

■ Revues générales

La peau et l'allergie à l'arachide : implications de l'étude LEAP

RÉSUMÉ : La dermatite atopique est une maladie inflammatoire de la peau qui évolue sur un mode chronique, le plus souvent associée à d'autres phénotypes de l'atopie tels que l'asthme, la rhinite allergique et l'allergie alimentaire (AA). L'étude LEAP (*Learning About Peanut Allergy*) a montré une réduction significative du risque de développer une AA à l'arachide chez les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf ayant bénéficié de l'introduction précoce de protéines d'arachide entre les âges de 4 et 11 mois.

Cet article évalue les conséquences de l'étude LEAP, y compris sa faisabilité chez les enfants nourris au sein, les avantages de l'introduction précoce de divers aliments "allergisants" usuels entre 4 et 6 mois et les effets éventuels d'une restauration de la fonction barrière de la peau par l'application d'émollients, associés ou non à l'introduction précoce des aliments.



G. DUTAU
Allergologue-pneumologue-pédiatre,
TOULOUSE.

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire de la peau qui évolue sur un mode chronique. Elle est généralement associée à d'autres phénotypes de l'atopie tels que l'asthme, la rhinite allergique (RA), ainsi que l'allergie alimentaire (AA). Comme celle des autres manifestations de l'atopie, la prévalence de la DA est en augmentation depuis plus d'une cinquantaine d'années. À titre d'exemple, l'incidence cumulée (jusqu'à l'âge de 7 ans) de la DA était de 12 % chez les jumeaux nés entre 1975 et 1979, contre 3 % chez ceux nés de 1960 à 1964 [1]. En 1992, une enquête transversale par questionnaire a confirmé ces chiffres dans le nord de l'Europe, la fréquence de la DA étant de 15,6 % chez 3 000 enfants âgés de 7 ans originaires du Danemark, d'Allemagne et de Suède¹ [2].

La fréquence des AA a également "explosé" au cours des 30 dernières

années, tout particulièrement celle de l'AA à l'arachide (cacahuète) dont la fréquence est très élevée aux États-Unis, dans les pays anglo-saxons, ainsi qu'en Europe, spécialement au Royaume-Uni et en France. Ainsi, l'AA à l'arachide affecte jusqu'à 4 % des enfants au Canada, aux États-Unis, en Australie, au Royaume-Uni et en France [3].

Naguère, certaines statistiques ont largement mentionné la DA comme symptôme d'AA, en particulier d'AA à l'arachide [4]. Si la DA est une manifestation de l'atopie comme les AA IgE-dépendantes, de nombreux dermatologues ont considéré que l'AA, le plus souvent associée à la DA, n'était pas un symptôme direct de DA, sauf cas particuliers. Globalement, la conférence de consensus de 2004 a entériné le fait que la DA était une affection autonome et que son traitement, presque exclusivement symptomatique, était basé avant tout sur les soins d'hygiène, les corticoïdes topiques (et dans certains cas les inhibiteurs de la calcineurine), ainsi que les émollients, les objectifs étant de traiter

¹ La prévalence peut aller jusqu'à 30 % dans certaines études pédiatriques; elle est de 2 à 10 % chez les adultes.

■ Revues générales

les poussées de l'affection et d'en prévenir les récurrences par une prise en charge au long cours [5].

Les dermatologues, considérant que le diagnostic de la DA est avant tout clinique, préconisaient *“qu'il n'était pas nécessaire de faire des examens complémentaires pour prendre en charge un patient porteur de DA”* (accord professionnel). En revanche, *“le rôle possible d'allergènes comme facteurs pérennisant certaines DA de l'enfant pouvait conduire, dans certains cas, à des explorations allergologiques”* (accord professionnel), en particulier à la recherche d'une AA [5].

■ Dermatite atopique et histoire naturelle de l'allergie

La DA débute le plus souvent au cours des premiers mois de la vie, pendant ce qu'il est convenu d'appeler “la marche atopique” (néologisme pour *the atopic march* qui signifie en français “histoire naturelle de l'atopie”) [6]. Elle persiste souvent à l'adolescence et même à l'âge adulte. Le risque de développer des symptômes d'atopie tels que les AA, l'asthme ou la RA est plus élevé chez les enfants à “haut risque allergique”² que dans la population générale exempte de cette prédisposition.

L'histoire naturelle de l'atopie nous apprend que l'apparition de la DA précède le plus souvent celle des AA, ainsi que celle de l'asthme et de la RA [6], mais de nombreuses exceptions ne confirment pas toujours ce schéma. Il est donc logique d'essayer de prévenir la DA chez les enfants à haut risque allergique [7] et de faire le pari que si la prévention de la DA est possible, celle des AA pourrait l'être aussi.

² S'il existe plusieurs définitions du “haut risque allergique”, la plus commune fait référence à des antécédents d'allergie prouvés (et non allégués) dans la famille nucléaire (parents, frères et sœurs), surtout si les parents présentent la même allergie.

