Allergologie : le meilleur de 2010-2011

G. Dutau, pédiatre, pneumologue, allergologue, Toulouse

ALLERGOLOGIE

Comme chaque année, la revue *Pediatrics* publie les meilleurs articles d'allergologie. Chaque article est analysé par un (ou des) spécialiste(s) du thème, le tout étant revu par Scott Sicherer dans un éditorial intitulé *Synopsis of the synopses*. Ce volume *(1)* constitue une somme considérable d'informations, d'où nous avons extrait les données les plus importantes ou les plus nouvelles pour les pédiatres qui, de plus en plus nombreux, s'intéressent à l'allergologie.

FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS PROTECTEURS

THÉORIE HYGIÉNISTE, ENCORE…

Depuis plusieurs années, un grand nombre d'études ont montré que « vivre à la ferme pendant les premières années de vie » diminuait le risque ultérieur d'allergie : c'est l'hypothèse hygiéniste *(2)*.

Une nouvelle enquête transversale portant sur 18 087 sujets montre que le risque de rhinite allergique diminue significativement chez les sujets qui ont vécu à la ferme au cours de leurs cinq premières années de vie ($p < 0,001$) *(3)*, effet observé dans tous les groupes d'âge : 16 à 30 ans ($p < 0,001$), 31 à 45 ans ($p = 0,002$), 46 à 60 ans ($p = 0,001$) et même, à un degré moindre, 61 à 75 ans ($p = 0,045$) [1]. Cet effet est plus important chez les plus jeunes. Chez ces derniers, il est également observé que plus les individus vivent dans une région très peuplée, plus le risque de rhinite allergique est élevé. L'effet protecteur est dû, entre autres, à l'exposition aux endotoxines des bactéries gram négatives, laquelle favorise la réponse Th1 et réduit la réponse Th2.

FILAGGRINE

On insiste actuellement sur les mutations des gènes codant pour la filaggrine, une protéine contenue dans les kératinocytes de la couche granuleuse de la peau qui est responsable de la disposition des filaments de kératine et de la formation de l'enveloppe cellulaire de la couche cornée [2]. Des mutations de ces gènes ont été incriminées au cours de la dermatite atopique (DA), de l'ichtyose, et même de l'asthme ou des allergies alimentaires. Le gène de cette protéine qui est responsable de la « fonction barrière » de la peau appartient au complexe de différenciation épidermique du chromosome 1q21.

Bonnelykke et al. ont suivi de façon prospective, tous les six mois pendant cinq ans, 411 enfants nés de mères asthmatiques, afin d'identifier les symptômes d'asthme ou d'eczéma et les sensibilisations aux principaux allergènes [3]. Les mutations du gène de la filaggrine (R501X et 2282del4) ont été recherchées chez 382 enfants blancs. En présence de ces deux mutations, le risque de développer un wheezing récidivant, un asthme et des exacerbations d'asthme de l'âge de un an et demi à cinq ans était significativement augmenté ; celui de développer une DA au cours de la première année était également augmenté ($p = 0,03$), alors que le risque de présenter des sensibilisations allergéniques était plus élevé à l'âge de quatre ans ($p = 0,0007$) mais pas à celui de un an et demi.

Chez ces enfants à haut risque allergique, les mutations du gène de la filaggrine sont donc associées à un profil temporel particulier des symptômes

d'atopie : asthme à début précoce, eczéma au cours de la première année, puis sensibilisations IgE-dépendantes. Ainsi, les anomalies de la fonction barrière de la peau constituent des facteurs de risque de développement des allergies (sensibilisations non seulement aux aéro-allergènes mais aussi aux allergènes alimentaires).

VITAMINE D

Depuis deux ans, un corpus d'études de plus en plus important suggère un lien entre le risque allergique et le déficit en vitamine D chez le nourrisson et l'enfant allergiques, et même avant la naissance, dans le sang du cordon, chez ceux qui vont développer des symptômes d'atopie (voir [27] et [28]).

