

Prévention des allergies

Enseignement Allergologie Région AuRA
2023

Module 2 – Allergologie pédiatrique

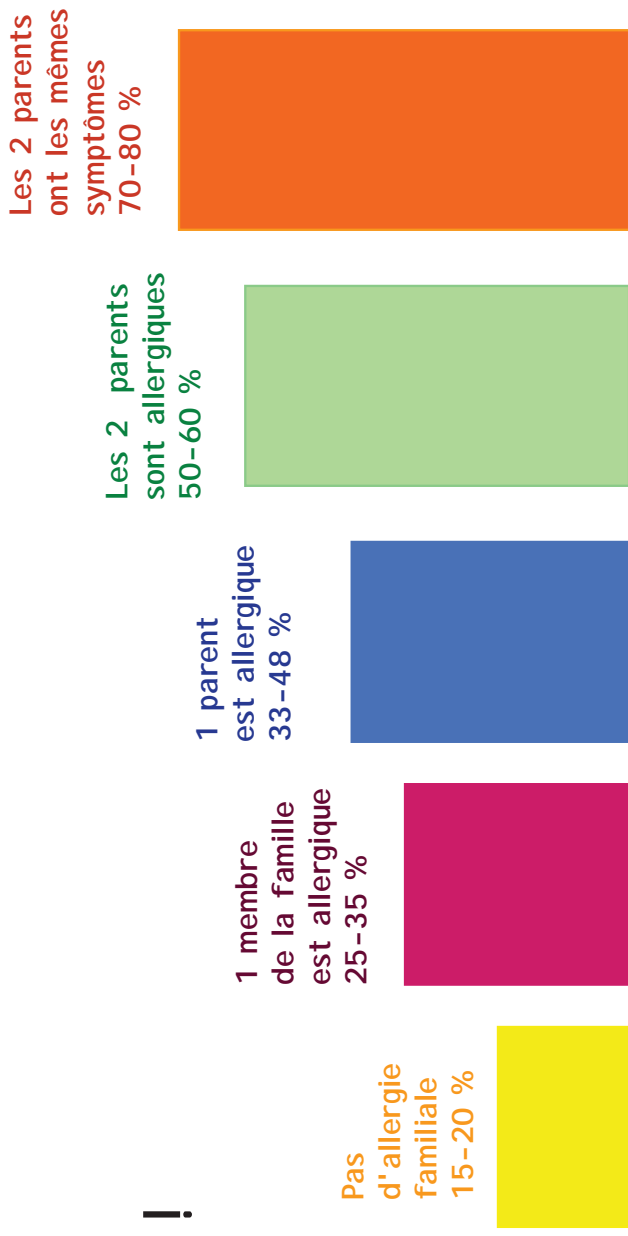
François Payot

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
- Ne pas confondre
 - **Atopie** = prédisposition génétique à se sensibiliser aux protéines de l'environnement
 - **Sensibilisation** = présence d'IgE spécifiques circulantes ou fixées (peau...)
 - **Allergie** = symptômes cliniques secondaires à une sensibilisation allergénique
- 3 niveaux de prise en charge du risque
 - **1- Prévention de l'atopie**: peut-on agir sur le risque génétique?
 - **2- Prévention de la sensibilisation**: comment éviter ou minimiser le risque de développer des IgE spécifiques alimentaires ou respiratoires?
 - **3- Prévention de l'allergie**: peut-on freiner, voire éviter l'évolution vers les maladies allergiques (asthme et rhinite allergiques, allergies alimentaires, certains eczémas)

Le risque pour un nouveau-né de développer une allergie varie selon ses antécédents familiaux

20 à ... 80% !



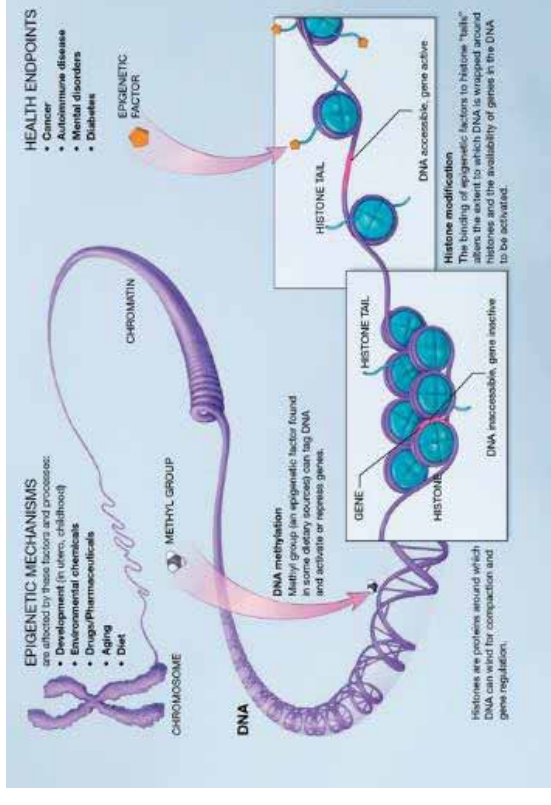
Prévenir le risque atopique sur les antécédents familiaux uniquement?