■ Dermatite atopique et rupture de la fonction barrière de la peau

Plusieurs gènes sont impliqués dans le développement de la DA, principalement ceux qui contrôlent la fonction barrière de la peau et la différenciation de l'épiderme [8, 9]. La principale protéine de la barrière épidermique est la filaggrine (FLG). Les enfants porteurs de DA par mutations du gène *FLG* codant pour la filaggrine peuvent tolérer leur DA presque aussi bien que ceux qui n'ont pas ces mutations [10].

L'équipe de Gideon Lack du King's College (Londres) a montré que les allergènes d'arachide étaient présents dans l'environnement des nourrissons et qu'ils pouvaient entraîner une sensibilisation/allergie IgE-dépendante à l'arachide.

En substance, plusieurs études ont successivement montré que :

- les nourrissons qui avaient reçu des crèmes contenant de l'huile d'arachide avaient un risque 7 fois plus élevé de développer une sensibilisation à l'arachide par comparaison avec les nourrissons qui avaient reçu des crèmes dépourvues d'arachide (OR : 6,8 ; IC95 % : 1,4-32,9) [11] ;
- la présence de protéines d'arachide dans la poussière des maisons des familles qui consommaient de l'arachide [12, 13] favorisait le développement d'une sensibilisation/allergie à l'arachide chez les nourrissons atteints de DA et de mutations *FLG* [14] ;
- l'introduction précoce d'aliments comme l'arachide ou l'œuf permettait d'acquérir une tolérance orale vis-à-vis de ces aliments et protégeait du développement des AA correspondantes [15].

Ces auteurs ont alors identifié les nourrissons les plus exposés au risque d'AA à l'arachide : ils sont âgés de moins d'un an et souffrent d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf [16]. Les résultats de ces études sont résumés dans l'**encadré**. Toutes ces

constatations ont alors conduit à la réalisation de l'étude LEAP (*Learning About Peanut Allergy*) [17].

■ Étude LEAP

L'étude LEAP a randomisé 640 nourrissons âgés de 4 à 11 mois souffrant d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf de façon soit à consommer précocement de l'arachide, soit à l'éviter jusqu'à l'âge de 60 mois (5 ans) selon les préconisations classiques (**fig. 1**) [17]. Au préalable, l'eczéma sévère et l'AA aux œufs avaient été identifiés comme des facteurs de risque d'AA à l'arachide. L'objectif principal de cette étude était de connaître le pourcentage des enfants qui avaient développé une AA à l'arachide à l'âge de 60 mois.

Parmi les 530 nourrissons de la population en intention de traiter³ qui avaient initialement des *prick tests* (PT) négatifs vis-à-vis de l'arachide, la prévalence de l'AA à l'arachide à l'âge de 60 mois était de 13,7 % dans le groupe “éviction” et seulement de 1,9 % dans le groupe “consommation”, soit une différence statistiquement très significative ($p < 0,001$). Dans le groupe de 98 enfants en intention de traiter ayant des PT positifs (diamètre de la papule compris entre 1 et 4 mm), la prévalence de l'AA à l'arachide était de 35,3 % dans le groupe éviction et de 10,6 % dans le groupe consommation, soit une différence également très significative ($p = 0,004$).

Une augmentation des IgG4 dirigées contre l'arachide a été principalement

³ L'intention de traiter (ITT) est une analyse des participants à un essai clinique basée sur le groupe auquel ils ont été initialement affectés et non sur le traitement qu'ils ont finalement reçu. L'analyse per-protocole porte uniquement sur les données des participants à un essai clinique qui ont achevé la totalité du plan de traitement et qui ont parfaitement respecté les instructions du protocole d'essai. Si l'on considère que la première technique est l'idéal, ces deux approches sont en réalité complémentaires (toolbox.eupati.eu/glossary/intention-de-traiter/?lang=fr).

L'exposition aux allergènes d'arachide dans la maison et les risques de sensibilisation/d'allergie à l'arachide chez les enfants

>>> LACK G, FOX D, NORTHSTONE K *et al.* Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*, 2003;348:977-985.

Chez les 13 971 enfants de l'étude longitudinale Avon, Lack *et al.* ont montré l'existence d'une relation indépendante entre l'application de préparations dermatologiques contenant de l'huile d'arachide et le développement d'une AA à l'arachide (OR : 6,8 ; IC95 % : 1,4-32,9). L'application de ce type de crème sur une peau inflammatoire est un facteur de risque de développer une sensibilisation/allergie à l'arachide : il est 7 fois plus élevé qu'avec un autre type de formulation dépourvue d'arachide.

>>> FOX AT, SASIENI P, DU TOIT G *et al.* Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;123:417-323.

