

Le dossier – Allergies alimentaires

Pourquoi la prévalence des allergies alimentaires chez le jeune enfant continue-t-elle à augmenter ?

RÉSUMÉ : L'augmentation de la prévalence de l'allergie alimentaire (AA) chez le jeune enfant est continue depuis 20 à 30 ans. Les causes sont diverses, mais les changements de mode de vie associés à des changements de mode de sensibilisation alimentaire sont les points les plus importants, pour lesquels une prévention primaire de l'AA peut être envisagée.



F. PAYOT
Hôpital Femme Mère Enfant,
Hôpitaux de Lyon, BRON.

Depuis plusieurs décennies, la prévalence de l'allergie alimentaire (AA), en particulier chez l'enfant, ne cesse d'augmenter. Ce phénomène est mondial, variable selon les pays et bien sûr selon les outils de mesure utilisés. La prévalence de l'AA est surtout étudiée dans les formes cliniques IgE-médiées, dont les outils diagnostiques sont clairement établis. Cependant, parmi les réactions adverse de mécanisme immunologique à l'ingestion de protéines alimentaires, les formes non IgE-médiées ou mixtes sont une part importante des AA de l'enfant, en particulier du jeune enfant, et nous devons en tenir compte.

Les causes de cette augmentation de la prévalence des AA du jeune enfant sont multiples et souvent hypothétiques, mais leur recherche pourra servir de base à une prévention primaire ou secondaire efficace des AA.

Prévalence et évolution des allergies alimentaires

L'étude de la prévalence de l'AA est rendue difficile car très variable selon :

- la définition même de l'allergie alimentaire, incluant parfois les simples sensibilisations ;

- la méthodologie utilisée, de l'enquête par questionnaire auprès des parents jusqu'au diagnostic par test de provocation orale (TPO) en double aveugle contre placebo ;
- la population étudiée : générale ou "à risque", selon la tranche d'âge, l'ethnie, le contexte socio-économique, suivi de cohorte ou étude rétrospective ;
- la zone géographique : pays "occidentaux", zones rurales ou urbaines.

Ainsi, aux États-Unis, une enquête par questionnaire auprès de parents de 38 048 enfants retrouve une prévalence globale d'AA de 7,6 %, dont 2,8 % avant 1 an et 8,3 % de 3 à 5 ans [1]. Les allergènes dominants sont l'arachide (2,2 %), le lait de vache (1,9 %), les fruits de mer (1,3 %), les fruits à coque (1,2 %) et l'œuf (0,9 %). 39 % des enfants sont polyallergiques et 42 % sont porteurs de formes sévères.

En France, la cohorte ELFE, qui suit 18 329 enfants en population générale nés en 2011, retrouve une prévalence d'AA de 6,09 % avant l'âge de 5,5 ans [2]. Les allergènes dominants sont le lait de vache (3,3 %), l'œuf (0,87 %), l'arachide (0,87 %) et les fruits à coque (0,5 %). Un enfant sur cinq est polyallergique.

En Asie (Vietnam) une enquête par questionnaire retrouve chez 8 620 enfants une

■ Le dossier – Allergies alimentaires

prévalence allant de 5 à 9,8 % selon le mode d'habitat [3]. Les allergènes dominants sont les crustacés (56,9 % des allergiques) puis les poissons, les mollusques, le bœuf, le lait et l'œuf.

Quand l'étude de la prévalence intègre un diagnostic médical avec test de provocation orale, les chiffres s'affinent. Ainsi, la méta-analyse européenne de Nwaru en 2016 retrouve, toutes tranches d'âge confondues, une prévalence d'allergie au lait de vache rapportée par le patient de 6 contre 0,6 % lorsque le diagnostic est posé par un test de provocation [4]. Les mêmes différences se retrouvent pour les autres allergènes alimentaires : 2,5 et 0,2 % pour l'œuf, 1,3 et 0,2 % pour l'arachide.

