

Le dossier – Allergies alimentaires

Prévention de l'allergie alimentaire au moment de la diversification : comment faire en pratique ?

RÉSUMÉ : Les preuves sont aujourd'hui nombreuses pour recommander une diversification alimentaire dès l'âge de 4 à 6 mois, avec une introduction précoce des aliments à fort potentiel allergénique (notamment œuf, arachide) chez tous les nourrissons dans l'objectif de diminuer le risque de survenue d'allergie alimentaire. En l'absence de dermatite atopique sévère, aucun bilan allergologique n'est nécessaire au préalable.



A. LEMOINE

Service de Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, Sorbonne Université, PARIS.

Les allergies alimentaires ont augmenté durant ces dernières années, du fait de facteurs de risque multiples plus ou moins bien identifiés (terrain génétique, mode de vie, sensibilisation cutanée, théorie hygiéniste...) [1]. La prévalence des allergies alimentaires varie de 1,9 à 5,6 % chez l'enfant d'âge scolaire en Europe [2]. Le lait et l'œuf sont les principaux allergènes responsables [2]. Mais l'augmentation des allergies et des anaphylaxies à l'arachide et aux fruits à coque est également préoccupante [3].

Les modalités de la diversification alimentaire des nourrissons ont beaucoup évolué dans l'histoire, en passant par des extrêmes d'introduction d'aliments autres que le lait de quelques jours de vie à au-delà de 1 an [4]. L'ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) [5] et l'EFSA (*European Food Safety Authority*) [6] recommandent maintenant de débuter la diversification alimentaire entre l'âge de 4 et 6 mois.

De nombreux essais cliniques ont démontré ces dernières années le rôle bénéfique de l'introduction précoce

des allergènes alimentaires dans la prévention des allergies alimentaires [7, 8]. Le but de cette mise au point est de reprendre les dernières recommandations et de voir comment transposer les protocoles des études cliniques pédiatriques à la pratique, en vie réelle, chez des enfants à terrain atopique ou non.

Études princeps en faveur de l'introduction précoce des allergènes majeurs

Dans ce contexte mondial d'augmentation des allergies et en particulier de l'allergie à l'arachide, ont été développés les concepts d'induction de tolérance orale chez les enfants allergiques, de prévention primaire des allergies alimentaires chez les sujets non sensibilisés et de prévention secondaire chez les sujets sensibilisés.

>>> Les études **LEAP study** et **LEAP-on** (*Learning Early about Peanut Allergy*) avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une prévention de l'allergie à l'arachide chez des nourrissons avec un eczéma sévère et/ou une allergie à l'œuf [9, 10]. Entre 2006 et 2009, plus de

Le dossier – Allergies alimentaires

600 nourrissons de 4 à 11 mois ont été randomisés pour consommer ou éviter l'arachide jusqu'à 5 ans. La consommation d'arachide correspondait à un minimum de 6 g de protéines d'arachide par semaine (équivalent de 50 g de gâteau apéritif ou 24 g de beurre de cacahuète).

En intention de traiter (analyse des patients selon leur groupe de randomisation, sans tenir compte de leur observance réelle au protocole), la prévalence de l'allergie était significativement plus faible dans le groupe ayant consommé l'arachide par rapport au groupe en éviction (3,2 *versus* 17,2 % ; $p < 0,001$). Cette diminution du risque d'allergie était retrouvée pour les nourrissons à haut risque ayant un *prick test* positif initial pour l'arachide (prévalence de l'allergie à 5 ans : 10,6 *versus* 35,3 %), mais aussi

chez les nourrissons non sensibilisés à l'arachide (**fig. 1**). En per-protocole (analyse ne tenant compte que des patients ayant effectivement suivi le protocole), la prévalence de l'allergie dans le groupe ayant consommé l'arachide était de 0,3 *versus* 17,3 % dans le groupe en éviction ($p < 0,001$; $n = 589$). L'introduction précoce et la consommation régulière de l'arachide permet donc de considérablement diminuer le risque d'allergie à la cacahuète [9].

Pour savoir si l'effet préventif perdurait par la suite, il a été demandé aux enfants d'arrêter de consommer de l'arachide entre l'âge de 5 et 6 ans. Il n'y a pas eu d'augmentation significative de la prévalence de l'allergie à l'arachide, avec seulement 3 nouveaux cas d'allergie dans chaque groupe (**fig. 1**).