Fox *et al.* ont adressé des questionnaires aux familles de 150 enfants atteints d'AA à l'arachide et à celles de 160 enfants considérés comme à risque de développer une sensibilisation/allergie à l'arachide (nourrissons atteints de DA sévère et/ou allergie à l'œuf), qui ont été comparés à 150 témoins non allergiques. Les renseignements demandés par les questionnaires étaient la quantité d'arachide consommée par les mères pendant la grossesse, la notion d'une alimentation au sein et la consommation (introduction) d'arachide pendant la première année de vie, ainsi que la consommation totale d'arachide par la famille, estimée en grammes par semaine (médiane). La médiane de la consommation hebdomadaire était significativement plus élevée dans le groupe des enfants ayant une AA à l'arachide (18,8 g) comparée à celles des témoins non allergiques (6,9 g) et des enfants témoins à risque (1,9 g). Les autres paramètres n'étaient pas différents dans les 3 groupes. Une relation dose-réponse existait entre l'exposition à l'arachide (en particulier pour le beurre d'arachide) consommée par la famille et le développement d'une AA à l'arachide chez les enfants. L'introduction précoce d'arachide chez les nourrissons semblait avoir un effet protecteur. La consommation d'arachide par les mères durant la grossesse et l'allaitement était neutre.

>>> BROUGHT HA, SANTOS AF, MAKINSON K *et al.* Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biologically active. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;132:630-638.

Brought *et al.* ont dosé les protéines d'arachide prélevées à l'aide de lingettes et dans des échantillons de poussière de maison à l'aide d'une méthode ELISA dans 45 foyers comportant des nourrissons. Les niveaux de protéines d'arachide dans l'environnement ont été comparés à la consommation d'arachide mesurée en utilisant un questionnaire validé. L'activité biologique de la protéine d'arachide dans la poussière a été évaluée par un test d'activation des basophiles. Les auteurs ont observé une corrélation positive entre les niveaux de protéines d'arachide dans le lit du nourrisson et/ou l'aire de jeu et la consommation d'arachide dans les foyers. Des échantillons de poussière contenant des taux élevés de protéines d'arachide ont induit une activation des basophiles dose-dépendante chez les enfants allergiques à l'arachide. L'exposition environnementale d'un nourrisson à l'arachide est probablement due à la consommation intrafamiliale. Les protéines d'arachide de la poussière de maison

sont biologiquement actives et doivent être considérées comme un possible facteur de sensibilisation.

>>> DU TOIT G, KATZ Y, SASIENI P *et al.* Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:984-991.

La prévalence de l'AA à l'arachide était de 1,85 % au Royaume-Uni et de 0,17 % ($p < 0,001$) en Israël, considérablement plus faible, ce qui, après correction de différents biais, donne une prévalence 10 fois plus élevée au Royaume-Uni ! Cette énorme différence ne peut s'expliquer que par le fait que l'arachide est introduite plus tôt, consommée plus souvent et en plus grande quantité en Israël qu'au Royaume-Uni. La consommation mensuelle médiane de protéines d'arachide chez les nourrissons israéliens âgés de 8 à 14 mois est de 7,1 g et de 0 g au Royaume-Uni ($p < 0,001$). La consommation mensuelle médiane d'arachide était de 8 g en Israël et de 0 g au Royaume-Uni ($p < 0,0001$). Les enfants juifs au Royaume-Uni ont une prévalence d'AA à l'arachide 10 fois plus élevée que celle des enfants juifs habitant en Israël. Ce constat n'est pas expliqué par les différences d'atopie, de classe sociale, de bagage génétique ou d'allergénicité de l'arachide. Les nourrissons israéliens consomment de l'arachide en grande quantité au cours de la première année de vie, tandis que les nourrissons britanniques l'évitent. L'introduction précoce de l'arachide dans le régime des nourrissons est préférable à son introduction différée car elle confère une tolérance alimentaire orale. Il est possible que l'acquisition de la tolérance alimentaire soit variable selon les individus et les allergènes. Ainsi, le sésame est introduit très tôt chez les nourrissons israéliens sous diverses formes, mais les AA au sésame sont souvent décrites chez des nourrissons consommateurs précoces.

>>> DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al.* Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:135-143.