L'étude australienne HealthNuts montre que la prévalence de l'AA confirmée par TPO chez plus de 5 000 enfants est de 11 % à 1 an et de 3,8 % à 4 ans [5, 6]. À 1 an, les allergènes dominants sont l'œuf (8,8 %), l'arachide (3 %), le lait de vache (2,7 %) et le sésame (0,8 %). À 4 ans, les allergènes dominants sont l'arachide (1,92 %), l'œuf (1,2 %) et le sésame (0,9 %). Notons que, chez les adolescents de l'étude similaire SchoolNuts [7], la prévalence de l'AA confirmée par TPO reste de 4,5 %.

La **figure 1**, issue de la synthèse de Warren, illustre la répartition mondiale de la prévalence de l'AA en pédiatrie [8].

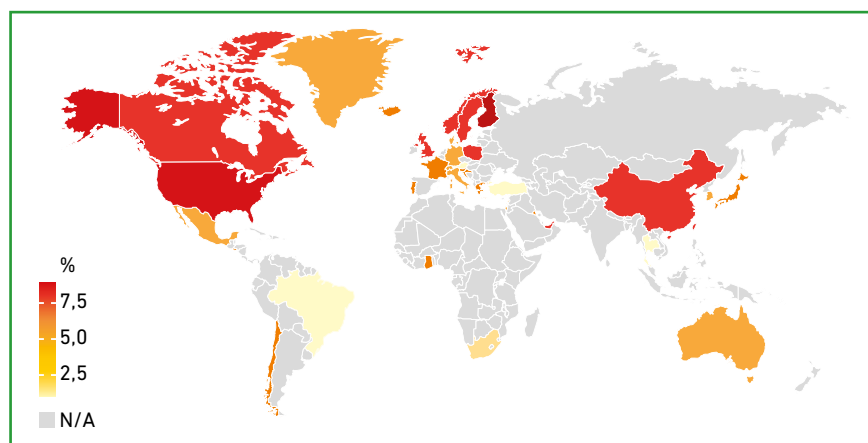


Fig. 1 : Répartition mondiale de la prévalence de l'AA en pédiatrie (d'après [8]).

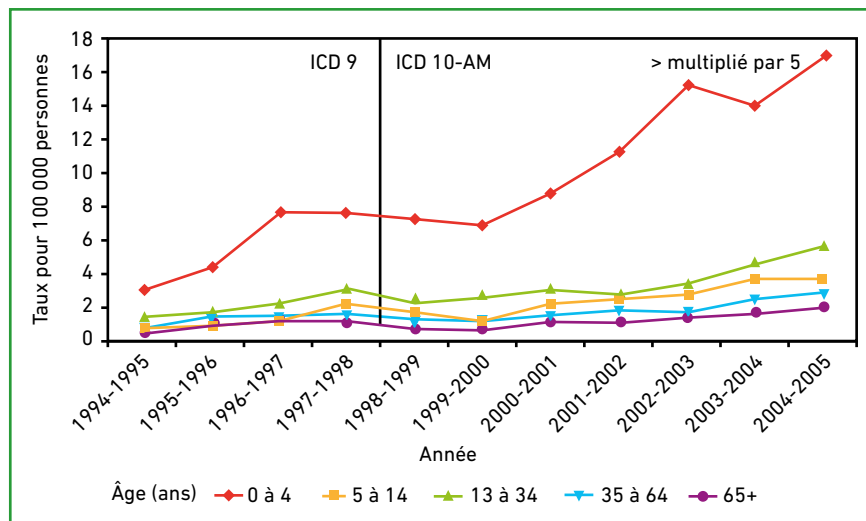


Fig. 2 : Augmentation des hospitalisations pour anaphylaxie par AA multipliée par 5 chez l'enfant de 0 à 4 ans entre 1994 et 2005 en Australie (d'après [11]).

La prévalence de l'AA IgE-médiée a évolué en importance et en intensité au fil des décennies, l'AA était auparavant moins étudiée (13 publications sur PubMed en 1960, 498 en 2000, 2 308 en 2020), sans doute en partie par manque d'intérêt et septicités des médecins mais, aujourd'hui, les faits sont établis. Aux États-Unis, la prévalence a augmenté de 1,3 % par décennie entre 1988 et 2011 [9]. L'allergie à l'arachide a été multipliée par 3 (0,4 à 1,4 %) entre 1997 et 2008, de même que pour les fruits à coque (0,2 à 1,2 %) [10].