>>> L'étude EAT (*Enquiring About Tolerance*) avait pour objectif principal de démontrer que l'introduction d'aliments multiples dès 3 mois de vie chez des nourrissons en allaitement maternel exclusif permettait de diminuer la prévalence des allergies alimentaires [11-13]. Entre 2009 et 2012, environ 1 300 nouveau-nés ont été inclus au Royaume-Uni, puis randomisés pour débiter la diversification alimentaire à 3 mois ou pour poursuivre l'allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois. La diversification précoce consistait à introduire de manière séquentielle entre la semaine 1 et la semaine 5 du protocole l'équivalent de 4 g de protéines de lait de vache, d'œuf, d'arachide, de sésame, de poisson et de blé par semaine (environ 50 g de yaourt, 1 œuf dur, 3 cuillères à café bombées de beurre de cacahuète,

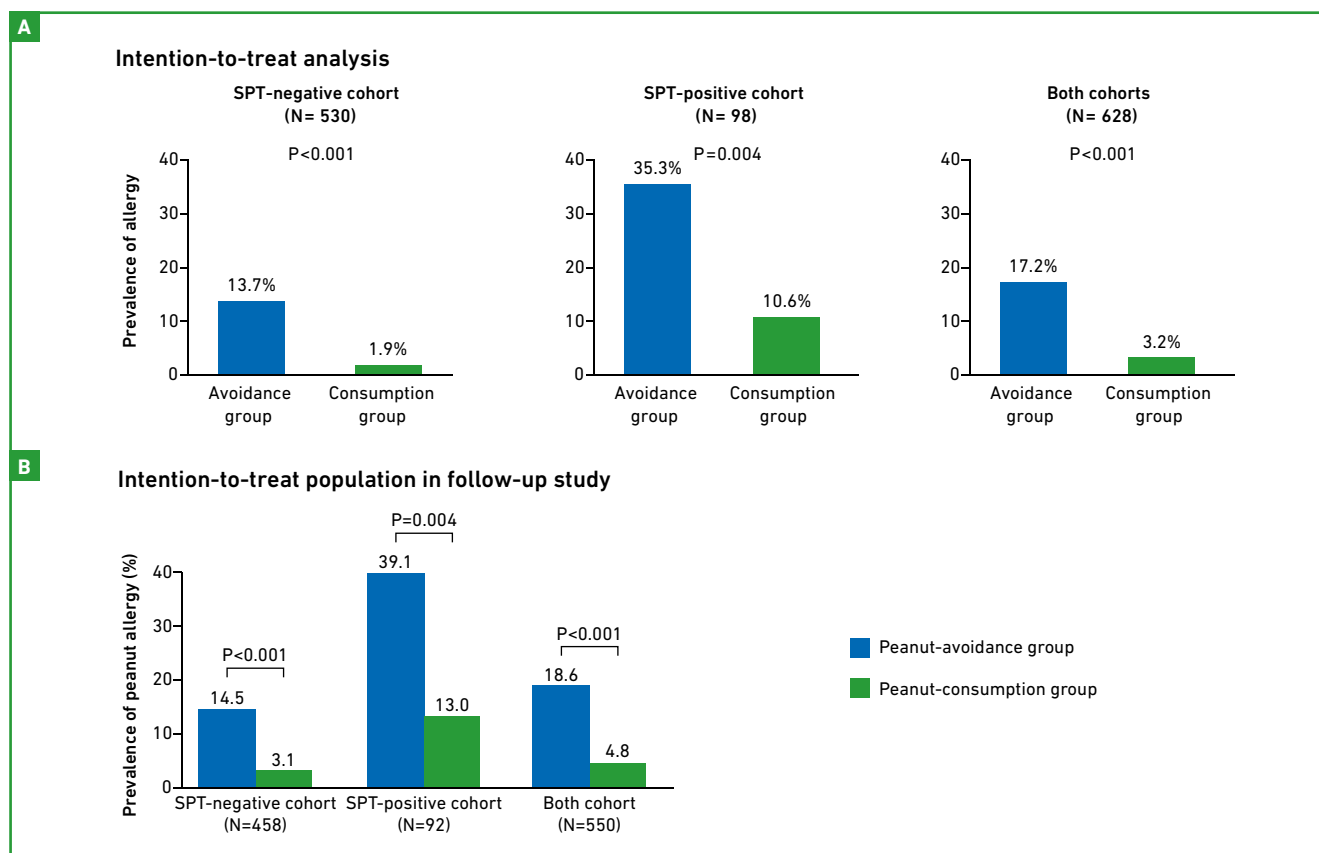


Fig. 1 : Résultats principaux des études LEAP et LEAP-on sur la prévention de l'allergie à l'arachide. Analyse en intention de traiter, en fonction du *prick test* (SPT) initial ou dans la cohorte globale. **A :** étude LEAP, prévalence de l'allergie à l'arachide à l'âge de 5 ans [9]. **B :** étude LEAP-on, prévalence de l'allergie à l'arachide à l'âge de 6 ans [10]. *Peanut-avoidance group* : groupe en éviction de l'arachide ; *Peanut-consumption group* : groupe consommant de l'arachide.

3 cuillères à café de pâte de sésame, 25 g de poisson blanc, 2 biscuits à base de blé). Le protocole a été bien respecté pour 92,1 % des nourrissons diversifiés après 6 mois, mais seulement chez 42,2 % des nourrissons diversifiés dès 3 mois [11].

