peut favoriser l'apparition de DA, d'asthme, de rhinite allergique, de sensibilisations allergéniques et d'allergies alimentaires.

L'acquisition de la tolérance alimentaire est maintenant considérée comme un mécanisme actif, nécessitant l'introduction des différents aliments entre 4 et 6 mois. Depuis 10 ans, les recommandations pour tous les nouveau-nés, à risque allergique ou pas, se sont ainsi simplifiées :

- pas de régime ni de tabac pendant la grossesse;
- allaitement au sein : au moins 4 à 6 mois (EAACI, 6 mois pour l'OMS);
- débiter la diversification entre 17 et 24 semaines (4-6 mois) : légumes, fruits, gluten, protéines animales (viandes, poissons, œuf);
- date d'introduction des aliments "allergisants" libre [18].

>>> Comment aller plus loin ?

Si les études observationnelles ont montré l'inutilité et la nocivité de la diversification retardée et sélective, plusieurs études interventionnelles ont montré l'efficacité d'une attitude proactive pour prévenir l'allergie à certains aliments, en particulier l'arachide et l'œuf, et en partie le lait de vache.

Les études LEAP et LEAP-on [19] ont montré que, chez 640 nourrissons à haut risque d'atopie, l'ingestion de 6 g de protéines d'arachide par semaine de 4-10 mois à 5 ans avait un effet préventif important sur l'apparition d'une allergie à l'arachide à 5 ans (3,3 % d'allergiques dans le groupe consommation vs 17,2 % dans le groupe éviction, effet persistant un an après l'arrêt de l'ingestion d'arachide). **La consommation précoce d'arachide chez l'enfant à risque d'allergie à l'arachide diminue donc significativement ce risque** et cette attitude fait désormais partie des recommandations internationales.

De la même façon, plusieurs études, dont surtout l'étude japonaise PETIT [20], ont montré que l'introduction précoce de petites quantités d'œuf cuit dès l'âge de 6 mois chez l'enfant à risque d'allergie à l'œuf (DA modérée à sévère) favorisait la tolérance à l'œuf à 12 mois, avec une forte différence entre le groupe ingestion (9 % d'allergie) et le groupe éviction (38 %).

Pour l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV), de nombreuses études observationnelles ont montré que les compléments isolés de lait de vache à la maternité avant l'allaitement maternel augmentent le risque d'APLV s'ils ne sont pas poursuivis [21] et qu'en revanche, les compléments réguliers de lait de vache en parallèle à l'AM diminuent le risque d'APLV [22]. Cet effet est particulièrement significatif chez les enfants à risque d'APLV. Et l'utilisation de formules hydrolysées (partielles ou extensives) en complément de l'AM ne prévient pas en revanche l'APLV [23].

Il n'existe malheureusement qu'une seule étude interventionnelle à ce jour (SPADE study) [24] montrant l'efficacité de l'ingestion précoce et régulière de lait de vache en complément de l'allaitement maternel (entre 1 et 3 mois), étude qui doit être confirmée. Cependant, il nous semble exister un faisceau d'arguments allant en faveur d'une introduction précoce et quotidienne de petites quantités de lait de vache dans l'alimentation du nourrisson afin de favoriser l'apparition de sa tolérance. Ce point est encore débattu au sein de la communauté allerge-pédiatrique française.

■ Conclusion

Ces différentes études sont à l'origine de nouvelles recommandations internationales concernant la prévention des allergies alimentaires (IgE-médiées) et respiratoires de l'enfant [9, 25]. Ces recommandations peuvent être résumées ainsi et s'appliquent à tous les enfants, à risque allergique ou pas :