La sévérité des AA s'est également accrue, avec en Australie une augmen-

tation des hospitalisations pour anaphylaxie par AA multipliée par 5 chez l'enfant de 0 à 4 ans entre 1994 et 2005 (**fig. 2**). Aux États-Unis, on note également une augmentation de 177 % des cas d'anaphylaxie d'origine alimentaire chez l'enfant entre 2004 et 2016 [12] et l'augmentation de 4 % par an des injections d'adrénaline pour anaphylaxie d'origine alimentaire aux urgences pédiatriques de Chicago entre 2007 et 2015 [13]. Au Royaume-Uni, l'augmentation des admissions hospitalières pour cette raison est de 137 % dans la tranche d'âge 0-14 ans entre 1992 et 2012 [14] (**fig. 3**). En France, selon les données du réseau d'allergo-vigilance, les allergènes les plus souvent responsables d'anaphylaxie sont avant 1 an le lait de vache (59 %) et l'œuf (20 %), et entre 1 et 6 ans l'arachide (27 %) et la noix de cajou (23 %) [15].

L'épidémiologie des AA non IgE-médiées est moins bien connue. Les protocoles allergiques (60 % des rectorragies du nourrisson), essentiellement par allergie au lait de vache, surviennent selon les cohortes et le mode d'étude chez 0,16 à 7 % des nourrissons [16]. Les syndromes d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) surviennent chez 0,34 à 0,51 % des nourrissons [1, 16].

Le dossier – Allergies alimentaires

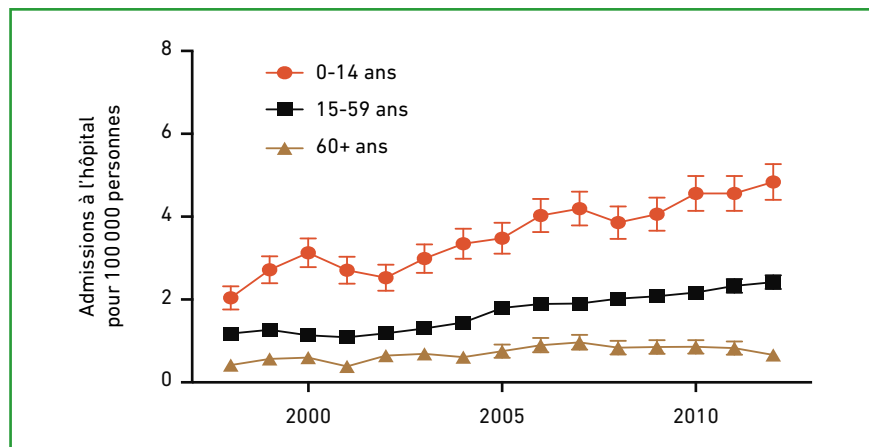


Fig. 3 : Augmentation des admissions hospitalières pour anaphylaxie d'origine alimentaire de 137 % dans la tranche d'âge 0-14 ans entre 1992 et 2012 au Royaume-Uni (d'après [14]).

Causes de l'évolution de la prévalence des AA

L'amélioration des outils diagnostiques des AA est à prendre en compte dans la cause de l'augmentation de la prévalence, mais plusieurs paramètres indépendants peuvent être étudiés.

1. Facteurs génétiques

Si l'inertie des changements en génétique des populations est incompatible avec la rapide évolution récente de la prévalence des AA, la prédisposition génétique personnelle à se sensibiliser aux protéines alimentaires doit être prise en compte, comme par exemple les mutations retrouvées des gènes de la filaggrine associées à l'allergie à l'arachide et à d'autres trophallergènes, indépendamment de la dermatite atopique [10, 17]. Le rôle de l'ethnie a également été rapporté [1, 8], avec une plus forte prévalence d'AA et d'anaphylaxies aux États-Unis chez les enfants d'origine afro-américaine (compte tenu des inégalités d'accès aux soins dans cette population).