Dans l'étude de Sharief et al., portant sur 3 136 enfants âgés de plus de un an, le déficit en vitamine 25(OH)D (taux inférieur à 15 ng/ml) était associé à une prévalence plus élevée de sensibilisations allergéniques à un ou plusieurs allergènes usuels, par comparaison avec les individus ayant un statut vitaminique D normal [4]. Les enfants ayant un 25(OH)D inférieur à 15 ng/ml avaient significativement plus d'allergies à l'arachide (OR 2,39), à l'ambroisie (OR 1,20) ou à un allergène quelconque. Toutefois, chez les 3 454 adultes (plus de vingt et un ans), la tendance, bien que comparable, n'était pas significative.

Il est postulé que la vitamine D n'intervient pas par ses effets régulateurs de la calcémie, mais par une action immunomodulatrice sur les cellules présentatrices d'allergènes et sur les cellules effectrices. Toutefois, il n'a pas été prouvé que la correction de ce déficit vitaminique pouvait diminuer le risque de sensibilisation.

Une autre étude montre une corrélation entre le déficit en vitamine D et la gravité de la DA évaluée par le Scorad (score for atopic dermatitis). Le 25(OH)D est plus bas au cours de la DA sévère (20,5 ± 5,9 ng/ml) versus la DA modérée (27,5 ± 8,3 ng/ml) ou légère (36,9 ± 15,7 ng/ml) [5]. Cependant, il n'existe pas, à notre connaissance, d'études sur les effets de la correction de ce déficit vitaminique au cours des DA sévères.

AUTRES FACTEURS

Les autres facteurs de risque sont « certains événements néonatals et périnatals » reconnus comme pouvant favoriser le risque allergique (antibiotiques, petit poids de naissance) ou le diminuer (allaitement maternel, nutriments divers), mais ils sont actuellement des sujets de controverses.

Un résultat curieux et inédit : une étude chinoise suggère une association entre une diminution de la durée de sommeil et le développement de sensibilisations IgE-dépendantes aux pneumallergènes et aux aliments, indépendamment de l'index de masse corporelle [6]. Selon les « reviewers », la diminution de la durée du sommeil affecte les fonctions immunitaires et favorise les infections.

EXPOSITION PRÉCOCE AUX ALLERGÈNES ET AUX POLLUANTS

CHATS ET CHIENS

Les effets préventifs de l'exposition aux allergènes de l'environnement sont plus ou moins controversés depuis les premières publications, en particulier ceux relevés dans l'étude de Nafstadt et al. [7] qui, en 2001, suggéra que l'exposition précoce aux animaux de compagnie, de la naissance à un an, diminuait le risque d'asthme à l'âge de quatre ans (OR 0,70 [0,5-1,10]) *(4)*, de rhinite allergique (OR 0,40 [0,50-1,00]) et de DA (OR 0,70 [0,50-0,90]) *(5)*. Toutefois certains résultats étaient à la limite du seuil de signification et les animaux de compagnie étaient divers. Depuis lors, ces résultats n'ont pas été confirmés et, par ailleurs, des effets différents ont été observés avec les expositions précoces au chat (facteur de risque) ou au chien (facteur de protection).

Epstein et al. relancent le débat en montrant que l'exposition précoce au chien (avant l'âge de un an) diminuerait à quatre ans le risque de DA alors que l'exposition au chat l'augmenterait [8]. Toutefois, bien qu'elle soit prospective, cette étude souffre d'un effectif insuffisant d'enfants atopiques (90 atteints de DA). Des études plus larges seraient indispensables. S'il existe, l'effet protecteur est modeste, de l'ordre de 20 à 30 % *(6)*.

BLATTES ET ACARIENS

Une étude de Rabito et al. confirme que, chez les enfants de quatre à dix-sept ans vivant dans les grandes métropoles, l'exposition aux blattes est corrélée au degré de sensibilisation et à la morbidité de l'asthme [9]. Le risque d'hospitalisation pour asthme aux urgences est quatre à cinq fois plus élevé pour une exposition à Bla g1 supérieure à 2 U/g de poussière versus une exposition inférieure à ce seuil. Par contre, ce constat n'est pas fait pour les acariens de la poussière. Cette étude confirme que l'exposition et la sensibilisation aux blattes favorisent un contrôle insuffisant de l'asthme.