- Environ 30% des nouveaux-nés (NN) ont 1 antécédent atopique parental  • Nombre de NN atopiques :
 - 30% de 30% soit **9 NN**
- Environ 5% ont une double hérédité parentale  • Nombre de NN atopiques
 - 70% de 5% soit **3,5 NN**
- Environ 65% : pas d'hérédité  • Nombre de NN atopiques :
 - 10 à 20% des 65% soit **6,5 à 13 NN**

Au total: environ 20% des nouveau-nés sont concernés par la prévention

1- Prévention de l'atopie: *de la conception à la naissance*

- Peut-on **agir sur le risque génétique**?
 - Connaissance anté-conceptionnelle des mutations ou polymorphismes de gènes paternel et/ou maternel ?
 - Gènes initiateurs de réponses IgE
 - Gènes de la Filaggrine
 - Gènes du métabolisme de la vitamine D, etc...
 - Connaissance plus simplement des antécédents personnels et familiaux d'atopie
 - Et après?... Impasse éthique et scientifique
- Peut-on **influencer l'expression du risque génétique**?
 - C'est tout le champ de l'épigénétique
 - L'environnement, la nutrition, l'exposition aux infections, etc..., régule l'expression des gènes (via une méthylation ou acétylation des histones)



Le risque allergique existe-t-il in utero?

- Par le biais de modifications entre autres épigénétiques, de nombreux facteurs d'environnement 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
 - Nutrition maternelle
 - Prise de médicaments et de compléments alimentaires
 - Facteurs psychologiques

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^{ème} semaine par l'embryon et sont retrouvés dans le sang du cordon (Kamemura 2012)
 - Cependant les IgG spécifiques maternelles « protectrices » passent la barrière placentaire dans le 3^{ème} T de grossesse
- **Pistes pour la prévention chez la future mère**
 - Administration d'**IgG spécifiques** d'allergènes (Immunothérapie passive)
 - **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) pour asthme sévère existe, sans étude actuelle du statut immunitaire du nouveau-né

Exposition maternelle aux agents microbiens

- Hypothèse hygiéniste: les enfants nés et vivant à la ferme, au contact des agents microbiens, 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 des modifications épigénétiques allant dans le sens de la protection de l'asthme et de l'allergie, disparaissant à 5 ans (Etude PASTURE Michel 2013)
- On ne peut encore conseiller aux couples à risque de se convertir à l'élevage traditionnel!

Exposition aux toxiques et aux médicaments

- **Tabagisme**
 - Liens très clairs entre tabagisme et asthme de l'enfant
 - Liens démontrés également avec l'augmentation des allergies de l'enfant
 - Dans de sang du cordon
 - Déséquilibre balance Th1/Th2 du nouveau-né avec des réponses aux allergènes plutôt de type Th2 (Patelrou 2009)
 - Diminution des populations Tregs
 - Augmentation du risque de dermatite atopique
 - Augmentation des sensibilisations respiratoires et alimentaires de l'enfant (étude MAS)
- **Pollution atmosphérique**
 - Liens démontrés sur le risque d'asthme et d'allergies de l'enfant
 - Pollution extérieure ou intérieure
 - Modifications IL4, IL5, Tregs du sang du cordon
 - Augmentation des sensibilisations alimentaires à 1 an (exposition aux COV – Herberth 2013)
- **Médicaments**
 - Rôle discuté des **Folates** sur le risque allergique de l'enfant
 - Idem pour la prise de **Paracétamol** et d'**AINS** sur le risque d'asthme et d'allergies
 - Limiter l'utilisation d'antibiotiques

Nutrition maternelle et risque allergique

- Des pistes prometteuses, mais pas de certitudes (Moneret-Vautrin 2014, Netting 2014, Muraro 2014, Rueter 2015, Halcken 2020)
 - Rôle « protecteur » de la consommation de laits et beurres fermiers
 - Supplémentation en acides gras polyinsaturés **omega 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 (Cuello-Garcia JACI 2015)
 - Pas de modification du profil immunitaire au sang du cordon
 - Diminution de l'incidence de la DA (OR 0.71), avec un faible degré d'évidence (biais..)
 - Pas de modification des sensibilisations chez l'enfant, pas d'effet préventif sur l'asthme et les allergies
 - Mêmes conclusions pour la supplémentation chez la mère allaitante
- **Pas de régime restrictif d'efficacité prouvée** (recommandation EAACI 2020-Grade A)

2- Prévention des sensibilisations et des allergies

- Prévention du risque allergique global
 - Mode de naissance (voie basse vs césarienne, rôle du microbiote)
 - Le contact avec la flore vaginale a un léger effet préventif sur le développement des allergies alimentaires de l'enfant (revue par Grieger JA 2016)
 - Traitement efficace de la dermatite atopique
 - L'utilisation d'émollients quotidiens dès le naissance à titre préventif de la DA est discutée, mais le traitement efficace (CS topiques) des lésions de DA prévient l'apparition de sensibilisations respiratoires et alimentaires
 - Allaitement maternel
- Prévention des allergies respiratoires
- Prévention des allergies alimentaires
 - Mode d'allaitement et type de lait artificiel
 - Compléments alimentaires
 - Diversification

Prévention des allergies respiratoires

Existe-t-il une prévention possible de l'asthme chez l'enfant à risque ? (1)

- Action sur l'environnement
 - **Eviction de irritants non spécifiques**
 - **Polluants**
 - Intérieurs (grade B)
 - Extérieurs (grade A)
 - NO₂, Ozone
 - Particules fines (PM_{2,5})
 - **Humidité**
 - Lutter contre l'humidité excessive et bien ventiler les logements (grade B)
 - **Tabac**
 - Augmentation prouvée (grade A) du risque d'asthme et d'allergie en cas de tabagisme passif
 - **Exposition virale précoce (collectivité)**
 - Constatée mais non recommandée car
 - Etudes trop hétérogènes
 - Risques d'atteinte respiratoire à prendre en compte

Existe-t-il une prévention possible de l'asthme chez l'enfant à risque ? (1)



➤ Action sur l'environnement?