Autre exemple du rôle de la génétique, il est établi que la présence d'antécédents atopiques chez les parents ou dans la fratrie augmente le risque allergique, de 20 jusqu'à 80 % si les deux

parents sont porteurs de la même allergie [18]. Enfin, le sexe masculin semble favoriser l'AA, alors que l'allergie sévère à l'arachide serait plus fréquente chez les filles [19].

Si les facteurs génétiques interviennent peu dans l'augmentation de la prévalence des AA, ils sont également non modifiables. En revanche, l'expression de ces gènes peut être régulée par le biais de phénomènes de méthylation ou d'acétylation des histones, sans altération de l'ADN. Ces modifications sont transmissibles et réversibles, sous l'influence de nombreux facteurs environnementaux. C'est tout le champ de l'épigénétique, qui peut contribuer à la modification de la prévalence de l'AA.

2. Facteurs environnementaux

Des modifications – entre autres épigénétiques – de plusieurs facteurs environnementaux peuvent intervenir pendant la grossesse, la période périnatale et chez le jeune enfant pour influencer sur l'apparition de sensibilisations et d'AA.

>>> Exposition aux agents microbiens de l'environnement

Il s'agit de la fameuse théorie hygiéniste, élaborée par Strachan [20], selon laquelle l'augmentation de la prévalence de l'al-

lergie résulterait de la décroissance des infections liée à un environnement plus "propre" dans les sociétés occidentales. Cette hypothèse a été confirmée par de nombreux travaux, montrant par exemple que les enfants nés et élevés dans des fermes rurales traditionnelles, au contact des agents microbiens, éventuellement nourris avec du lait non pasteurisé, étaient moins allergiques que leurs témoins [21]. D'autres travaux en Afrique du Sud ont montré que les enfants nés et vivant en zone urbaine avaient plus d'allergies alimentaires que ceux des zones rurales [22].

Les études de prévalence d'AA chez les populations ayant migré de zones rurales vers des zones urbaines vont également dans ce sens. L'étude HealthNuts, réalisée en Australie, montre que la prévalence de l'allergie à l'arachide est plus élevée chez les enfants dont les parents sont venus d'Asie du sud-est par rapport à ceux venus d'Europe (OR : 3,4 vs 0,8), alors que c'était l'inverse chez leurs parents [23]. Le changement de style de vie (diminution des contacts microbiens ruraux) et d'alimentation (diminution des apports alimentaires précoces d'arachide) est sans doute à mettre en cause dans l'explication de ces différences, ainsi que la plus forte prévalence de l'eczéma chez les enfants issus de parents asiatiques (30 %). Ce même type de différence a été retrouvé en Asie, même au sein de régions urbaines comme Singapour [24].

Les modifications de l'écologie bactérienne entraîneraient ainsi une dysbiose intestinale précoce chez le nouveau-né, à l'origine de perturbations de mise en place des phénomènes immunitaires de tolérance alimentaire [25, 26]. Les modifications précoces du microbiote intestinal du nouveau-né sont donc des facteurs de risque d'AA et contribuent à l'augmentation de la prévalence : accouchement par césarienne vs par voie basse, antibiothérapies multiples précoces [27], antiacides prescrits trop largement.