Les individus sélectionnés pour l'étude interventionnelle LEAP comportent la cohorte d'étude de dépistage LEAP. Les nourrissons étaient âgés de 4 à 10 mois et ont fait l'objet d'un questionnaire de présélection rempli par les familles. Cette analyse comprend 834 nourrissons de 7,8 mois d'âge moyen. Ils ont été répartis dans les groupes suivants : groupe I (patients présentant un eczéma léger et aucune AA aux œufs, $n = 118$), groupe II (patients présentant un eczéma sévère et/ou une AA aux œufs, des PT à l'arachide donnant des papules de 0 mm, $n = 542$), groupe III (patients présentant un eczéma sévère et/ou une AA aux œufs et des PT à l'arachide donnant une papule de 1 à 4 mm, $n = 98$) et groupe IV (patients avec des réponses de papules vis-à-vis de l'arachide supérieures à 4 mm, $n = 76$). De façon inattendue, un nombre important (17 %) du groupe II avait une sensibilisation IgE-dépendante à l'arachide ($\geq 0,35$ kU/L), 56 % du groupe III étaient sensibilisés de la même manière. En revanche, aucun des patients du groupe I n'était sensibilisé et 91 % de ceux du groupe IV avaient une sensibilisation IgE-dépendante à l'arachide. La sensibilisation à l'arachide évaluée par les PT (papule de 1-4 *versus* 0 mm) a été associée à une AA aux œufs et à un eczéma sévère par la méthode des *odds ratio* (OR : 2,31 ; IC95 % : 1,39-3,86 et OR : 0,47 ; IC95 % : 1,14-5,34, respectivement). Les enfants noirs étaient associés à un risque significativement plus élevé de sensibilisation IgE-dépendante à l'arachide (OR : 5,30 ; IC95 % : 2,85-9,86).

Revue générale

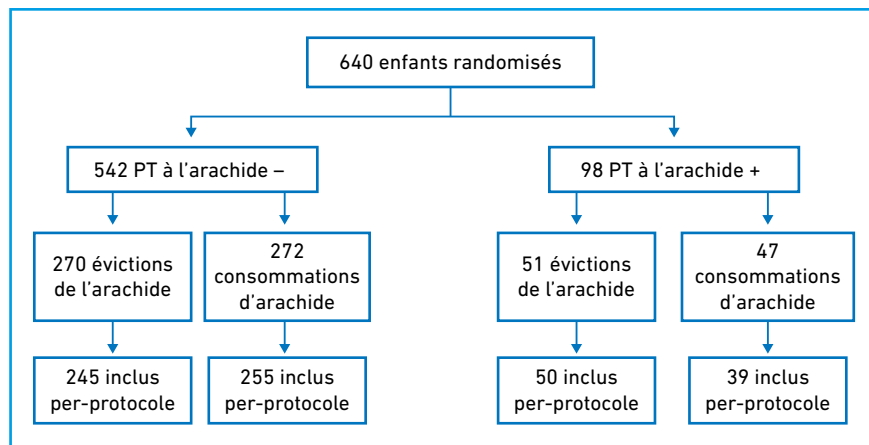


Fig. 1 : Protocole de randomisation dans l'étude LEAP.

observée dans le groupe consommation, preuve de l'existence de modifications immunologiques induites par la consommation d'arachide associées à l'acquisition d'une tolérance alimentaire orale. En revanche, dans le groupe éviction, un pourcentage plus important de patients avait des titres élevés d'IgE sériques spécifiques (IgEs) dirigées contre l'arachide. Une AA à l'arachide était associée à une taille plus importante de la papule induite par les PT à l'arachide et à une diminution du rapport IgG4/IgEs du fait de l'augmentation des IgEs.

Il n'a pas été observé d'événements indésirables graves chez les enfants qui consommaient de l'arachide et chez ceux qui l'évitaient.

Constat majeur de l'étude LEAP, la réduction significative du risque de développer une AA à l'arachide chez les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf ayant bénéficié de l'introduction précoce des protéines d'arachide démontre l'acquisition d'une tolérance orale vis-à-vis de cet aliment. Comme indiqué ci-dessus, ces nourrissons présentent des altérations de la fonction barrière de la peau, en particulier par mutations du gène *FLG*, et, chez eux, la consommation précoce d'arachide a activé les voies de la tolérance orale et empêché la survenue d'une AA à l'arachide.

Lack et son équipe considèrent qu'il existe une double pathogénie dans le développement de l'AA à l'arachide :

- l'exposition cutanée conduit au développement d'une sensibilisation puis d'une AA *via* la rupture de la fonction barrière de la peau ;
- au contraire, l'exposition orale est promotrice de la tolérance orale.

Conséquences de l'étude LEAP : introduction précoce des aliments réputés "allergisants"

1. Consommation régulière et précoce d'arachide

Les résultats de l'étude LEAP devraient logiquement aboutir à des recommandations applicables non seulement aux nourrissons à haut risque, mais aussi aux nourrissons atteints seulement de formes légères d'eczéma, par exemple dans les pays où la consommation d'arachide est plus faible qu'aux États-Unis, au Royaume Uni, au Canada, en Australie ou même dans de nombreux pays d'Europe dont la France.

Cette étude a incité les pédiatres-allergologues à proposer la consommation régulière d'arachide très tôt au cours de la diversification alimentaire pendant une "période dite d'opportunité"

allant des âges de 4 à 6 mois. L'arachide se présente sous diverses formes : collations d'arachide ou beurre de cacahuète en particulier, à consommer 3 fois par semaine pendant 5 ans. D'autres utilisent des Curly ou des M&M's. Il faudra également déterminer la quantité minimale d'arachide à consommer pour maintenir la tolérance orale.