- pas de régime ni de tabac pendant la grossesse;
- compléments alimentaires : des pistes prometteuses mais aucune preuve (vitamine D, oméga-3, pré- et probiotiques);
- traitement précoce et efficace de la dermatite atopique;
- allaitement : au sein si possible, 4 à 6 mois;
- pas de compléments isolés à la maternité (favorise l'APLV);
- pas de régime maternel restrictif;
- si complément de l'allaitement maternel ou allaitement artificiel : préparation pour nourrissons "standard" (abandon des laits hypoallergéniques dans toutes les recommandations internationales);
- débiter la diversification entre 17 et 24 semaines (4-6 mois) : légumes, fruits, gluten (6 mois), protéines animales (viandes, poissons, œuf);
- date d'introduction des aliments "allergisants" libre;
- démarche proactive chez l'enfant à risque allergique : pour la prévention de l'APLV avec introduction précoce en

Mises au point interactives – Allergologie pédiatrique

complément de l'AM (discuté); pour la prévention de l'allergie à l'arachide et à l'œuf: introduction entre 4 et 6 mois (4-11 pour l'arachide, consensus).

Pour un objectif: faciliter l'acquisition de la tolérance.

BIBLIOGRAPHIE

- KAMEMURA K, TADA H, SHIMOJO N *et al.* Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:113-121.e2.
- NAMAZY J, CABANA MD, SCHEUERLE AE *et al.* The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:407-412.
- MICHEL S, BUSATO F, GENUNEIT J *et al.* Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy*, 2013;68:355-364.
- PATELAROU E, GIORGIOULI G, LYKERIDOU A *et al.* Association between biomarker-quantified antioxidant status during pregnancy and infancy and allergic disease during early childhood: a systematic review. *Nutr Rev*, 2011;69:627-641.
- BERGMANN RL, EDENHARTER G, BERGMANN KE *et al.* Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exp Allergy*, 1997;27:752-760.
- HERBERTH G, BAUER M, GASCH M *et al.*; Lifestyle and Environmental Factors and Their Influence on Newborns Allergy Risk study group. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:543-550.
- RUETER K, PRESCOTT SL, PALMER DJ. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: an update. *J Paediatr Child Health*, 2015;51:962-969; quiz 968-969.
- CUELLO-GARCIA CA, BROZEK JL, FIOCCHI A *et al.* Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:952-961.
- ALVARO-LOZANO M, AKDIS CA, AKDIS M *et al.* EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:1-101.
- GRIEGER JA, CLIFTON VL, TUCK AR *et al.* In utero programming of allergic susceptibility. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016;169:80-92.
- VON BERG A, FILIPIAK-PITTROFF B, KRÄMER U *et al.* Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:1565-1573.
- ALDURAYWISH SA, STANDL M, LODGE CJ *et al.* Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;28:30-37.
- WARNER JO, ETAC Study Group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:929-937.
- VALENTA R, CAMPANA R, MARTH K *et al.* Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J Intern Med*, 2012;272:144-157.
- HOLT PG. Prevention—what is the most promising approach? *Pediatr Allergy Immunol*, 2014;25:12-14.
- MATRICARDI PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol*, 2014;25:15-18.
- VALOVIRTA E, PETERSEN TH, PIOTROWSKA T *et al.* Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;141:529-538.e13.
- GREER FR, SICHERER SH, BURKS AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics 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;121:183-139.
- DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanuts allergy. *N Engl J Med*, 2015;372:803-813.
- NATSUME O, KABASHIMA S, NAKAZATA J *et al.* Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017;389:276-286.
- SAARINEN KM, JUNTUNEN-BACKMAN K, JÄRVENPÄÄ AL *et al.* Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:457-461.
- KATZ Y, RAJUAN N, GOLDBERG MR *et al.* Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:77-82.e1.
- LOWE AJ, HOSKING CS, BENNETT CM *et al.* Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:360-365.e4.
- SHAKIHIRA T, OTSUJI K, ARAKAKI Y *et al.* Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2020 [Online ahead of print].
- SFP, 2015 : www.sfpediatric.com/sites/www.sfpediatric.com/files/medias/documents/cnsfp-editorial-diversification-alimentaire-archpediatr-2015-2.pdf

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.