Matsui et al. confirment que, chez les adolescents asthmatiques vivant dans les métropoles, le niveau des IgE sériques spécifiques (IgEs) est très significativement corrélé à l'importance de l'exposition aux acariens, aux blattes et aux allergènes de souris dans la chambre à coucher [10]. Des taux élevés d'IgE constituent le meilleur marqueur de gravité de ces asthmes qui surviennent chez des sujets polysensibilisés (blattes : 61 %, chat : 58 %, moisissures : 52 %, acariens : 47 %) et dans des familles à niveau socio-économique faible (< 15 000 dollars/an). Dans cette étude, les IgEs étaient corrélées au taux de NO exhalé (NOe) et au nombre de polynucléaires éosinophiles sanguins.

TABAC

Etait-il nécessaire de sélectionner deux nouveaux articles stigmatisant le tabagisme passif ? La réponse est oui. Les lois qui protègent les non-fumeurs dans les lieux publics sont significativement associées à un risque significativement diminué de symptômes d'asthme (OR 0,67) [11].

Le tabagisme maternel prénatal est étroitement associé à une diminution

du poids de naissance : parmi 2121 nouveau-nés, le poids de naissance est de 3360 g chez les enfants de femmes tabagiques versus 3771 g chez les enfants de celles qui ne fumaient pas ($p < 0,001$) [12]. Dans cette étude, le risque d'asthme était étroitement associé au tabagisme prénatal, puisque les OR étaient huit fois plus élevés chez les enfants exposés in utero (OR 8,80) que chez les non exposés (OR 1,30).

ALLERGÈNES ET ALLERGIES ALIMENTAIRES

PRÉVALENCE DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

Aux Etats-Unis, la prévalence de l'allergie alimentaire (AA) cliniquement expressive était de 2,5 % chez les 8203 participants de l'étude Nahnes (National Health and Nutrition Examination Survey) 2005-2006 *(7)* [13]. Par allergène, elle était de 1,3 % pour l'arachide, 0,4 % pour le lait, 0,2 % pour l'œuf, 1 % pour la crevette, ce qui signifie que certains sujets avaient une allergie à plusieurs aliments (1,3 % de la population). Le risque d'AA certaine ou possible était augmenté pour les sujets noirs non hispaniques (OR 3,06), les personnes de sexe masculin (OR 1,87) et les enfants (OR 2,04). L'AA était plus fréquente chez les enfants de un à cinq ans (4,2 %) et plus basse après soixante ans (1,3 %). L'arachide était l'allergène le plus souvent en cause entre six et dix-neuf ans (2,7 %). Comme dans les autres études, l'asthme était à la fois un facteur de risque et de gravité de l'AA, puisque, chez ceux qui avaient une AA certaine, le risque d'asthme au cours de l'année écoulée (OR 3,8) et d'admission pour asthme aux urgences (OR 6,9) était considérablement augmenté. Il est tout de même possible que cette étude sous-estime la fréquence de l'AA, car elle ne portait que sur les quatre principaux aliments.

ENTÉROCOLITE INDUITE PAR LES PROTÉINES ALIMENTAIRES

Une étude prospective (de la naissance à deux ans) et à large échelle (13019 nouveau-nés) fournit le taux de prévalence du syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) *(8)* : 0,34 % (44/13019) [14].

Les critères de ce diagnostic sont :

- ☐ un début avant neuf mois ;
- ☐ des vomissements ;
- ☐ une diarrhée ;
- ☐ l'association diarrhée et vomissements ;
- ☐ un délai d'apparition des symptômes de moins de vingt-quatre heures après l'ingestion de lait ;
- ☐ l'absence d'IgE spécifiques ;
- ☐ la reproduction de ces symptômes par un test de provocation oral (TPO) ou leur disparition après éviction.

Cette étude précise les symptômes du SEIPA :

- ☐ vomissements : 100 % ;
- ☐ somnolence : 77 % ;
- ☐ diarrhée : 25 % ;
- ☐ pâleur : 14 % ;
- ☐ diarrhée sanglante : 4,5 %.

Chez tous ces nourrissons, le diagnostic avait été porté avant six mois. 55 % ont guéri vers un an, 90 % vers trois ans. 8 (18 %) avaient une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) mais pas au soja (contrairement à des études antérieures). Autre enseignement : le chevauchement possible entre SEIPA et APLV [14].