2. Validation et faisabilité de l'introduction précoce

L'équipe de Lack a également mis en place l'étude EAT (*Enquiring About Tolerance*), dont l'objectif était de valider ou non l'affirmation selon laquelle l'introduction précoce des principaux aliments dans le régime des nourrissons conférerait une tolérance alimentaire [18].

>>> Étude de faisabilité

Les nourrissons, au nombre de 1 302, ont été randomisés dans l'un des deux groupes suivants :

- dans le groupe dit "introduction précoce", les nourrissons (n = 651) ont reçu 6 aliments potentiellement allergisants (arachide, œuf cuit, lait de vache, sésame, poisson blanc et blé) avant l'âge de 3 mois ;
- dans l'autre groupe dit "introduction standard", les nourrissons (n = 651) ont reçu ces 6 aliments à partir de l'âge de 6 mois.

Dans les deux groupes, la recommandation était d'alimenter ces enfants au sein jusqu'à l'âge de 6 mois et les enfants devaient être suivis jusqu'à l'âge de 6 mois [18, 19].

>>> Résultats de l'étude EAT [20]

L'objectif principal consistait à recueillir les cas d'AA à un ou plusieurs des 6 aliments introduits entre les âges de 1 et 3 ans. Dans l'analyse en intention de traiter, une AA à un ou plusieurs des 6 aliments introduits est apparue chez 42 des 595 participants (7,1 %) du groupe introduction standard et chez

37 des 567 (5,6 %) du groupe introduction précoce ($p = 0,32$). Dans l'analyse per-protocole, la prévalence de toute AA était significativement plus faible dans le groupe introduction précoce que dans le groupe introduction standard (2,4 contre 7,3 % ; $p = 0,01$), tout comme la prévalence de l'AA à l'arachide (0 contre 2,5 % ; $p = 0,003$) et de l'AA aux œufs (1,4 contre 5,5 % ; $p = 0,009$). En revanche, aucun effet significatif n'était observé sur les prévalences des AA au lait, au sésame, au poisson ou au blé.

La consommation de 2 g par semaine de protéines d'arachide ou de blanc d'œuf était associée à une prévalence significativement plus faible de ces AA qu'une consommation moindre. L'introduction précoce des 6 aliments n'a pas été facile à réaliser, mais sûre. Les taux d'allaitement maternel dans les deux groupes dépassaient considérablement les données du gouvernement britannique pour les mères équivalentes ($p < 0,001$ à 6 et à 9 mois).

Bidat et Benoist ont effectué une revue fouillée des études observationnelles et prospectives et donnent les recommandations suivantes [21] : *“La diversification doit être précoce, sans restrictions, même pour les aliments à risque (allergique), en respectant les habitudes culturelles. Il ne faudrait pas retomber dans les excès des anciennes préconisations empiriques... qui étaient néfastes. Le respect des habitudes culturelles est capital. En France, une diversification précoce entre les âges de 4 et 6 mois est souhaitable, avec introduction des aliments à risque, si ceux-ci sont consommés par la famille, après enquête allergologique chez les enfants à risque. Ces mesures ne sont pas généralisables à d'autres populations.”*

Dans l'étude PASTURE, la DA est d'autant moins fréquente entre les âges de 1 et 4 ans que les nourrissons ont bénéficié d'une diversification étendue incluant 6 groupes d'aliments : légumes

et fruits, céréales, pain, viande, gâteau, yaourts [22]. En 2019, la suite de l'étude PASTURE a montré qu'une consommation variée de fromages entre 12 et 16 mois était associée à une diminution de la prévalence de la DA et des AA à l'âge de 5 ans. Les auteurs évoquent un effet pro-Th1 des composants microbiens et des acides gras à courte chaîne présents dans les fromages [23].

3. État actuel des recommandations

La prévention de l'allergie à l'arachide a considérablement changé et les mesures que l'on préconisait il y a quelques années sont devenues obsolètes. La plupart des recommandations actuelles sont même diamétralement opposées à celles qui étaient naguère en vigueur. En substance, actuellement, le NIAID (National Institutes of Allergy and Infectious Diseases) *“recommande que les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf bénéficient d'une introduction de l'œuf et de l'arachide dès l'âge de 4 à 6 mois, après évaluation par un allergologue entraîné”*. Par ailleurs, *“chez les enfants atteints d'eczéma léger à modéré l'arachide peut être introduite à l'âge de 6 mois, sans recours au spécialiste”* [24].