En analyse per-protocole, la diversification précoce permettait de diminuer le risque d'allergie alimentaire à 3 ans pour au moins un aliment parmi les 6 (2,4 % dans le bras diversification précoce *versus* 7,3 % dans le bras standard ; $p = 0,01$), et surtout pour l'arachide (0 *versus* 2,5 % ; $p = 0,003$) et l'œuf (1,4 *versus* 5,5 % ; $p = 0,009$) [12] (**fig. 2**). Parmi les nourrissons ayant initialement une sensibilisation à au moins un aliment (IgE spécifique $\geq 0,1$ kU/L), les auteurs notaient une diminution des allergies alimentaires en intention de traiter (19,2 *versus* 34,2 % ; $p = 0,03$) [13]. Dans la sous-population de nourrissons avec un eczéma modéré à l'inclusion (SCORAD entre 16 et 40), la diversification précoce permettait de réduire le risque d'allergie alimentaire (22,6 *versus* 46,7 % ; $p = 0,048$) [13]. Les nourrissons atopiques (avec IgE $\geq 0,1$ kU/L et/ou eczéma modéré) avaient également une diminution significative du risque d'allergie à l'œuf [13] (**fig. 3**).

>>> **L'étude PETIT** (*Prevention of Egg allergy with Tiny amount InTake*) a recruté près de 150 nourrissons avec une dermatite atopique entre 2012 et 2015 dans un essai randomisé contrôlé contre placebo [14]. L'objectif était de prévenir la survenue d'une allergie à l'œuf dans un contexte à risque d'eczéma. Les nourrissons dans le groupe "œuf" recevaient 50 mg de poudre de blanc d'œuf cuit par jour de 6 à 9 mois, puis 250 mg par jour après 9 mois. Comme dans les études précédentes, à 1 an, la prévalence de l'allergie à l'œuf était moindre dans le groupe "œuf" (8 *versus* 38 % dans le groupe placebo ; $p = 0,0001$) et dans le sous-groupe d'enfants sensibilisés à l'œuf (IgE spécifiques blanc d'œuf $> 0,35$ kUA/L ; différence de risque : 34,4 % ; $p = 0,001$) [14] (**fig. 4**).