- **Eviction des allergènes**
 - **Aéroallergènes**
 - **Prévention primaire: éviction préventive chez l'enfant non sensibilisé**
 - Globalement inefficace pour les acariens
 - Discutée pour les animaux
 - Garder les animaux déjà présents au domicile (grade A)
 - Ne pas prendre de chat (grade B), mais pas de consigne pour un chien (grade B)
 - **Prévention secondaire: éviction chez l'enfant sensibilisé mais non malade**
 - En cas de sensibilisation, l'éviction permettrait
 - D'éviter l'apparition des symptômes
 - De nouvelles sensibilisations
 - **Prévention tertiaire: éviction des acariens chez l'enfant sensibilisé et malade**
 - L'éviction est efficace (grade A) surtout si elle est globale
 - **Trophallergènes**
 - Etude GINI : Aucune efficacité préventive démontrée d'un lait hydrolysé en complément/remplacement de l'allaitement maternel sur la survenue de l'asthme à 6 et 10 ans (Von Berg JACI 2013)
 - Huiles de poisson et Omega 3, pré-pro-symbiotiques ...?
 - **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 ultérieure** (cohortes MACS et LISA, 3714 nrs, Alduraywish PAI 2017)

Existe-t-il une prévention possible de l'asthme chez l'enfant à risque ? (2)

➤ Les médicaments ?

- **Antihistaminiques** : Dans l'étude ETAC, la cétirizine avait un effet préventif vs placebo sur la survenue d'un asthme, dans le sous-groupe d'enfant porteur de DA et sensibilisés aux graminées. Il n'y avait aucun effet préventif sur la population totale (Warner JACI 2001)
- **AntilgE** : Pas d'AMM ni d'indication éthique et économique actuelle dans la prévention de l'asthme
- **Antibiotiques**: l'utilisation abusive avant 2 ans augmente légèrement le risque d'asthme, de rhume des foins, et d'eczéma,
- **Vaccinations**:
 - Aucune preuve du rôle des vaccinations dans l'augmentation des allergies
 - Au contraire arguments en faveur de leur rôle préventif sur les allergies
 - **Recommandation: vacciner tous les enfants selon le calendrier en vigueur (gradeA)**

Existe-t-il une prévention possible de l'asthme chez l'enfant à risque ? (3)

➤ L'immunothérapie allergénique (ITA) ?

- 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
 - Avant sensibilisation chez l'enfant à risque
 - Chez la femme enceinte (Valenta 2012)
 - Chez le nouveau-né ou petit nourrisson (Holt P PAI 2014)
 - Chez l'enfant sensibilisé mais non malade: concept de **SIP** (allergen-Specific ImmunoProphylaxis) (Matricardi PAI 2014)
 - Intervention « sur mesure », selon le profil moléculaire de sensibilisation de l'enfant

- L'ITA est déjà utilisée chez l'enfant porteur de RCA mais pas encore d'asthme
 - La rhinite allergique est un facteur puissant et indépendant de risque, de persistance, et de mauvais contrôle de l'asthme de l'enfant
 - **L'ITA précoce de la rhinite allergique (AMM à 5 ans) permet de freiner l'évolution de l'asthme (étude GAP, Valovirta 2016)**

Non
recommandé

Recommandé
(grade B)

Prévention des allergies alimentaires



1- Actions sur l'alimentation du nourrisson

De l'exclusion...

- Années 1990-2000: recommandations américaines, et européennes (chez l'enfant à risque allergique)
 - Régime maternel pauvre en allergènes pendant la grossesse et l'allaitement
 - Diversification lente et retardée après 6 mois
 - Pas de laitages avant 1 an
 - Pas d'œuf avant 2 ans
 - Pas de fruits à coque, d'arachide, de poisson avant 3 ans

Pediatrics 2000; 106: 346-34

Conseils et conséquences

En pratique
Propositions diététiques en cas de terrain à risque d'atopie

Alimentation lactée

- Si possible allaitement maternel, sinon laits partiellement hydrolysés (formule HA) de façon exclusive jusqu'à l'âge de six mois.
- Fromages frais, yaourts naturels et fromages blancs à partir de six mois.
- Attention aux fromages fondus et au gruyère râpé, qui peuvent contenir du lysozyme (protéine allergénique du blanc d'œuf, qui est utilisé comme adhésif).
- Attention aux laitages aux fruits rouges colorés par le rouge cochineille ou contenant de la vanilline ; ces additifs sont allergisants.

Fruits

- Ne pas introduire précocement les jus de fruits : même risque allergique que les fruits.
- Éviter les mélanges de fruits.
- Repousser l'introduction des fruits exotiques (kiwi, mangue, papaye, fruit de la passion) après l'âge de un an (aucun intérêt nutritionnel spécifique).
- Donner d'abord des fruits cuits et seulement ensuite des fruits crus.

Autres aliments

- L'introduction du poisson, de l'œuf et des fruits secs doit être repoussée après l'âge de un an.
- L'huile d'arachide doit être proscrite avant l'âge de un an.
- La cacahuète est à éviter le plus longtemps possible.

Les aliments nouveaux doivent être introduits à quinze jours d'intervalle.