En dehors de l'arachide, les études portant sur l'introduction précoce d'autres aliments donnent des résultats très hétérogènes, comme le montre une revue systématique de Perkin *et al.* [25]. Des pays et sociétés savantes ont ainsi adopté la pratique de l'introduction précoce d'une large gamme d'aliments potentiellement allergisants, au vu des résultats favorables de l'introduction précoce de l'arachide et de l'œuf pendant la petite enfance. Cependant, d'autres pays et organisations considèrent que les preuves en faveur de cette *“pratique généralisée à un plus grand nombre d'aliments autres que l'arachide ou l'œuf”* sont encore très insuffisantes, bien qu'il existe un large consensus contre l'introduction différée de ces aliments [25].

Plusieurs questions doivent être préalablement élucidées avant de proposer des recommandations pour les aliments autres que l'arachide et l'œuf [25] :

- quel est le besoin réel d'une consommation précoce ?
- quel est le moment idéal pour l'introduction des aliments (autres que l'arachide et l'œuf), qui peut varier selon chacun d'eux ?
- que faire après l'introduction précoce de ces aliments : les poursuivre, les arrêter, les proposer de façon intermittente ?
- quelles sont les doses à utiliser, qui d'ailleurs peuvent varier pour chaque enfant ?

Les conseils pour introduire des aliments potentiellement allergisants doivent être pertinents selon les pays⁴, c'est-à-dire être en accord avec les habitudes culturelles alimentaires des pays. Toutefois, pour les auteurs, la perception des familles serait plutôt en faveur d'une consommation de ces aliments que de leur exclusion [25].

Abrams *et al.*, dans une lettre à l'éditeur intitulée *“Knowledge gaps and barrier to early peanut introduction among allergists, pediatricians, and family physicians”*, soulignent les lacunes des connaissances des médecins et les obstacles à l'introduction précoce de l'arachide chez les allergologues, les pédiatres et les généralistes [26]. Les auteurs ont envoyé un questionnaire comportant 17 items aux membres de la Société canadienne de pédiatrie et aux médecins de famille. Les taux de réponse étaient de 40,8 % pour les allergologues et 38,7 % pour les pédiatres. Alors que les généralistes et les pédiatres répondaient qu'il fallait introduire les aliments solides entre 6 mois et moins de 1 an, les allergologues préconisaient entre les âges de 4 mois et de moins de 6 mois pour le lait de vache, l'œuf de poule et l'ara-

⁴ Introduire des aliments potentiellement “allergisants” dans le régime alimentaire des nourrissons d'un pays où ces aliments ne sont pas largement consommés est inapproprié.

Revue générale

POINTS FORTS

- La DA est une maladie inflammatoire et chronique de la peau, généralement associée à d'autres phénotypes de l'atopie tels que l'asthme, la RA ainsi que l'AA.
- Le risque de développer des symptômes d'atopie tels que les AA, l'asthme ou la RA est plus élevé chez les enfants à haut risque allergique (par exemple atteints de DA) que dans la population générale.
- L'étude LEAP, qui a montré une diminution significative du risque de développer une AA à l'arachide chez les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf ayant bénéficié de l'introduction précoce des protéines d'arachide, démontre l'acquisition d'une tolérance orale à cet aliment.
- Cette étude recommande que les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf bénéficient d'une introduction de l'œuf et de l'arachide dès l'âge de 4 à 6 mois, après évaluation par un allergologue entraîné. Par ailleurs, chez les enfants atteints d'eczéma léger à modéré, l'arachide peut être introduite à l'âge de 6 mois, sans recours au spécialiste.
- Au cours de deux études récentes, l'utilisation d'émollients pour améliorer la fonction barrière de la peau associée ou non à l'introduction précoce d'aliments, tout en poursuivant l'alimentation au sein, ne diminue pas le risque de DA ni celui du développement des AA aux aliments précocement introduits.
- Les données de la littérature ne sont pas actuellement en faveur d'une introduction précoce, large et indiscriminée des aliments potentiellement allergisants autres que l'arachide et l'œuf.

chide. Seuls 17,4 % des allergologues, 7,89 % des pédiatres et 10,2 % des médecins généralistes recommandaient une exploration allergologique vis-à-vis de l'arachide chez les enfants atteints d'eczéma atopique. De plus il existait des différences sur la définition du nourrisson à risque allergique : dermatite atopique et/ou allergie à l'œuf pour le NIAID, allergie prouvée au premier degré dans la famille nucléaire selon les recommandations nord-américaines.

Ces divers résultats montrent qu'il y aura encore beaucoup d'efforts à faire pour que les recommandations du NIAID entrent dans le domaine de la pratique courante !

Restauration de la fonction barrière par les émollients et incidence sur la fréquence des allergies alimentaires

Puisque la DA précède le plus souvent l'apparition des AA, il est logique d'essayer de prévenir la DA chez les enfants à haut risque allergique et d'espérer que, si la prévention de la DA est possible, celle des AA pourrait l'être aussi. Ainsi en 2014, les résultats positifs de deux études pilotes ont conduit les dermatologues et les pédiatres à recommander d'hydrater la peau des enfants à risque allergique de façon précoce et régulière en appliquant des émollients pour améliorer (ou même restituer) la fonction bar-

rière de la peau [27, 28]. Toutefois, ces deux études portaient sur de petits effectifs, respectivement 124 et 128 patients à haut risque allergique.