TOLÉRANCE ALIMENTAIRE NATURELLE

Avec la multiplication des études sur les mécanismes de la tolérance alimentaire (tolérance naturelle et induction de tolérance), les pédiatres (en particulier allergologues) vont-ils revoir de fond en comble leurs conseils préventifs ? Deux études plaident en ce sens, mais il faudra les confirmer, ainsi que préciser les modalités d'administration des protéines alimentaires et leurs fenêtres d'opportunité, probablement différentes pour l'œuf, le lait ou l'arachide.

Le risque d'AA à l'œuf est globalement diminué lorsque l'œuf est introduit entre quatre et six mois et, au contraire, augmenté si l'introduction est différée après dix mois, aussi bien chez les enfants à haut risque allergique qu'à risque faible [15]. Mais il existe de grandes différences selon l'importance des antécédents allergiques, la présentation de l'œuf (poché, bouilli, brouillé, frit). Le risque allergique le plus faible a été observé avec l'œuf cuit introduit entre quatre et six mois (OR 0,2 [0,06-0,71] $p = 0,012$) (15). L'introduction d'œuf contenu dans les biscuits serait la meilleure solution pour obtenir une tolérance naturelle. Toutefois, malgré son effectif important ($n = 2589$), cette étude est limitée par son caractère rétrospectif. De larges études prospectives sont indispensables.

Une autre étude suggère que l'administration précoce de protéines du lait de vache (PLV), par exemple un supplément de lait en sus de l'allaitement au sein, pourrait promouvoir la tolérance aux PLV [16]. Dans cette grande étude prospective (13019 nourrissons) où le pourcentage d'APLV n'a été que de 0,5 % (66 enfants) *(9)*, le principal argument est que l'introduction des PLV a été très significativement plus précoce chez les enfants sans ALPV (61,6 ± 92,5 jours) que chez les enfants qui développèrent une APLV (116,1 ± 64,9 jours). Le pourcentage d'APLV fut beaucoup plus faible chez les nourrissons qui reçurent des PLV avant J14 (0,05 %) versus ceux chez qui elles furent introduites plus tard, entre les J105 et J194 (1,75 %). Sur les 66 enfants avec APLV, 64 (97 %) *(10)* ont toléré le soja, qui, d'après les auteurs, constitue une alternative raisonnable pour l'alimentation des patients atteints d'APLV. Des études supplémentaires sont nécessaires.

A Hongkong, où la fréquence de l'AA a l'arachide a augmenté, comme partout ailleurs, il est suggéré qu'une des causes de cette augmentation serait le remplacement de l'huile d'arachide non raffinée (100 à 300 µg/l de protéines) par l'huile d'olive [17]. En effet, en quinze ans, la consommation d'huile d'arachide par personne a diminué de trente fois alors que celle d'huile d'olive a augmenté dans la même proportion ! Pour Ho et al., cela a empêché l'acquisition de la tolérance orale à l'arachide, et a, dans le même temps, entraîné une augmentation des

possibilités de sensibilisation par les voies cutanée et respiratoire.
Toutefois, une étude chez 503 individus indique que les enfants atopiques dont les mères ont souvent consommé de l'arachide pendant la grossesse (deux fois par semaine ou plus) ont un risque important, dose-dépendant, de développer une sensibilisation à l'arachide (IgEs ≥ 5 kUA/l) [18]. Par contre, la consommation d'arachide pendant l'allaitement n'exposerait pas à une sensibilisation. L'inconvénient de cette étude est de ne pas préciser le pourcentage d'enfants qui ont développé des symptômes cliniques d'allergie à l'arachide. D'autres résultats sont comparables chez les enfants à risque atopique, mais pas en population générale [19].
L'Académie américaine d'allergie ainsi que l'Espghan (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ne recommandent plus l'introduction différée de la moindre protéine après l'âge de quatre mois. Comme on le voit, en raison de certains résultats discordants, il est difficile d'avoir pour l'instant une opinion définitive, que seules de larges études prospectives pourront éventuellement donner. Il demeure probable que l'acquisition d'une sensibilisation puis d'une allergie dépend de nombreux paramètres (facteurs génétiques, date d'introduction des diverses protéines alimentaires, nature de la microflore intestinale, événements périnatals, etc.).

DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

Il existe encore beaucoup trop d'exclusions alimentaires pour des diagnostics erronés d'AA basés sur la positivité des prick-tests (PT) et/ou celle des IgEs. Chez 125 enfants atteints de DA, âgés de un à dix-neuf ans (en moyenne quatre ans), chez qui des aliments avaient été exclus, la négativité du TPO a permis de lever cette interdiction dans 84 % à 93 % des cas [20]. Il faudrait développer de telles études en comparant les enfants atteints de DA ou non.
Une étude bien conduite montre qu'une biopuce est efficace pour le diagnostic de l'AA au lait de vache et à l'œuf de poule en termes de valeurs prédictives positives et négatives [21]. En raison du coût très important de ces techniques, il est recommandé de ne les utiliser que dans les grands centres d'allergologie tertiaires, après avoir effectué un dosage standard des IgEs. De plus, il faut garder en mémoire que le TPO reste le test de référence.
Depuis quelques années, le nombre des études sur les maladies digestives à éosinophiles (œsophagite, gastrite, entérocolite, rectocolite) est en très nette augmentation. Il a été suggéré que cette augmentation était due, au moins en partie, à une modification des critères de diagnostic *(11)*. Quoi qu'il en soit les problématiques sont nombreuses : l'utilité du dosage des IgEs pour détecter les causes allergiques des œsophagites à éosinophiles (c'est utile en particulier pour le lait) [22] ; les rapports entre « dysfonction alimentaire » *(12)* et gastroentérite à éosinophiles (elle atteindrait près de 20 % de ces enfants) [23] ; au cours de l'œsophagite à éosinophiles, l'existence d'une éosinophilie gastrique ou non ne modifie pas les symptômes de l'œsophagite ni la réponse à la fluticasone déglutie [24].

RHINITE ET ASTHME ALLERGIQUES

RHINITE ALLERGIQUE DU NOURRISSON

A notre connaissance, les données sur les rhinites allergiques du nourrisson sont très rares. L'étude prospective Paris (Pollution and Asthma Risk), portant sur 1850 enfants suivis jusqu'à dix-huit mois, montre que 9,1 % avaient des signes de rhinite allergique (écoulement nasal, éternuements ou obstruction nasale non liés à une infection virale) qui étaient significativement associés à une hyperéosinophilie sanguine (> 470/mm^3) et/ou une sensibilisation IgE-dépendante aux aéro-allergènes, en particulier les acariens [25].
L'étude allemande Mas (Multicentre Allergy Study), portant sur une cohorte de 1314 enfants suivis de la naissance à treize ans, montre que l'existence d'une rhinite allergique à l'âge préscolaire est associée à un wheezing entre cinq et treize ans (risque relatif de 3,82, $p < 0,001$) [26].

ASTHME

Les rapports entre la vitamine D et l'atopie concernent également l'asthme. Ainsi, Camargo et al. montrent qu'un taux diminué de 25(OH)D dans le sang du cordon est associé à une augmentation du risque d'infection virale basse (OR 2,04) [27]. De plus, toute augmentation de 10 nmol/l de la concentration sérique de 25(OH)D s'accompagnait d'une diminution du risque cumulé de wheezing à l'âge de cinq ans.
Une étude italienne montre que, parmi 75 enfants asthmatiques, seulement 7 (9,4 %) ont des taux suffisants de vitamine D (≥ 30 ng/ml) [28]. Fait important, il est montré une corrélation significative entre le niveau de vitamine D et les scores de contrôle de l'asthme ($p = 0,011$) [28]. Toutefois, cette étude est transversale, et elle ne permet pas de conclure à une relation de cause à effet entre un taux bas de vitamine D et un contrôle insuffisant de l'asthme.

CONCLUSIONS

L'année allergologique est marquée par plusieurs publications qui donnent de nouvelles orientations à la recherche et à la pratique.
Le concept de tolérance alimentaire est en train de s'imposer progressivement. Il convient de distinguer l'induction d'une tolérance alimentaire chez les patients déjà allergiques (modalité thérapeutique) et l'obtention d'une tolérance naturelle (moyen de prévention) par l'introduction plus précoce des protéines alimentaires. Dans ce dernier cas, les fenêtres d'opportunité varient avec la nature des protéines (lait de vache, œuf de poule, arachide), leur présentation, et également le génotype des individus. Si les sociétés savantes ne recommandent plus d'introduction différée des aliments après les âges de quatre à

six mois, des incertitudes demeurent encore, et le bon sens est de mise avant de disposer de données plus sûres.