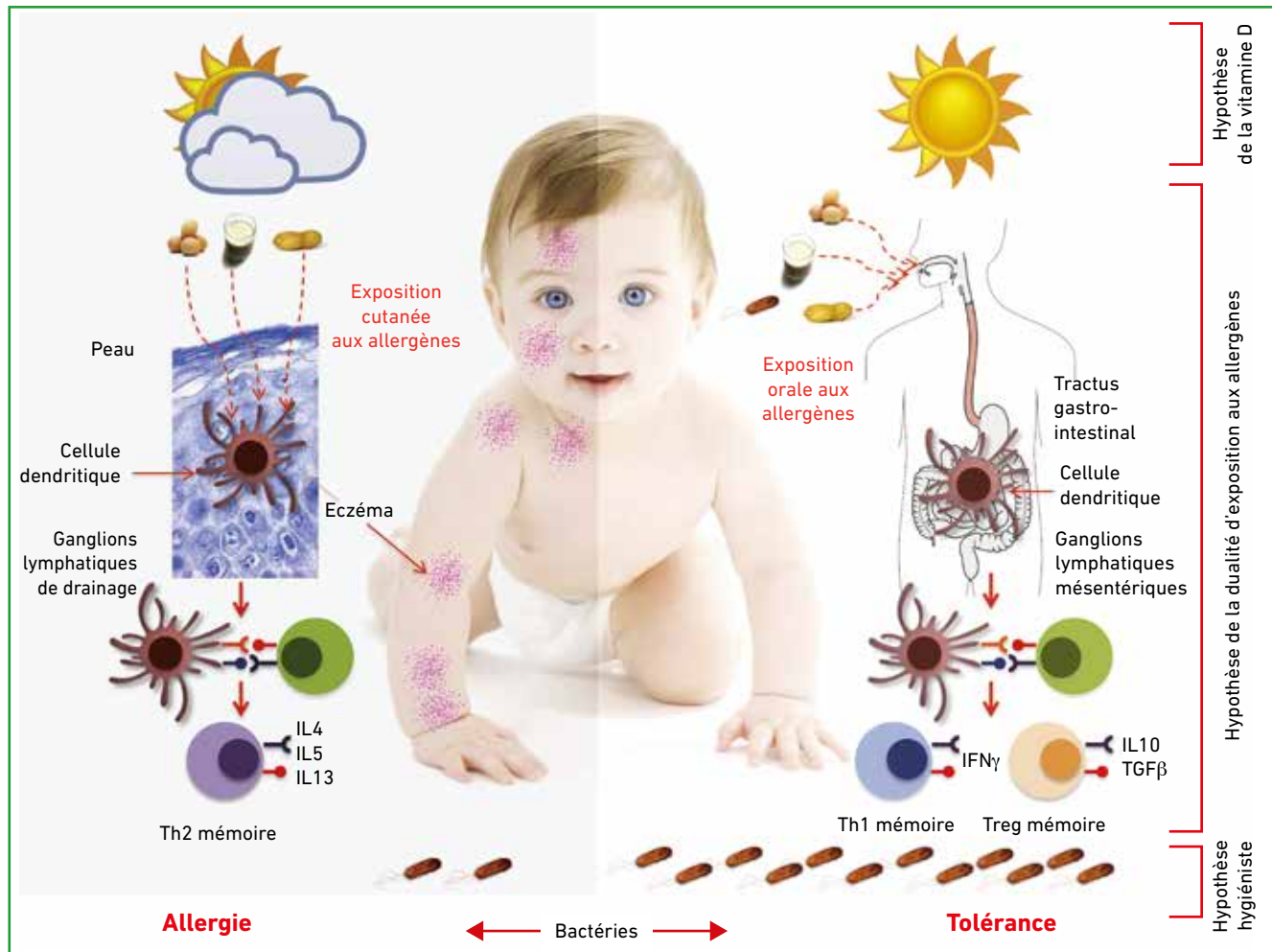


Fig. 4: Hypothèses de l'augmentation de la prévalence de l'allergie alimentaire (d'après [32]).

>>> Exposition aux allergènes alimentaires

Il existe plusieurs travaux contradictoires sur l'influence de l'alimentation de la mère pendant la grossesse et l'allaitement sur les AA de l'enfant mais, aujourd'hui, les régimes "hypoallergéniques" ne sont plus conseillés en l'absence d'efficacité démontrée [28].

Jusqu'au début des années 2000, à la suite des recommandations internationales, la diversification alimentaire chez l'enfant à risque d'allergie devait être lente, avec introduction tardive des aliments "allergisants" (œuf, arachide, poissons, fruits exotiques...) après l'âge

d'un an. Le doublement de la prévalence des AA chez le jeune enfant depuis cette date est à mettre en lien avec ces recommandations, qui ont disparues aujourd'hui [28, 29]. La mondialisation de l'alimentation et la consommation de néo-allergènes (résultant des transformations de l'industrie agro-alimentaire) joue sans doute également un rôle dans l'augmentation de la prévalence des AA.