Chalmers *et al.* ont voulu vérifier ces résultats à l'aide d'une étude prospective, pragmatique, multicentrique, randomisée et contrôlée qui a été effectuée dans 12 hôpitaux et 4 centres de soins primaires au Royaume-Uni [29]. Les familles ont été contactées en période anténatale ou postnatale en vue du recrutement des nourrissons qui devaient :
– être nés à terme (au moins 37 semaines de gestation) ;
– avoir un haut risque allergique⁵, défini par l'existence d'une maladie allergique (DA, asthme, RA) diagnostiquée par un médecin chez au moins 1 parent au premier degré.

Au nombre de 1 400, les nourrissons furent randomisés (1/1) pour recevoir quotidiennement soit un émollient (Diprobase crème⁶ ou DoubleBase gel⁷), soit des recommandations de soins locaux standard, cela pendant 1 an. Les deux groupes étaient respectivement dénommés "groupe émollients" et "groupe témoin". Les enfants étaient revus par les investigateurs aux âges de 2 semaines et 3, 6, 12 et 24 mois. Le critère principal d'évaluation était l'existence d'une DA définie selon les critères de l'UK Working Group à l'âge de 2 ans [30].

Parmi les nombreux critères secondaires d'évaluation se trouvaient :

⁵ Le risque allergique, défini par plusieurs auteurs, a bien été précisé par Bousquet et Kjellmann [7] : ce risque est égal à celui de la population générale si aucun membre de la famille nucléaire (mère, père, fratrie) n'est atteint (15-20 %). Il passe à 33-48 % si 1 parent atteint, 50-60 % si 2 parents atteints et 70-80 % si 2 parents souffrant de la même allergie.

⁶ Composition : eau, pétrolatum, alcool cétéarylique, paraffine liquide, cetearéth-20, phosphate de sodium, p-chloro-m-cresol, acide phosphorique, hydroxyde de sodium.

⁷ Gel blanc opaque contenant 15 % de myristate d'isopropyle et 15 % de paraffine liquide.

- la survenue d'une DA définie par d'autres critères entre la naissance et l'âge de 2 ans ;
- la présence d'une DA indiquée par les parents d'après un avis médical ;
- la date du premier traitement par corticoïdes topiques ;
- la présence d'autres symptômes associés aux allergies tels que le *wheezing*, une RA à 1 et 2 ans (selon les dires des parents), la positivité des PT au lait de vache, à l'œuf de poule, à l'arachide, au chat, aux pollens et aux acariens à l'âge de 2 ans (le régime thérapeutique étant inconnu de l'examineur), l'apparition d'une AA indiquée par les parents sur la base d'un diagnostic médical, basé sur l'histoire clinique, les PT et éventuellement un test de provocation par voie orale (TPO), à 1 et 2 ans.

L'adhésion au traitement topique était de 80 % au cours des 6 premiers mois et de 74 % entre 6 et 12 mois. Le résultat principal de cette grande étude est sans appel : à l'âge de 2 ans, une DA (eczéma) était présente chez 139 (23 %) des 598 enfants du groupe émollient et chez 150 (25 %) des 612 enfants du groupe témoin, soit une différence non significative (RRa : 0,95 ; IC95 % : 0,78-21,16 ; p = 0,61) de seulement – 1,2 % (bien loin du résultat que l'on pouvait escompter). De plus, il n'a été pas été observé que l'application préventive des émollients pouvait diminuer la fréquence de l'AA et il y avait même une légère augmentation de l'incidence des AA confirmées (lait, œuf, arachide) à l'âge de 2 ans : 7 % dans le groupe émollient et 5 % dans le groupe témoin, surtout en rapport avec une plus grande fréquence des AA à l'œuf [28].

Au même moment, l'étude Prevent ADALL a donné des résultats similaires à l'étude précédente [31]. Parmi 2 697 nourrissons, une DA a été observée chez 11 % (64/575) dans le groupe interventionnel (émollients dans l'eau du bain et applications faciales) *versus* 8 % (48/596) dans le groupe non interventionnel (actions thérapeutiques classiques conformes aux recomman-

dations nationales suédoises). Dans cette étude, deux autres groupes avaient été individualisés, l'un comportant des interventions nutritionnelles précoces, en particulier l'introduction précoce de beurre d'arachide puis, chaque semaine, de lait de vache, puis de porridge au blé, puis d'œufs brouillés, et l'autre combinant interventions nutritionnelles et cutanées précoces. Mais ni l'une ni l'autre de ces actions n'a permis de réduire la fréquence de la DA, en accord avec l'étude précédente de Chalmers *et al.* [29].