Repères en nutrition Médecine et Enfance 2001

Repères d'introduction des aliments chez l'enfant de 0 à 3 ans*

	1 ^{er} mois	2 ^e mois	3 ^e mois	4 ^e mois	5 ^e mois	6 ^e mois
Lait	Lait maternel exclusif					
Produits laitiers	Lait 1 ^{er} âge + évulair ** ou Lait 2 ^e âge ou 2 ^e âge **					
Fruits	pas de fruits secs et noix avant 2 ans arachide					
Légumes	pas de fruits exotiques avant 2 ans pas de kiwi, mangue, papaye, fruit de la passion avant 1 an					
Pommes de terre						
Légumes secs						
Farines infantiles (céréales)						
Pois, produits céréaliers						
Viandes, poissons						
Œufs	à partir de 1 an					
M.G. ajoutées						
Boissons	Eau pure, proscrite en cas de fièvre ou de forte chaleur					
Sel						
Préparations sucrées						

* Il existe une grande variabilité dans l'âge de l'introduction de certains aliments. ** Lait enrichi en fer.

Carnet de santé d'un enfant né en 2007

...A la tolérance

- De 2010 à 2020: recommandations pour tous les nouveau-nés, à risque allergique ou pas
 - Pas de régime ni tabac pendant la grossesse
 - Allaitement au sein: au moins 4 à 6 mois (EAACI) 6 mois (OMS)
 - Pas de régime maternel
 - Débuter la diversification entre 17 et 24 semaines (**4-6m**)
 - Légumes, fruits
 - Gluten
 - Protéines animales: viandes, poissons, œuf
 - Date d'introduction des aliments "allergisants" libre
- AAP: Greer Pediatrics 2008
- ASCIA: Position statement 2010 et 2017
- EAACI: Muraro Allergy 2014, Halcken 2020

Que s'est t'il passé en 20 ans?

- **20 ans d'éviction préventive = doublement de la prévalence** de l'allergie alimentaire, augmentation des formes sévères et des poly allergies
 - Plusieurs **études observationnelles** de cohortes ont montré que l'introduction retardée de différents aliments (œuf, poisson, lait de vache, blé...)
 - N'a aucun effet sur la prévention de l'allergie
 - 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 considéré comme un **mécanisme actif**

Prévention de l'allergie alimentaire

Comment aller plus loin?

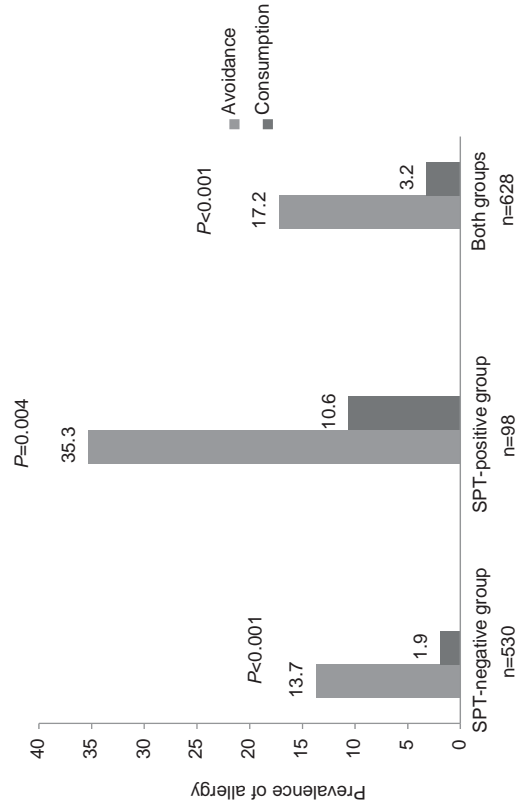
- Les études observationnelles ont montré l'inutilité et la nocivité de la diversification retardée et sélective
- Plusieurs études interventionnelles ont montré l'efficacité d'une attitude pro-active pour prévenir l'allergie à certains aliments, en particulier l'arachide et l'œuf
- Ces études sont à l'origine de nouvelles recommandations internationales concernant les allergies de forme IgE-médiées
 - SFP (France 2015)
 - <http://www.sfpediatricie.com/sites/default/files/recommandations/cnsfp-editorial-diversification-alimentaire-archpediatr-2015-2.pdf>
 - ASCIA (Australie 2016)
 - www.allergy.org.au/patients/allergy-prevention/
 - NIAID (USA 2017)
 - <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-sponsored-expert-panel-issues-clinical-guidelines-prevent-peanut-allergy>
 - BSACI (UK 2018)
 - www.bsaci.org/about/early-feeding-guidance
 - CPS (Canada 2019)
 - <https://www.cps.ca/en/documents/position/allergenic-solids>
 - EAACI (Europe 2020):
 - Halcken - Allergy 2021

L'arachide: Etudes LEAP et LEAP-ON



- 640 nourrissons à haut risque atopique (allergie à l'œuf et /ou eczéma sévère)
- 4 à 10 mois, 6g d'arachide par semaine (3 fois) versus 0g (320/320)
- Étude de leur consommation d'arachide et AA à 5 ans
- Résultats globaux
 - 3.2% allergiques (TPO+) dans le groupe consommateur d'arachide
 - 17.2% allergiques dans le groupe éviction
 - Effets persistants après un an de suivi (étude LEAP-on)

Conclusion: la consommation précoce d'arachide chez l'enfant à risque d'allergie à l'arachide diminue significativement ce risque