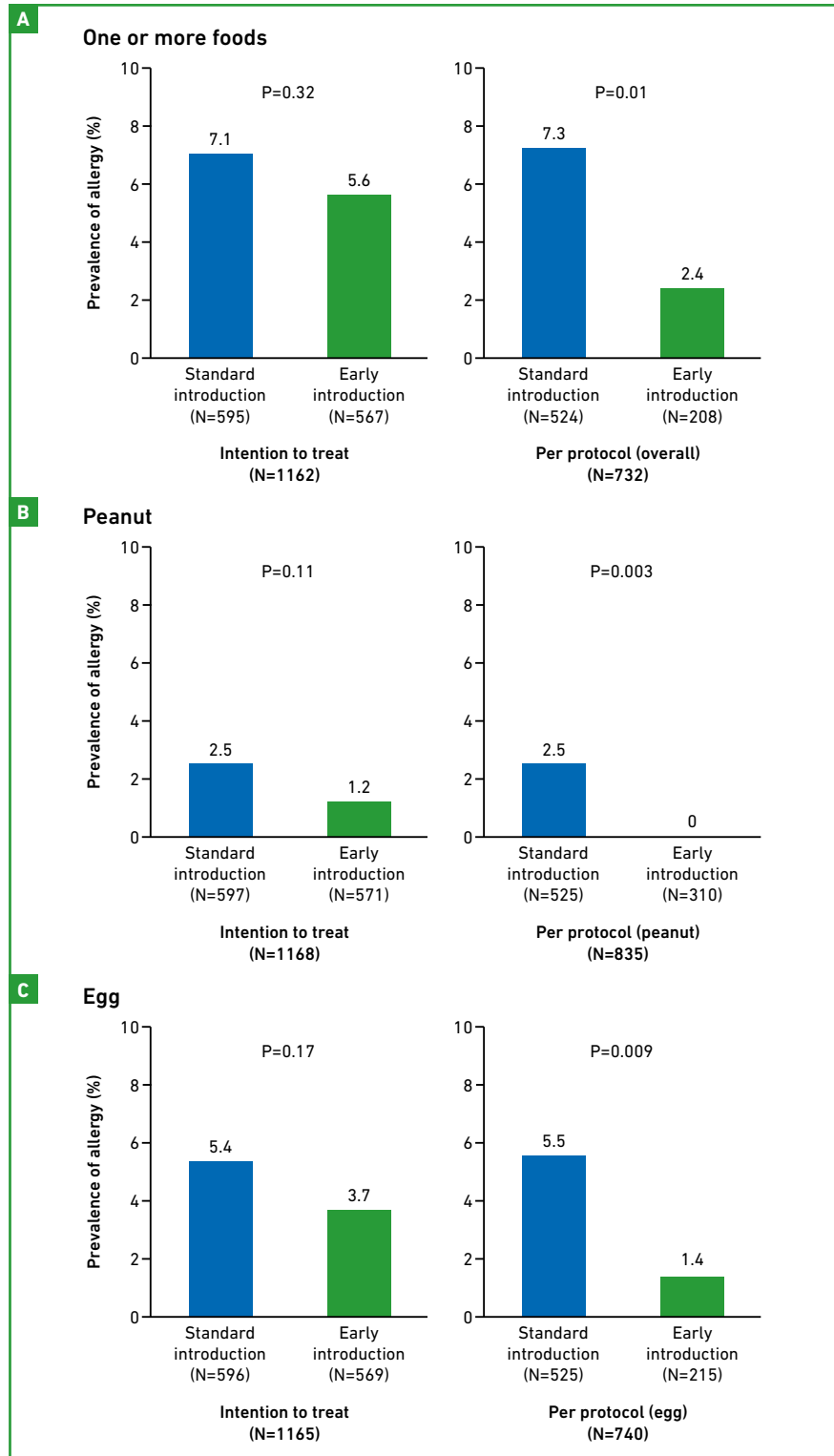


Fig. 2: Résultats principaux de l'étude EAT sur la prévention des allergies alimentaires [12]. **A:** prévalence de l'allergie à au moins 1 aliment. **B:** prévalence de l'allergie à l'arachide. **C:** prévalence de l'allergie à l'œuf. *Standard introduction*: diversification alimentaire après 6 mois ; *Early introduction*: diversification à 3 mois.