■ Conclusion

L'étude LEAP nous confirme que la peau, surtout lorsque sa fonction barrière est altérée, est une voie de passage des allergènes alimentaires, mais aussi de nombreux autres allergènes, pneumallergènes, allergènes professionnels, etc., ce que les allergologues savaient déjà. Si l'étude LEAP permet de tirer des enseignements précieux concernant l'arachide et l'œuf chez les nourrissons à risque allergique, c'est-à-dire atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf, beaucoup reste à faire concernant l'introduction précoce (éventuelle) des autres aliments. Les données de la littérature ne sont actuellement pas en faveur d'une introduction précoce, large et indiscriminée des aliments potentiellement allergisants autres que l'arachide et l'œuf. De nombreuses études sont encore indispensables et, probablement, pays par pays, en fonction des habitudes alimentaires familiales et culturelles.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHULZ LARSEN F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol*, 1993;28:719-723.
- SCHULZ LARSEN F, DIEGPEN T, SWENSSON A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol*, 1996;35:760-764.
- NOWAK-WĘGRZYŃA, BURKS AW, SAMPSON H. Allergies alimentaires et syndromes gastro-intestinaux. In: O'HEHIR RE, HOLGATE ST, SHEIKH A. *Allergologie: le Middleton*. Traduction française: Guy Duta. Elsevier-Masson, 2017.
- DUTAU G, RANCÉ F, KANNY G *et al.* Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire: résultats préliminaires de l'enquête CICBAA (300 observations) avec référence particulière à la dermatite atopique en pédiatrie. *Rev Fr Allergol*, 1996;36:23-28.
- Conférence de consensus. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Mercredi 20 octobre 2004, Institut Pasteur, Paris. Société Française de Dermatologie. docplayer.fr/4205307-Prise-en-charge-de-la-dermatite-atopique-de-l-enfant.html
- HILL DA, SPERGER JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Clin Exp Allergy*, 2015;45:255-264.
- BOUSQUET J, KJELLMAN NI. Predictive value of tests in childhood allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1986;78:1019-1022.
- PALMER CN, IRVINE AD, TERRON-KWIATKOWSKI A *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2006;38:441-446.
- IRVINE AD, McLEAN AD, LEUNG DY. Filaggrin mutations associated with skin lesions and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2011;365:1315-1327.
- BROWN SJ, SANDILANDS A, ZHAO Y *et al.* Prevalent and low-frequency null mutations in the filaggrin gene are associated with early onset and persistent atopic eczema. *J Invest Dermatol*, 2008;121:872-877.
- LACK G, FOX D, NORTHSTONE K *et al.* Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*, 2003;348:977-985.
- FOX AT, SASIENI P, DU TOIT G *et al.* Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;123:417-423.
- BROUGHT HA, SANTOS AF, MAKINSON K *et al.* Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biologically active. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;132:630-638.
- BROUGHT HA, LIU AH, SICHERER S *et al.* Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:164-170.

Revue générale

15. DU TOIT G, KATZ Y, SASIENI P *et al.* Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:984-991.
16. DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al.* Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:135-143.
17. 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.
18. PERKIN MR, LOGAN K, MARRS BM *et al.* Enquiring about tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1477-1486.e8.
19. MARRS BM, RADULOVIC S, CRAVEN S *et al.* Enquiring about tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1477-1486.e8.
20. 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.
21. BIDAT E, BENOIST G. Prévention des allergies alimentaires : la diversification en 2019. *Rev Fr Allergol*, 2019;59:341-345.
22. RODUIT C, FREI R, BÜCHELE G *et al.* Development of atopic dermatitis according to age of onset and associated with early-life exposure. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:130-136.
23. RODUIT C, FREI R, DEPNER M *et al.* Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1056-1064.
24. GREENHAWT M. The National Institutes of Allergy and Infectious Diseases sponsored guidelines on preventing peanut allergy: A new paradigm in food allergy prevention. *Allergy Asthma Proc*, 2017;38:92-97.
25. PERKIN MR, TOGIAS A, KOPLIN J *et al.* Food allergy prevention: more than peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1-13.
26. ABRAMS EM, SINGER AG, SOLLER L *et al.* Knowledge gaps and barrier to early peanut introduction among allergists, pediatricians, and family physicians. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:681-684.
27. SIMPSON EL, CHALMERS JF, HANIFIN JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
28. HORIMUKAI K, MORITA K, KARITA N *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824.
29. CHALMERS JR, HAINES RH, BRADSHAW LE *et al.* Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*, 2020;395:962-972.
30. WILLIAMS HC, BURNEY PG, PEMBROKE AC *et al.* UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*, 1994;131:406-416.
31. SKJERVEN HO, REHBINDER EM, VETTUKATTIL R *et al.* Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*, 2020;395:951-961.

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