La notion de barrière cutanée est liée en particulier à la filaggrine. Des mutations du gène qui code pour cette protéine expliquent certaines affections cutanées, en particulier l'eczéma atopique. Ces mutations sont probablement associées à d'autres manifestations de l'atopie comme l'asthme ou les allergies alimentaires. Actuellement, des études suggèrent que l'absence d'acquisition de la tolérance orale naturelle pourrait faciliter les sensibilisations aux aliments par voie cutanée et/ou respiratoire.

De nombreuses études portent sur les liens entre la vitamine D et les symptômes d'atopie. Des résultats montrent qu'un déficit sérique en 25(OH)D est associé à un risque élevé d'eczéma atopique, de wheezing et d'asthme. L'une de ces études associe même ce déficit à un mauvais contrôle de l'asthme ! Toutefois, les mécanismes, probablement immunologiques, de ces liens ne sont pas encore précisés, ni les implications pratiques éventuelles de ces résultats nouveaux.

Dans un résume final, « Synopsis of the synopses », Sicherer et Wood [29] résument les recommandations qu'ils formulent pour la conduite du diagnostic allergologique dans la pratique allergologique. Elles sont reprises ici en encadré. □

RECOMMANDATIONS [29]

1 Chez les nourrissons et les enfants allergiques, les décisions thérapeutiques doivent être prises en se basant sur les symptômes cliniques, la réalisation des prick-tests (PT) et de dosage des IgE spécifiques (IgEs). De nouveaux tests in vitro de dosage des IgEs tendent à supplanter le Rast (radio allergo sorbent test) *(1)*.

2 Les tests de détection des IgEs doivent être sélectionnés et interprétés en fonction des symptômes cliniques. La valeur du test peut varier en fonction de l'âge du patient, de l'exposition allergénique et des performances de chaque test.

3 La positivité des tests de détection des IgEs traduit la présence d'une sensibilisation, mais pas l'existence d'une allergie clinique. L'utilisation de panels de tests de détection des IgEs peut être responsable de résultats erronés.

4 Les tests de dosage des IgEs peuvent être influencés par des réactions croisées avec certaines protéines qui peuvent avoir ou non des implications cliniques.

5 Des valeurs élevées des IgEs (concentrations sériques élevées et/ou taille de la papule) sont en général corrélées avec un risque augmenté d'allergie clinique.

6 Les résultats des tests de dosage des IgEs ne sont pas corrélés à la gravité de l'allergie.

7 L'emploi de tests multiallergéniques de détection des IgE peut être utile pour la détection des maladies allergiques s'il existe une suspicion clinique. En cas de positivité, un test allergénique spécifique doit être envisagé.

8 Le dosage des IgG spécifiques dirigées contre un allergène spécifique n'est pas utile pour le diagnostic des allergies.

9 En raison de la limitation des tests, des évaluations supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le rôle des allergènes spécifiques ; il faut demander l'avis d'un allergologue.

(1) D'autres tests, comme le test d'activation des polynucléaires humains et les atopy patch tests (ATP) avec les aliments, doivent être validés par la recherche clinique avant d'être conseillés en pratique. Après des publications ayant mis en avant les ATP, en particulier au cours des AA au lait de vache ou à l'œuf de poule, en particulier au cours de stratégies combinées associant IgEs et ATP, la tendance actuelle est à la pondération en attentant de nouvelles publications. La lecture des ATP est difficile. Ils ne peuvent être recommandés dans la pratique clinique quotidienne.

Notes

(1) Pediatrics, 2011 ; *128 (suppl. 3) :* s91-s147.

(2) La théorie hygiéniste de l'allergie, formulée pour la première fois par David Strachan, considère que l'excès d'hygiène et d'antibiotiques dans la petite enfance a favorisé l'augmentation de la fréquence des maladies allergiques en déviant la balance immunitaire Th1-Th2 dans le sens Th2 (production d'immunoglobulines E). Inversement, l'exposition aux endotoxines bactériennes, ou un style de vie anthroposophique, réduirait le risque allergique en favorisant l'activité Th1. Cette dichotomie a été illustrée par les études de prévalence des allergies entre les ex Allemagne de l'Ouest (plus d'allergies et moins d'infections) et Allemagne de l'Est (moins d'allergies et plus d'infections). Ces différences ont pratiquement disparu plusieurs années après la réunification.