Le dossier – Allergies alimentaires

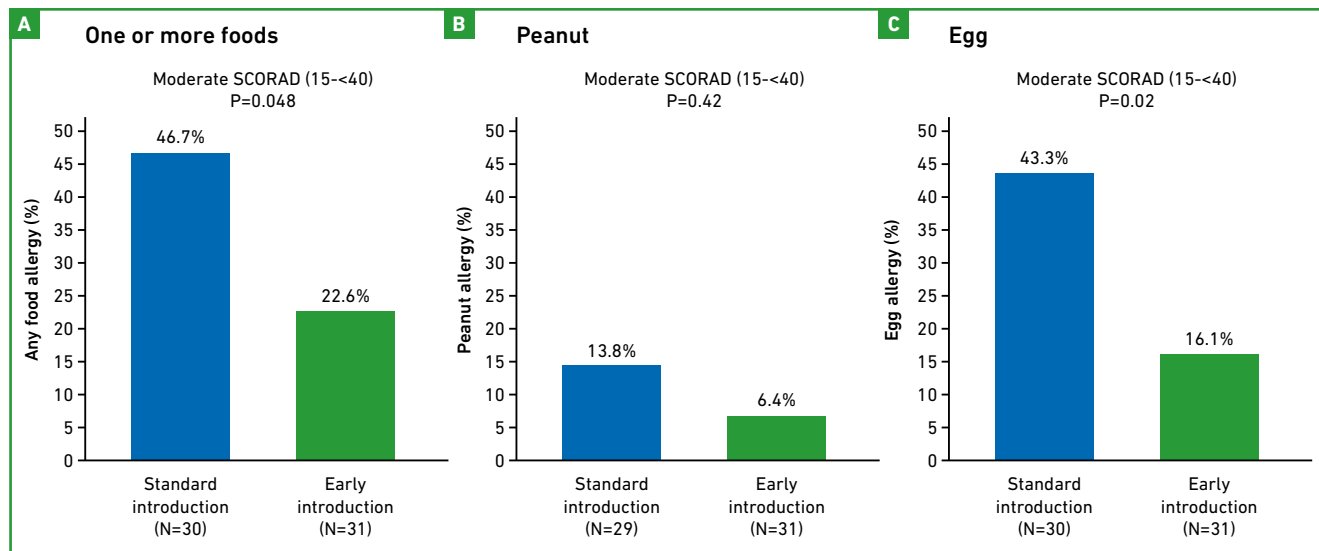


Fig. 3 : Résultats principaux de l'étude EAT sur la prévention des allergies alimentaires parmi les nourrissons avec une dermatite atopique modérée [13]. **A :** prévalence de l'allergie à au moins 1 aliment. **B :** prévalence de l'allergie à l'arachide. **C :** prévalence de l'allergie à l'œuf. *Standard introduction* : diversification alimentaire après 6 mois ; *Early introduction* : diversification à 3 mois.