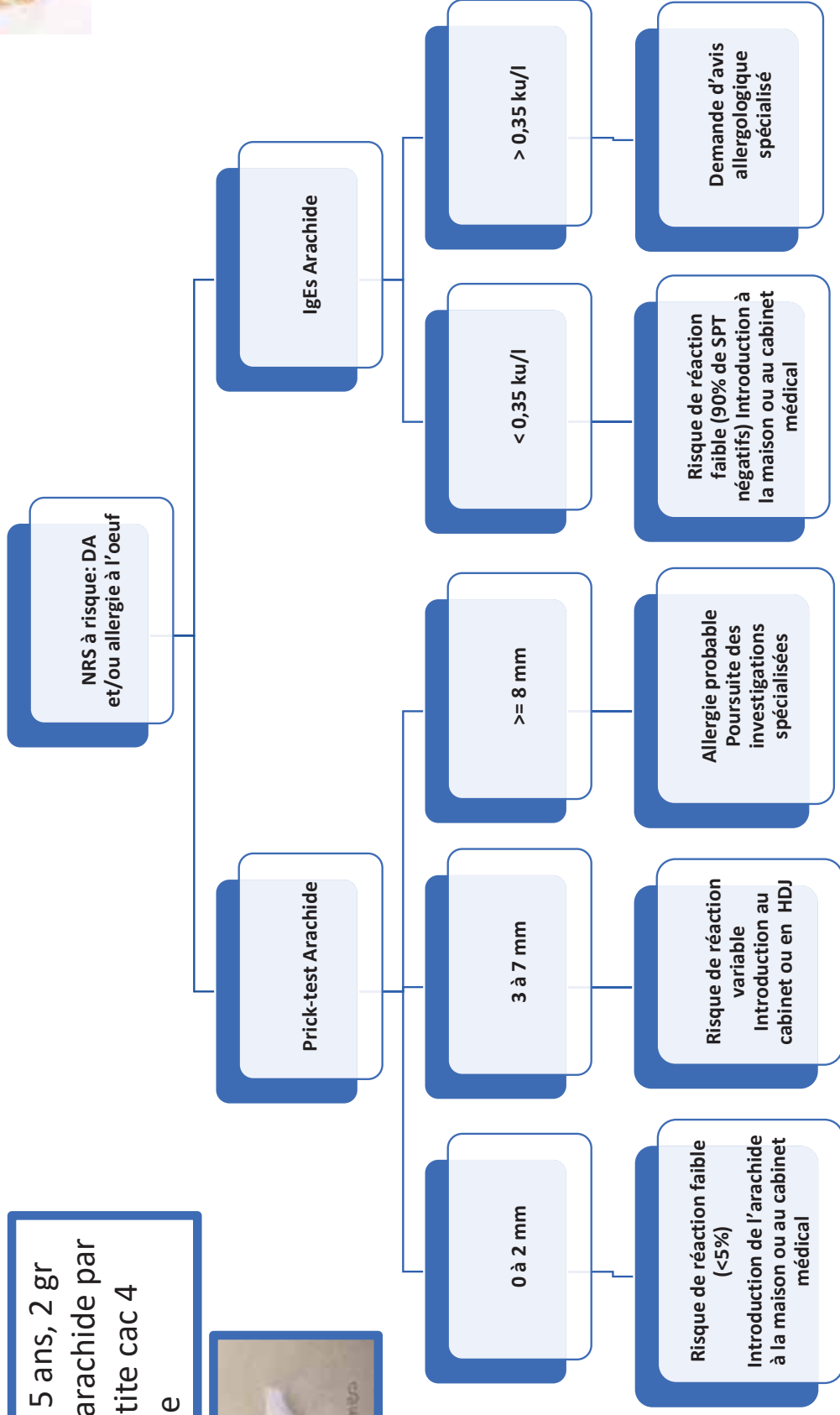
Du Toit G. NEJM 2015

D'après Fleischer DM Journal of Paediatrics and Child Health 2017

Arachide: recommandations actuelles



De 6-11 mois à 5 ans, 2 gr de protéines d'arachide par semaine = 1 petite cac 4 fois par semaine



D'après A Togias et al. Journal of Pediatric Nursing 32 (2017) 91-98

L'œuf de poule

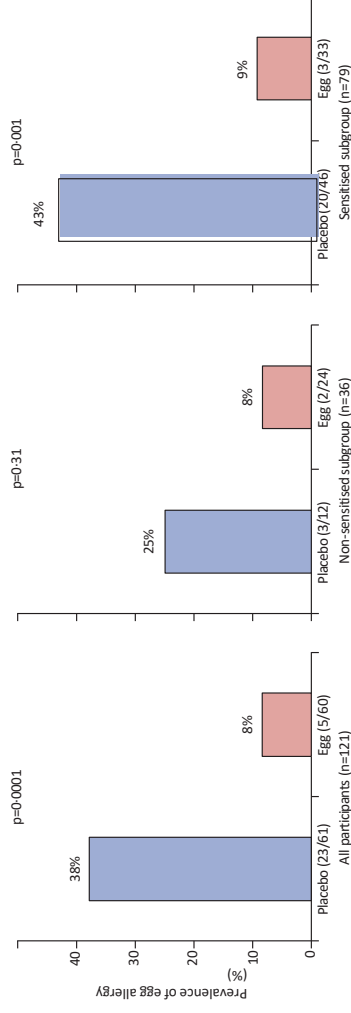


- **6 études interventionnelles** concernent l'introduction précoce de l'œuf et l'évaluation du risque d'allergie à l'œuf
- Plus de 3000 enfants ont été inclus dans ces 6 études
- Elles diffèrent selon
 - Le type de population étudiée, à **risque d'allergie ou pas**
 - La présence de **dermatite atopique ou pas**
 - L'ingestion d'œuf **cru ou cuit**
 - La **quantité d'œuf** ingérée
 - La poursuite de l'allaitement maternel ou pas durant l'étude
- Leurs résultats sont donc à interpréter en fonction de ces différences