>>> Exposition aux toxiques de l'environnement et aux médicaments

Si les liens sont très clairs entre tabagisme et risque d'asthme chez l'enfant, il a été également retrouvé des anomalies immunologiques dans le sang du cordon

du nouveau-né pouvant favoriser l'apparition d'allergies [30]. Des liens ont également été démontrés entre pollution atmosphérique et risque d'AA (modifications IL4, IL5 et Treg cordales, augmentation des sensibilisations alimentaires à 12 mois). Le rôle des prises de folates pendant la grossesse et du déficit en vitamine D chez la mère et l'enfant est discuté [31].

3. Importance du rôle de la barrière cutanée

L'altération de la barrière cutanée, en permettant l'absorption des protéines alimentaires de l'environnement (par exemple les protéines d'arachide

Le dossier – Allergies alimentaires

consommées par la famille), conduirait plus facilement à une sensibilisation et à une allergie à ces protéines que la voie digestive. C'est l'hypothèse de la dualité d'exposition aux allergènes, développée par Lack en 2008 [32]. La dermatite atopique du nourrisson, surtout précoce [33] et sévère [27], est ainsi considérée aujourd'hui comme le principal facteur de risque d'AA du jeune enfant.

La **figure 4** illustre les deux hypothèses actuelles (hypothèse hygiéniste et hypothèse de la dualité d'exposition aux allergènes). L'hypothèse du déficit en vitamine D ne semble pas se confirmer.

Conclusion

La prévalence des allergies alimentaires du jeune enfant, en particulier les formes multiples et sévères, a plus que doublé depuis la fin des années 1990 au point que certains ont parlé de deuxième vague épidémique d'allergie, après celle des allergies respiratoires dans les décennies précédentes [34]. Les causes sont multiples, génétiques, épigénétiques, environnementales, alimentaires et liées au statut atopique personnel du nourrisson (en particulier en cas de dermatite atopique).

Les possibilités d'action préventive apparaissent ainsi très vastes, mais les actions sur le mode d'alimentation précoce et la diversification du nourrisson ainsi que sur les soins apportés à la barrière cutanée sont dès aujourd'hui des objectifs réalistes pour la pratique pédiatrique [35].