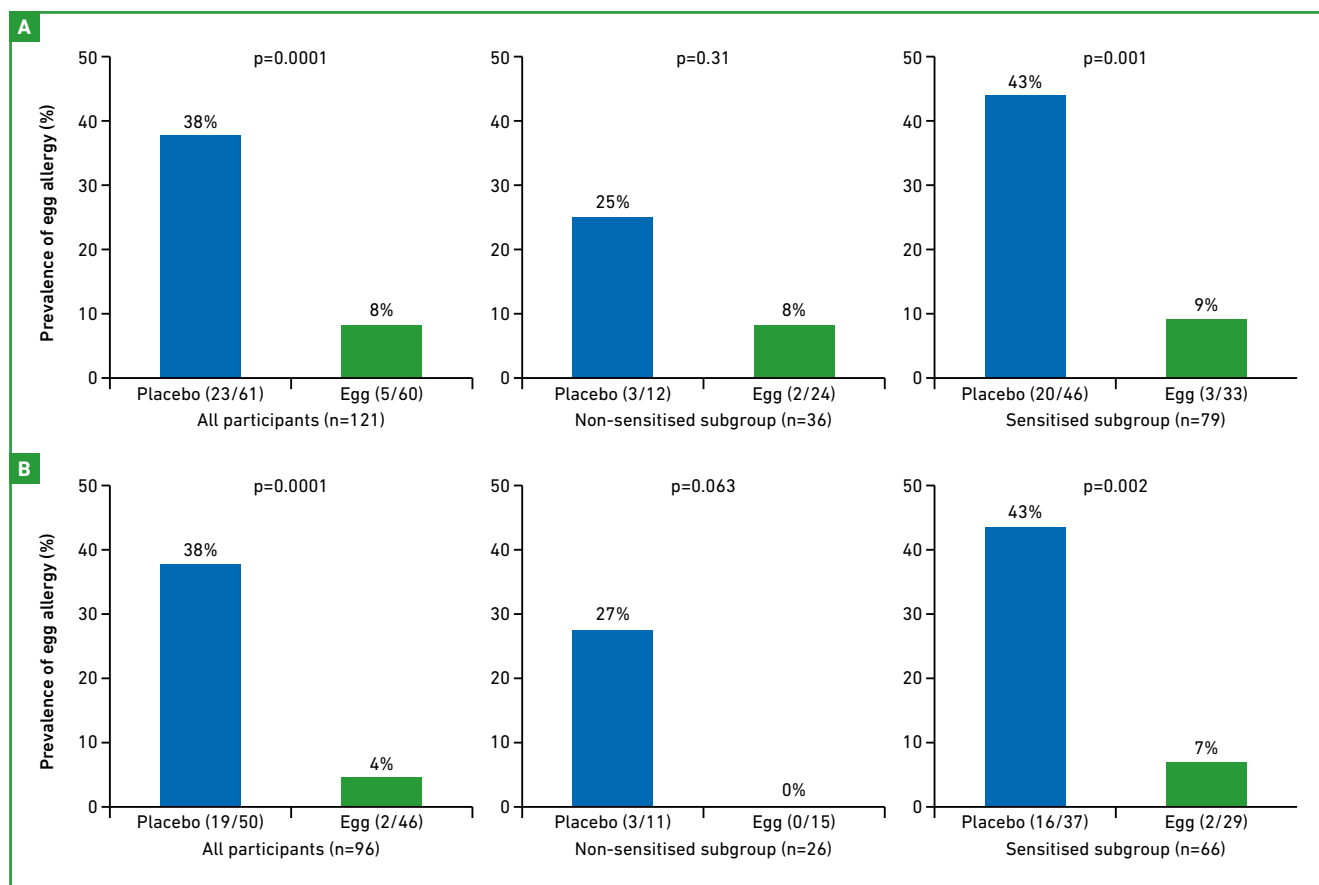


Fig. 4 : Résultats principaux de l'étude PETIT sur la prévention de l'allergie à l'œuf chez des nourrissons avec une dermatite atopique [14]. **A :** analyse en intention de traiter. **B :** analyse en per-protocole. *Non-sensitised subgroup* : IgE blanc d'œuf négative à l'inclusion ; *Sensitised subgroup* : IgE blanc d'œuf > 0,35 kUA/L.

Alors que les bénéfices de l'introduction précoce des allergènes sont clairement démontrés dans la prévention des allergies alimentaires et en particulier pour l'arachide et l'œuf, dans un contexte de terrain à risque ou non, l'introduction tardive au-delà de 1 an est quant à elle associée à une augmentation du risque d'allergie [15].

■ En pratique

>>> L'œuf doit être introduit sous forme bien cuite initialement. L'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) et l'EFSA recommandent d'introduire un demi-œuf (blanc et jaune) bien cuit 2 fois par semaine entre 4 et 6 mois [6, 7], soit l'équivalent de 2-3 g de protéines de blanc d'œuf par semaine (20 g d'œuf = 4 petites cuillères à café). Dès que l'enfant est diversifié, on peut mixer finement ce demi-œuf dur dans les purées. On peut également proposer des biscuits (de type boudoir) mais la quantité d'œuf est beaucoup plus faible (environ 0,2 g de protéines d'œuf par boudoir). Quand l'enfant grandit, les œufs peuvent être donnés sous forme moins cuite à condition qu'ils soient frais (crème aux œufs, gaufre moelleuse...).

>>> Pour atteindre les 2 g de protéines d'arachide par semaine, on peut donner 1 cuillère à café bombée de beurre de cacahuète (= 10 g) par semaine [7] ou 1 cuillère à café normale (= 5 g) 2 fois par semaine ou 1 petite cuillère à café (= 2 g) 4 fois par semaine [1]. On peut mélanger le beurre de cacahuète dans de la compote, un yaourt nature ou dans le biberon tiédi par exemple. La Société Française d'Allergologie (SFA) et le réseau de diététiciens d'Allergodiet recommandent de débuter la première fois par une petite cuillère à café [1].