Etude PETIT: à la base des recommandations



- **PETIT study (Japon)**
 - 147 enfants porteurs de DA: scorad 27 à 42 (2/3 sensibilisés à l'œuf à l'inclusion)
 - **200mg d'œuf dur de 6 à 9 mois vs course, puis 1gr de 9 à 12 mois**
 - Traitement actif de l'eczéma
 - TPO œuf cuit à 12 mois (32gr = ½ œuf dur)
 - Pas de réactions allergiques dans le groupe œuf lors de la 1^{ère} prise, quelques réactions mineures en cours d'étude, identiques au groupe placebo
 - **Forte différence entre les groupes: 9% allergie dans le groupe œuf vs 38%, RR 0.22 (CI 0.09-0.543 p 0.0001)**

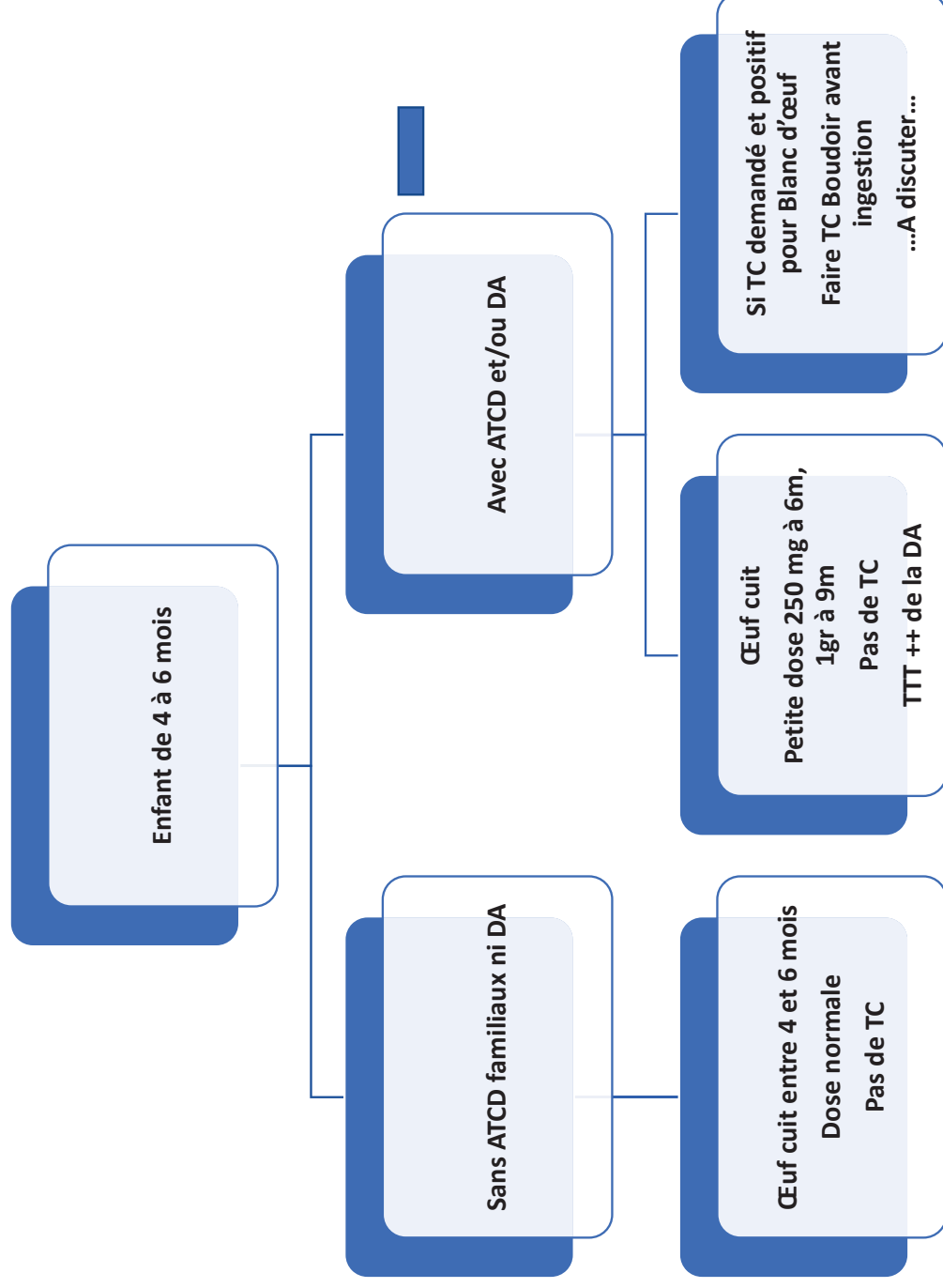


Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial O Natsume Lancet 2017; 389: 276-86