BIBLIOGRAPHIE

- GUPTA RS, WARREN CM, SMITH BM *et al.* The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*, 2018;142:e20181235.
- TAMAZOULT S, ADEL-PATIENT K, DESCHIDRE A *et al.* Prévalence des allergies alimentaires en France : données de la cohorte ELFE. *Rev Fr Allergol*, 2021;61:233.
- LE TTK, NGUYEN DH, VU ATL *et al.* A cross-sectional, population-based study on the prevalence of food allergies among children in two different socio-economic regions of Vietnam. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:348-355.
- NWARU BI, HICKSTEIN L, PANESAR SS *et al.*; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2014;69:992-1007.
- OSBORNE NJ, KOPLIN JJ, MARTIN PE *et al.*; HealthNuts Investigators. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:668-676.
- PETERS RL, KOPLIN JJ, GURRIN LC *et al.*; HealthNuts Study. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:145-153.
- SASAKI M, KOPLIN JJ, DHARMAGE SC *et al.* Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The SchoolNuts study. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;141:391-398.e4.
- WARREN CM, JIANG J, GUPTA RS. Epidemiology and burden of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020; 20:6.
- KEET CA, SAVAGE JH, SEOPAL S *et al.* Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014;112:222-229.e3.
- SICHERER SH, SAMPSON HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:291-307.
- LIEW WK, WILLIAMSON E, TANG MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;123:434-442.
- CHAABAN MR, WARREN Z, BAILLARGEON JG *et al.* Epidemiology and trends of anaphylaxis in the United States, 2004-2016. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019;9:607-614.
- KIM SL, SURESH R, MAYAMPURATH A *et al.* Increase in epinephrine administration for food-induced anaphylaxis in pediatric emergency departments from 2007 to 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;10:200-205.e1.
- TURNER PJ, GOWLAND MH, SHARMA V *et al.* Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:956-963.
- POUESSEL G, JEAN-BART C, DESCHIDRE A *et al.*; Allergy Vigilance Network. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: A retrospective analysis. *Clin Exp Allergy*, 2020;50:74-81.
- LABROSSE R, GRAHAM F, CAUBET JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update. *Nutrients*, 2020;12:2086.
- LINNEBERG A, FENGER RV, HUSEMOEN LL *et al.* Association between loss-of-function mutations in the filaggrin gene and self-reported food allergy and alcohol sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013;161:234-242.
- SICHERER SH, BURKS AW. Maternal and infant diets for prevention of allergic diseases: understanding menu changes in 2008. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122:29-33.
- JUST J, ELEGBEDE CF, DESCHIDRE A *et al.* Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy*, 2016;46:1596-1604.
- STRACHAN DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 1989;299:1259-1260.
- THOMSEN SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*, 2015;2.
- BOTHA M, BASERA W, FACEY-THOMAS HE *et al.* Rural and urban food allergy prevalence from the South African Food Allergy (SAFFA) study. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:662-668.
- KOPLIN JJ, PETERS RL, PONSONBY AL *et al.*; HealthNuts Study Group. Increased risk of peanut allergy in infants of Asian-born parents compared to those of Australian-born parents. *Allergy*, 2014;69:1639-1647.
- SHEK LP, CABRERA-MORALES EA, SOH SE *et al.* A population-based questionnaire survey on the prevalence of peanut, tree nut, and shellfish allergy in 2 Asian populations. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:324-331.
- MARRS T, JO JH, PERKIN MR *et al.* Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:613-621.
- RACHID R, STEPHEN-VICTOR E, CHATILA TA. The microbial origins of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147: 808-813.

27. GRIMSHAW KEC, ROBERTS G, SELBY A *et al.* Risk factors for hen's egg allergy in Europe: EuroPrevall Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1341-1348.
28. HALKEN S, MURARO A, DE SILVA D *et al.* EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:843-858.
29. PETERS RL, KRAWIEC M, KOPLIN JJ *et al.* Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:647-657.
30. PATELAROU E, CHOCHLIDAKI M, VIVILAKI V *et al.* Is there a link between wheezing in early childhood and adverse birth outcomes? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*, 2009;6:2752-2761.
31. VENTER C, BROWN KR, MASLIN K *et al.* Maternal dietary intake in pregnancy and lactation and allergic disease outcomes in offspring. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;28:135-143.
32. LACK G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:1331-1336.
33. MARTIN PE, ECKERT JK, KOPLIN JJ *et al.*; HealthNuts Study Investigators. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*, 2015;45:255-264.
34. PRESCOTT S, ALLEN KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011;22:155-160.
35. SAMPSON HA. Food allergy: Past, present and future. *Allergol Int*, 2016;65:363-369.
- PAYOT F. Développement de l'allergie: peut-on agir? *Réalités Pédiatriques*, 2020;244:18-22.
- PAYOT F. Prévention primaire de l'allergie IgE-médiée aux protéines du lait de vache. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:566-570.
- SABOURAUD-LECLERC D, BRADATAN E, MORALY T *et al.* Primary prevention of food allergy in 2021: update and proposals of French-speaking pediatric allergists. *Arch Pediatr*, 2022;29:81-89.

L'auteur remercie les pédiatres allergologues francophones appartenant au groupe de travail "Allergie alimentaire" de la Société Française d'Allergologie qui ont, par leurs travaux (ref. ci-dessus Sabouraud-Leclerc D et al.), facilité l'écriture de cet article.

POUR ALLER PLUS LOIN

- BIDAT E, BENOIST G. Prévention des allergies alimentaires: la diversification en 2019. *Rev Fr Allergol*, 2019;59:341-345.

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