L'introduction précoce de l'arachide est d'autant plus importante dans les populations à risque (terrain atopique, pays où la prévalence de l'allergie à l'arachide

est élevée) [7]. L'EAACI recommande de débuter l'introduction tant que le nourrisson est encore allaité si possible et de ne pas commencer la diversification par l'arachide [7].

>>> Il n'y a pas de recommandations actuellement sur l'âge d'introduction des **fruits à coque**. Cependant, si l'on transpose les conclusions des études princeps sur la prévention des allergies par introduction précoce des allergènes majeurs, nous pouvons supposer qu'un bénéfice similaire serait attendu pour les fruits à coque. La SFA et Allergodiet recommandent d'utiliser des purées avec mélange d'arachide et de fruits à coque (ex : purée La Vie Claire noisettes, cajou, cacahuètes : 1 cuillère à café rase 5 fois par semaine = 2 g de protéines par semaine de noisette, noix de cajou et arachide) [1].

>>> Par rapport au **lait de vache**, si l'allaitement maternel n'est pas possible en exclusif ou en mixte, une formule infantile classique pourra servir de substitut. Il n'existe pas d'argument solide pour recommander d'utiliser systématiquement un hydrolysat poussé ou partiel pour prévenir les allergies, quels que soient les antécédents [16]. En cas d'allaitement maternel exclusif, des études ont montré qu'une introduction temporaire de compléments de lait dans les premiers jours de vie augmente le risque d'allergie [7, 16, 17]. De même, une première exposition au lait de vache entre 4 et 6 mois augmente le risque d'allergie IgE-médiée d'après les données de suivi d'une cohorte de naissance [7, 16].

En cas d'allaitement maternel exclusif souhaité et si des compléments sont nécessaires dans la première semaine de vie, il est préconisé d'utiliser un hydrolysat poussé de protéines de lait ou un hydrolysat partiel de riz [1, 7]. Par la suite, se discute avec les parents le fait d'introduire régulièrement de petites quantités de protéines du lait de vache avant 4 mois pour limiter le risque de survenue d'une allergie au lait de vache au sevrage ou à la diversification [1], tout

en conservant un allaitement maternel majoritaire si les parents le souhaitent.

>>> Concernant le **blé** et le **gluten**, il est conseillé de les introduire entre 4 et 12 mois. Les recommandations de l'ESPGHAN sont très floues puisque les experts conseillent de limiter la quantité de gluten pendant les premières semaines d'introduction et pendant l'enfance à cause du risque de maladie cœliaque, sans préciser la quantité optimale de gluten et de blé à consommer. Cette recommandation s'applique à tous les enfants, car le risque génétique de prédisposition n'est pas connu à l'avance [5].

Cependant, d'après les objectifs secondaires de l'étude EAT, les nourrissons chez qui le blé avait été introduit à 4 mois avaient moins de maladie cœliaque à 3 ans que ceux chez qui on avait introduit le blé à 6 mois (0/488 dans le bras introduction précoce *versus* 7/516 soit 1,4 % dans le bras introduction standard ; $p = 0,02$), sans différence significative sur le risque de survenue d'une allergie au blé [18]. Alors qu'une méta-analyse de 2016 [19] et l'ESPGHAN en 2017 [18] concluaient que l'âge d'introduction du gluten n'avait pas d'incidence sur le risque de maladie cœliaque, les auteurs de l'étude EAT justifient leurs résultats en mettant en avant la quantité de gluten consommée par les nourrissons qui est bien plus importante dans leur étude [18], à savoir 1,3 g/semaine entre 4 et 5 mois (équivalent de 3 cuillères à soupe de céréales infantiles par semaine), 4,0 g/semaine à 6 mois (équivalent de 9 cuillères à soupe de céréales infantiles par semaine), puis augmentation progressive jusqu'à 8-10 g/semaine à 9 mois de vie.

Puisqu'il s'agissait d'un objectif secondaire, aucune conclusion fiable ne peut être retenue. Cependant, l'introduction précoce du blé entre 4 et 6 mois semble souhaitable pour prévenir, non pas la maladie cœliaque, mais l'allergie au blé dont l'incidence augmente.