Œuf: proposition pratique



1 boudoir de 5gr =
1gr d'oeuf



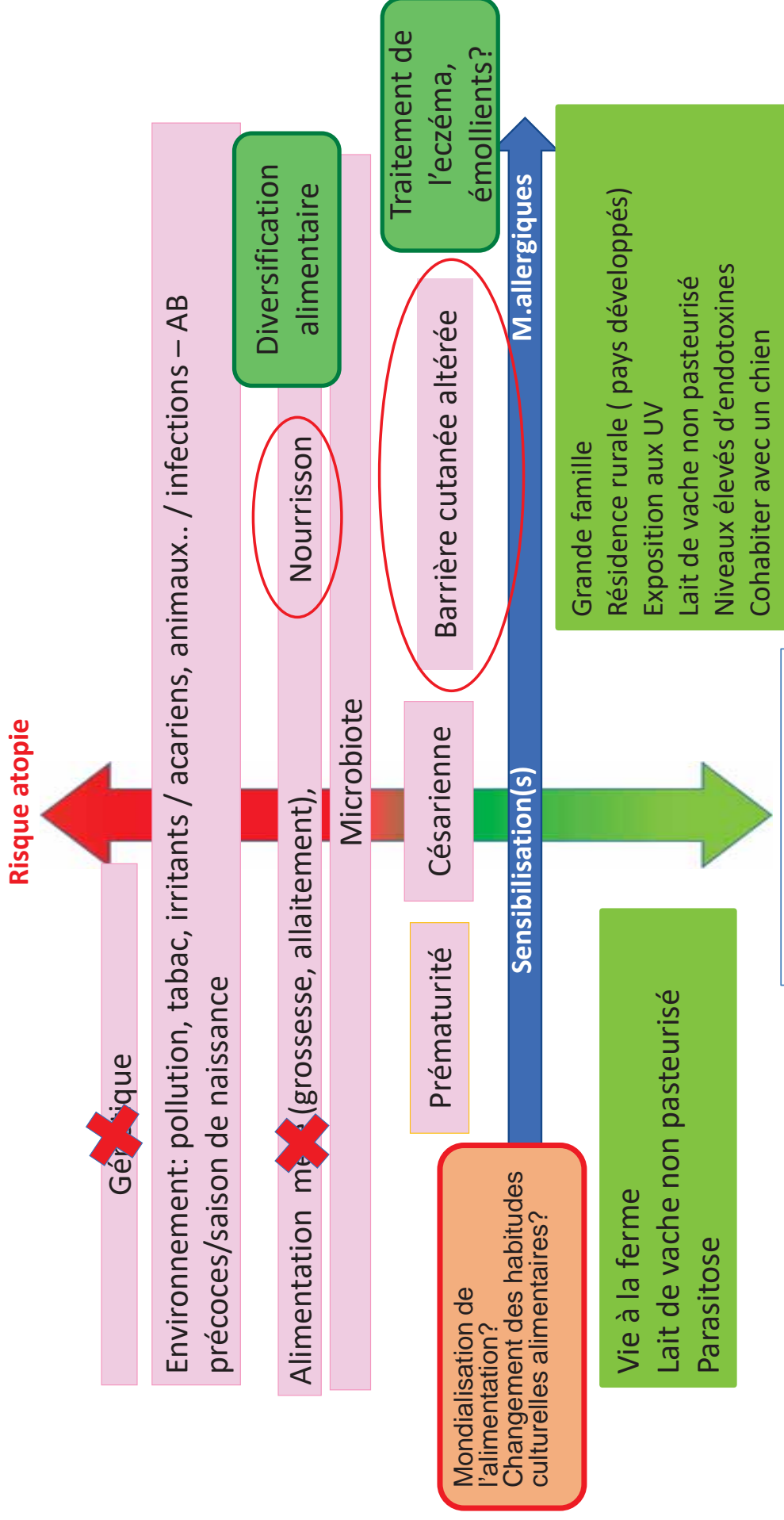
Le lait de vache



- Ce que l'on a constaté:
 - Les **compléments isolés** de LV à la maternité avant l'allaitement maternel **augmentent le risque d'APLV** (Saarinen JACI 1999 6209 enfants)
 - L'utilisation de **formules hydrolysées** (partielles ou extensives) en complément de l'AM ne prévient pas l'APLV (Von Berg 2007, Lowe 2011, Goldsmith 2015)
 - Les **compléments réguliers** de LV en parallèle à l'AM **diminueraient le risque d'APLV** (Katz 2010, Tran 2017)
 - Cet effet est particulièrement significatif chez les enfants à risque d'APLV (Shakihara 2016 374 enfants porteurs d'allergie à l'oeuf)
 - Mais peu d'études interventionnelles solides à ce jour

Facteurs de risque atopie/maladies allergiques

Niveaux de prévention



Dia empruntée à E. Bradatan

2- Actions sur la peau du nourrisson

Le rôle fondamental de la barrière cutanée

- DA, surtout modérée à sévère, d'apparition précoce (avant 3 mois) :
 - principal facteur de risque d'AA chez le jeune enfant (risque de 30 à 50%)
- Mutations prédisposant à des formes sévères de DA chez le nourrisson avec apparition de sensibilisations et allergies alimentaires chez l'enfant plus grand :
 - gène de la filaggrine (FLG), de SPINK5, et de la cornéodesmosine
- Quantité d'arachide présente dans l'environnement associée à l'apparition d'une allergie alimentaire à l'arachide +++
 - d'autant plus si altération du gène de la filaggrine