(3) Plus d'une vingtaine d'études, effectuées dans différents pays du monde, ont observé les mêmes résultats.

(4) Pour que le résultat ait été significatif, il aurait fallu que les deux bornes, inférieure et supérieure, de l'intervalle de confiance à 95 % soient inférieures à 1.

(5) Ici le résultat est significatif puisque l'OR est inférieur à 1, ainsi que les deux bornes de l'intervalle de confiance à 95 %.

(6) Conseil de lecture : l'éditorial de D.R. Ownby et C.C. Johnson, « Does exposure to cats or dogs in early life alter a child's risk of atopic dermatitis ? », *J. Pediatr.*, 2011 ; *158 :* 184-6.

(7) Programme d'étude de la nutrition sous tous ses aspects qui a débuté en 1960 aux Etats-Unis dans trente centres continentaux et qui porte sur toutes les classes d'âge.

(8) Conseil de lecture : E. Bidat et al., « Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires : nouvelle observation et revue de la littérature », *Rev. Fr. Allergol.*, 2011 ; *51 :* 701-5.

(9) Noter la très faible prévalence de l'APLV dans cette étude, la prévalence habituelle se situant autour de 2 % en population générale.

(10) Noter la très faible prévalence de l'AA au soja (3 %) chez les enfants atteints d'APLV, ce taux étant de 10 à 14 % dans la littérature.

(11) Voir C.W. DeBrosse et al., « Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999 », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010 ; *126 :* 112-9.

(12) Au cours de ce syndrome, souvent associé à des affections neurologiques, à un retard de développement psychomoteur et à un reflux gastro-œsophagien, il existe un comportement alimentaire anormal et des préférences alimentaires.

Références

[1] ERIKSSON J., EKERLJUNG L., LÖTVALL J., PULLERITS T., WENNERGREN G. et al. : « Growing up on a farm Leads to lifelong protection against allergic rhinitis », *Allergy*, 2010 ; *65 :* 1397-403.

[2] CAMPANELLI A., PIGUET V. : « Dermatologie », *Rev. Méd. Suisse*, 2008 ; *4 :* 112-5.

[3] BONNELYKKE K., PIPPER C.B., TAVENDALE R., PALMER C.N., BISGAARD H. : « Filaggrin gene variants and atopic diseases in early childhood assessed longitudinally from birth », *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2010 ; *21 :* 954-61.

[4] SHARIEF S., JARIWALA S., KUMAR J., MUNTNER P., MELAMED M.L. : « Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States : results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011 ; *127 :* 1195-202.

[5] PERONI D.G., PIACENTINI G.L., CAMETTI E., CHINELLATO I., BONER A.L. : « Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children », *Br. J. Dermatol.*, 2011 ; *164 :* 1078-82.

[6] ZHANG S., LIU X., KIM J.S., OUYANG F., WANG B. et al. : « Association between short sleep duration and the risk of sensitization to food and aero-allergens in rural chinese adolescents », *Clin. Exp. Allergy*, 2011 ; *41 :* 547-55.

[7] NAFSTAD P., MAGNUS P., GAARDER P.I., JAAKKOLA J.J. : « Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life », *Allergy*, 2001 ; *56 :* 307-12.

[8] EPSTEIN T.G., BERNSTEIN D.I., LEVIN L., KHURANA HERSHEY G.K., RYAN P.H. et al. : « Opposing effects of cat and dog ownership and allergic sensitization on eczema in an atopic birth cohort », *J. Pediatr.*, 2011 ; *158 :* 265-71.

[9] RABITO F.A., CARLSON J., HOLT E.W., IQBAL S., JAMES M.A. : « Cockroach exposure independent of sensitization status and association with hospitalization for asthma in inner-city children », *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2011 ; *106 :* 103-9.