Le dossier – Allergies alimentaires

>>> L'introduction précoce du poisson est associée à une diminution de la sensibilisation allergénique avec un niveau de preuves jugé de faible à très faible [19]. Il n'est pas justifié de retarder l'introduction du poisson au-delà de 4 mois, comme pour les autres aliments [6].

Une fois que les allergènes sont introduits, il est important de continuer à les proposer régulièrement au nourrisson, au minimum 1 à 2 fois par semaine comme dans les études LEAP et EAT [1].

Quels sont les autres piliers d'intervention pour la prévention des allergies alimentaires ?

Un autre moyen de prévention des allergies alimentaires est le maintien d'une barrière cutanée intacte. En effet, la voie cutanée est une voie de sensibilisation allergénique [20] et un eczéma précoce est associé à la survenue d'allergie alimentaire dans l'enfance. Le traitement efficace de la dermatite atopique permettrait donc de limiter la survenue d'allergie alimentaire, mais les preuves sont limitées. Il est en revanche fortement déconseillé d'utiliser des émoullients à base de protéines alimentaires [1].

À qui faire passer une enquête allergologique et/ou des examens complémentaires au préalable ?

Un bilan allergologique (IgE et/ou *prick tests*) est préconisé par les allergologues francophones en cas de dermatite atopique sévère et/ou en cas d'allergie alimentaire déjà connue avant l'introduction des allergènes principaux (œuf, arachide, fruits à coque) [1]. En cas de positivité des tests, l'allergologue pourra envisager une introduction en milieu hospitalier pour distinguer une simple sensibilisation d'une vraie allergie. Dans les autres cas, le bilan allergologique n'est pas recommandé.

Conclusion

Afin de prévenir la survenue des allergies alimentaires pendant l'enfance, quels que soient les antécédents du nourrisson, il est recommandé d'introduire les aliments à fort potentiel allergénique comme les œufs et l'arachide dès l'âge de 4 mois, mais également les autres fruits à coque, les poissons et le blé, avec des textures adaptées à l'âge de l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. LYONS SA, CLAUSEN M, KNULST AC *et al.* Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:2736-2746.e9.
3. MURARO A, SUBLETT JW, HASELKORN T *et al.* Incidence of anaphylaxis and accidental peanut exposure: A systematic review. *Clin Transl Allergy*, 2021;11:e12064.
4. TURCK D. Historique de la diversification alimentaire. *Arch Pediatr*, 2010;17:S191-S194.
5. FEWTELL M, BRONSKY J, CAMPOY C *et al.* Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:119-132.
6. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinion on the appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA J*, 2019;17:5780, 241p.
7. 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.
8. DE SILVA D, HALKEN S, SINGH C *et al.* Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Clin Immunol Food Allergy*, 2020;31:813-826.
9. DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015;372:803-813.
10. DU TOIT G, SAYRE PH, ROBERTS G *et al.* Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med*, 2016;374:1435-1443.
11. PERKIN MR, LOGAN K, MARRS T *et al.* Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1477-1486.e8.
12. PERKIN MR, LOGAN K, TSENG A *et al.* Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.
13. PERKIN MR, LOGAN K, BAHNSON HT *et al.* Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:1606-1614.e2.
14. NATSUME O, KABASHIMA S, NAKAZATO 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.
15. SIMONS E, BALSHAW R, LEFEBVRE DL *et al.* Timing of introduction, sensitization, and allergy to highly allergenic foods at age 3 years in a general-population Canadian cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:166-175.e10.
16. FERRARO V, ZANCONATO S, CARRARO S. Timing of food introduction and the risk of food allergy. *Nutrients*, 2019;11:1-13.
17. GARCETTE K, HOSPITAL V, CLERSON P *et al.* Complementary bottles during the first month and risk of cow's milk allergy in breastfed infants. *Acta Paediatr*, 2021 [online ahead of print].
18. LOGAN K, PERKIN MR, MARRS T *et al.* Early gluten introduction and celiac disease in the EAT study: a prespecified analysis of the EAT randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2020;174:1041-1047.
19. IERODIAKONOU D, GARCIA-LARSEN V, LOGAN A *et al.* Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016;316:1181-1192.
20. DU TOIT G, FOONG R, LACK G. The role of dietary interventions in the prevention of IgE-mediated food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;28:222-229.

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