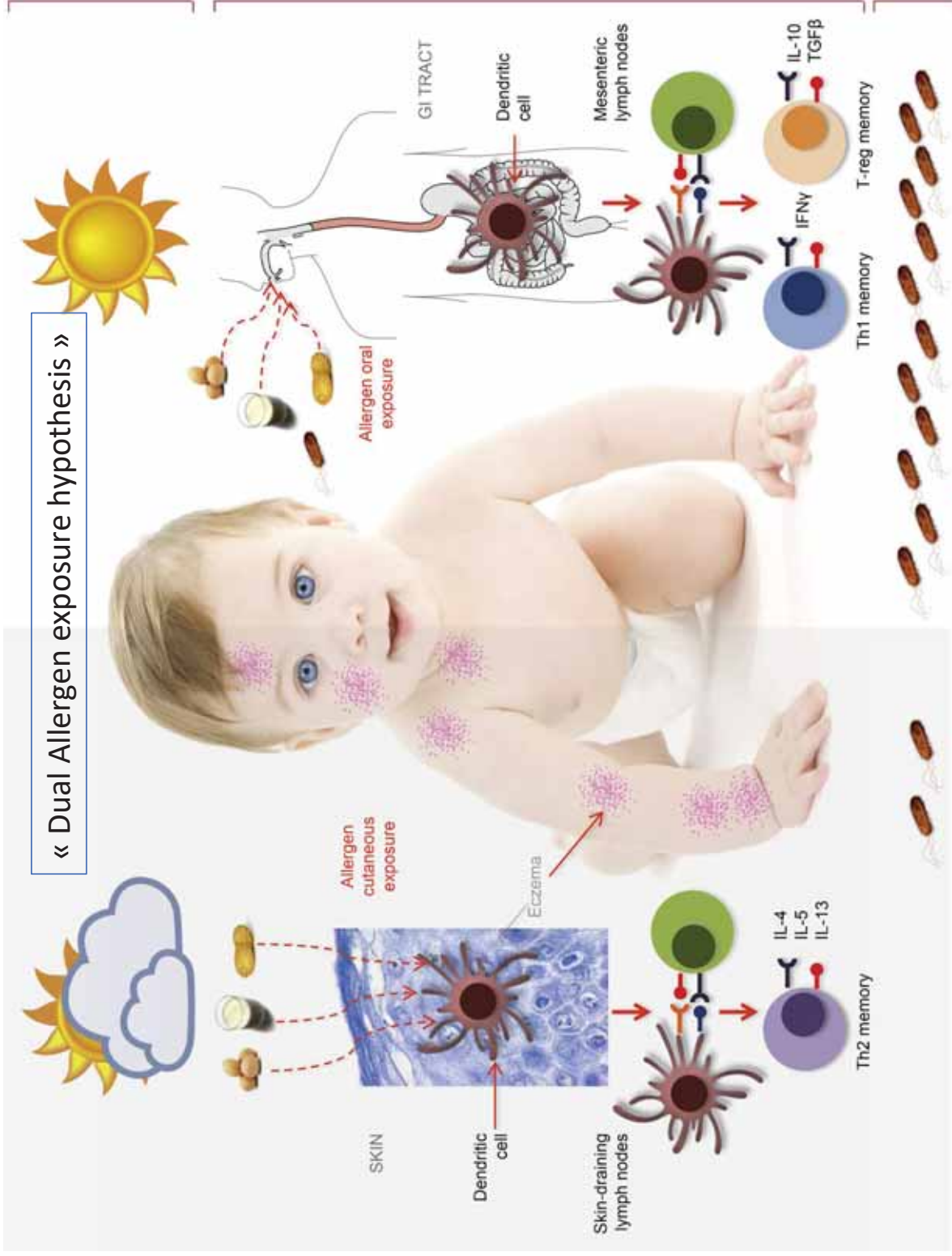
VITAMIN D
HYPOTHESIS



« Dual Allergen exposure hypothesis »

DUAL ALLEGEN EXPOSURE
HYPOTHESIS

HYGIENE
HYPOTHESIS



TOLERANCE

ALLERGY

Du Toit, 2016

Trois types d'actions préventives possibles

- Agir très tôt sur la barrière cutanée, via les émoullients et la diminution des agressions ?
 - L'utilisation des émoullients en préventif est contesté par la méta-analyse Cochrane récente
 - Mais la nature des émoullients choisis serait déterminante avec une efficacité plus importante d'une crème trilipidique composée de céramides, acide linoléique et cholestérol (Epiceram) pour diminuer la TEWL par rapport à un émoullient à base de paraffine
- Traiter activement la DA +++
 - S.aureus est impliqué dans le développement et la gravité des maladies atopiques, à savoir l'eczéma, la rhinite allergique et l'asthme.
 - Les enfants atteints d'une DA sévère et/ou allergiques à l'œuf et ayant une colonisation cutanée par S. aureus ont des valeurs d'IgEs arachide et blanc d'œuf plus élevées que ceux qui n'ont jamais été colonisés.
- Limiter +++ la présence d'allergènes dans l'environnement du nourrisson
 - Et leur application sur la peau (cosmétiques à base de protéines alimentaires)

Au total, les recommandations en 2023

- Pas de régime ni tabac pendant la grossesse, pas de tabagisme passif du nourrisson
- Favoriser l'accouchement par voie basse
- Pas d'utilisation abusive d'antibiotiques
- Compléments alimentaires: des pistes prometteuses mais aucune preuve (Vit D, Omega 3, Pré/Probiotiques)
- Traitement précoce et efficace de la dermatite atopique
- Allaitement
 - Au sein si possible, 4 à 6 mois
 - Pas de complément isolés à la maternité (favorise l'APLV)
 - Pas de régime maternel restrictif
 - Si complément de l'AM ou allaitement artificiel: PPN « standard »
- Débuter la diversification entre 17 et 24 semaines (4-6m)
 - Légumes, fruits
 - Gluten (6 mois)
 - Protéines animales: viandes, poissons, œuf
- Date d'introduction des aliments "allergisants" libre
- Démarche pro-active chez l'enfant à risque allergique
 - Pour la prévention de l'allergie à l'arachide et à l'œuf: introduction entre 4 et 6 mois (4-11 pour arachide)
- Immunothérapie allergénique rapide en cas de rhinite allergique

➤ **Un objectif: faciliter l'acquisition de la tolérance**

**MERCI POUR
VOTRE
ATTENTION !!**



- WWW.LESALLERGIES.FR
- WWW.ALLERGOLYON.ORG
- WWW.AFPRAL.ASSO.FR
- WWW.ASTHME-ALLERGIE.ORG