[10] MATSUI E.C., SAMPSON H.A., BAHNSON H.T., GRUCHALLA R.S., PONGRACIC J.A. et al. ; INNER-CITY ASTHMA CONSORTIUM : « Allergen-specific IgE as a biomarker of expo-

sure plus sensitization in inner-city adolescents with asthma », *Allergy*, 2010 ; *65 :* 1414-22.
[11] DOVE M.S., DOCKERY D.W., CONNOLLY G.N. : « Smoke-free air laws and asthma prevalence, symptoms, and severity among nonsmoking youth », *Pediatrics*, 2011 ; *127 :* 102-9.
[12] BJERG A., HEDMAN L., PERZANOWSKI M., LUNDBÄCK B., RÖNMARK E. : « A strong synergism of low birth weight and prenatal smoking on asthma in schoolchildren », *Pediatrics*, 2011 ; *127 :* e905-12.
[13] LIU A.H., JARAMILLO R., SICHERER S.H., WOOD R.A., BOCK S.A. et al. : « National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma : results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010 ; *126 :* 798-806.
[14] KATZ Y., GOLDBERG M.R., RAJUAN N., COHEN A., LESHNO M. : « The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk : a large-scale, prospective population-based study », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011 ; *127 :* 647-53.
[15] KOPLIN J.J., OSBORNE N.J., WAKE M., MARTIN P.E., GURRIN L.C. et al. : « Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants ? A population-based study », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010 ; *126 :* 807-13.
[16] KATZ Y., RAJUAN N., GOLDBERG M.R., EISENBERG E., HEYMAN E. et al. : « Early exposure to cow's milk protein is protective against immunoglobulin E (IgE)-mediated cow's milk protein allergy », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010 ; *126 :* 77-82.
[17] HO M.H., LEE S., WONG W.H., LAU Y. : « Peanut oil and peanut allergy, foes or folks ? », *Arch. Dis. Child.*, 2011 ; *95 :* 856-7.
[18] SICHERER S.H., WOOD R.A., STABLEIN D., LINDBLAD R., BURKS A.W. et al. : « Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010 ; *126 :* 1191-7.
[19] KEMP A.S., PONSONBY A.L., DWYER T., COCHRANE J.A., PEZIC A., JONES G. : « Maternal antenatal peanut consumption and peanut and rye sensitization in the offspring at adolescence », *Clin. Exp Allergy*, 2011 ; *41 :* 224-31.
[20] FLEISCHER D.M., BOCK S.A., SPEARS G.C., WILSON C.G., MIYAZAWA N.K. et al. : « Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy », *J. Pediatr.*, 2011 ; *158 :* 578-83.
[21] D'URBANO L.E., PELLEGRINO K., ARTESANI M.C., DONNANNO S., LUCIANO R. et al. : « Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy », *Clin. Exp. Allergy*, 2010 ; *40 :* 1561-70.
[22] ERWIN E.A., JAMES H.R., GUTEKUNST H.M., RUSSO J.M., KELLEHER K.J. et al. : « Serum immunoglobulin E (IgE) measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis », *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2010 ; *104 :* 496-502.
[23] MUKKADA V.A., HAAS A., CRESKOFF MAUNE N., CAPOCELLI K.E., GILMAN N. et al. : « Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases », *Pediatrics*, 2010 ; *126 :* e672-7.
[24] AMMOURY R.F., ROSENMAN M.B., ROETTCHER D., GUPTA S.K. : « Incidental gastric eosinophils in patients with eosinophilic esophagitis : Do they matter ? », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010 ; *51 :* 723-6.
[25] HERR M., CLARISEE B., NIKASINOVIC L., FOUCAULT C., LE MAREC A.M. et al. : « Does allergic rhinitis exist in infancy ? findings from the PARIS birth », *Allergy*, 2011 ; *66 :* 214-21.
[26] ROCHAT M.K., ILLI S., EGE M.J. et al. ; MULTICENTRE ALLERGY STUDY (MAS) GROUP : « Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010 ; *126 :* 1170-5.
[27] CAMARGO C.A. JR, INGHAM T., WICKENS K., THADHANI R., SILVERS K.M. et al. ; NEW ZEALAND ASTHMA AND ALLERGY COHORT STUDY GROUP : « Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma », *Pediatrics*, 2011 ; *127 :* e180-7.
[28] CHINELLATO I., PIAZZA M., SANDRI M., PERONI D., PIACENTINI G., BONER A.L. : « Vitamin D serum levels and markers of asthma control in italian children », *J. Pediatr.*, 2011 ; *158 :* 437-41.
[29] SICHERER S.H., WOOD R.A. ; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY : « Allergy testing in childhood : using allergen-specific IgE tests », *Pediatrics*, 2012 ; *129 :* 193-7.