



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Revue Générale

## Prévention primaire de l'allergie alimentaire du jeune enfant, actualités et propositions



*Primary prevention of food allergy in young children: Update and proposals of French-speaking pediatric allergists belonging to the "Food Allergies" working group of the French Society of Allergology*

D. Sabouraud-Leclerc<sup>a,\*</sup>, E. Bradatan<sup>b</sup>, T. Moraly<sup>c</sup>, F. Payot<sup>d</sup>, A. Broué Chabbert<sup>e</sup>, R. Pontcharraud<sup>f</sup>, C. Larue<sup>g</sup>, A. Nemni<sup>h</sup>, A. Juchet<sup>i</sup>, M. Morisset<sup>j</sup>, A. Divaret-Chauveau<sup>k,l,m</sup>

<sup>a</sup> Service de pédiatrie générale et spécialisée, hôpital Américain, CHU de Reims, 47, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims, France

<sup>b</sup> Unité de pneumologie-allergologie, département pédiatrie, centre hospitalier régional de Namur, 185, avenue Albert-1er, 5000 Namur, Belgique

<sup>c</sup> Service d'allergologie, hôpital Saint-Vincent de Paul, groupement des hôpitaux de l'institut Catholique de Lille, 59000 Lille, France

<sup>d</sup> Hôpital Femme-Mère-Enfant, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

<sup>e</sup> Groupe de pneumo-allergologie pédiatrique, 1, rue de la Paderne, 31170 Tournefeuille, France

<sup>f</sup> Unité de diététique, CHU de Toulouse, 31000 Toulouse, France

<sup>g</sup> Unité d'allergologie, GHEF, 6–8, rue Saint-Fiacre, 77100 Meaux, France

<sup>h</sup> Unité d'allergologie, hôpital Robert-Ballanger, 93600 Aulnay-sous-Bois, France

<sup>i</sup> Clinique Rive-Gauche, 49, allée Charles-de-Fitte, 31076 Toulouse cedex 03, France

<sup>j</sup> Unité d'allergologie, CHU d'Angers, 49000 Angers, France

<sup>k</sup> Unité d'allergologie pédiatrique, hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>l</sup> EA 3450 DevAH, laboratoire de physiologie, faculté de médecine, université de Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>m</sup> UMR, CNRS 6249 chrono-environnement, université de Franche Comté, 25000 Besançon, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 17 juin 2021

Accepté le 4 janvier 2022

Disponible sur Internet le 9 février 2022

Mots clés :

Allergie alimentaire

Prévention primaire

Anaphylaxie

Céuf

Arachide

Fruits à coques

Cow's milk

### RÉSUMÉ

Les pédiatres francophones constatent, depuis quelques années, une augmentation inquiétante des cas d'allergies alimentaires et d'anaphylaxies chez des enfants de plus en plus jeunes avec polyallergies et polysensibilisations, portant sur des allergènes à haut potentiel anaphylactique comme l'arachide et les fruits à coques et impactant grandement la qualité de vie et le futur de ces enfants. En partant des données épidémiologiques actuelles, nous reprenons les principales causes de l'augmentation des allergies alimentaires ainsi que les données des études sur la barrière cutanée et son rôle fondamental sur l'apparition de sensibilisation(s) puis d'allergie(s) alimentaire(s). Les données concernant la voie digestive tolérogène, sont également rapportées, constituant une voie de prévention majeure. Nous avons également souhaité proposer des pistes sur la prévention de l'allergie aux protéines du lait de vache à partir des études observationnelles existantes. À la lumière de ces études, nous faisons des propositions de prévention, axées sur le nourrisson et concernant l'introduction du lait de vache, la prise en charge active de tout eczéma et la mise en place d'une diversification alimentaire précoce et large incluant les allergènes alimentaires à haut risque anaphylactique tels l'arachide et les fruits à coque, tout en prenant compte les habitudes familiales de consommation alimentaire.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [dsabouraud@chu-reims.fr](mailto:dsabouraud@chu-reims.fr) (D. Sabouraud-Leclerc).

## A B S T R A C T

## Keywords:

Food allergy  
 Primary prevention  
 Anaphylaxis  
 Hen's egg  
 Peanut  
 Nuts  
 Cow's milk

In recent years, pediatric allergists have observed a worrying increase in cases of food allergies and anaphylaxis in younger and younger children with polyallergies and polysensitizations, involving allergens with high anaphylactic potential, such as peanuts and nuts, greatly impacting the quality of life and the future of these children. After reviewing the current epidemiological data, we discuss the main causes of food allergies increase (including the hygienic hypothesis, the role of the intestinal microbiota and epigenetic modifications), data from studies on the skin barrier and its fundamental role in the development of sensitization and food allergies, data concerning the tolerogenic digestive tract applied in particular to eggs and peanuts, but also data concerning the prevention of allergy to cow's milk proteins. In the light of these studies, we make practical propositions focused on infants. They concern the date of the introduction of cow's milk, the early treatment of eczema and a broad food diversification, from 4 months, including food allergens with high allergic risk such as peanuts and nuts if consumed by family.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Dans notre pratique d'allergopédiatres, nous constatons depuis quelques années une augmentation inquiétante des cas d'allergies alimentaires (AA) et d'anaphylaxies chez des enfants de plus en plus jeunes avec polyallergies et polysensibilisations, portant sur des allergènes à haut potentiel anaphylactique comme l'arachide et les fruits à coques (FAC) et impactant grandement la qualité de vie et le futur de ces enfants. Cette augmentation d'anaphylaxies alimentaires chez l'enfant est aussi rapportée dans la littérature [1].

Un sous-groupe du groupe de travail « Allergies Alimentaires » de la Société française d'allergologie (SFA) s'est donc constitué dans le but de proposer des mesures de prévention primaire à partir des données de la littérature récente (revue non exhaustive, traditionnelle et non pas revue systématique) et de leur expérience de cliniciens. Ce travail a ensuite été validé par l'ensemble du groupe de travail « Allergies Alimentaires » de la SFA.

L'objectif de cet article est de faire des propositions de prévention primaire chez le jeune enfant en s'intéressant à la fois au versant cutané de la prévention (traiter précocement et efficacement un eczéma du nourrisson et éviter les contacts cutanés avec des protéines alimentaires pour éviter les sensibilisations) et au versant digestif de la tolérance alimentaire par le biais de la diversification alimentaire précoce et large, à partir des données de la littérature. De plus, dans un souci de prévenir les allergies aux protéines du lait de vache (APLV), à haut potentiel de sévérité quand elles sont persistantes, nous discutons également des pratiques les plus opportunes pour éviter l'APLV.

Ces propositions devront s'intégrer aux habitudes alimentaires et culturelles de la famille de l'enfant.

## 2. Contexte et épidémiologie

Les données toutes récentes de l'étude Elfe, cohorte de plus de 15 000 enfants nés en 2011 et recrutés en population générale, montrent une prévalence de l'allergie alimentaire en France, d'environ 6 % sur les 5,5 premières années de vie avec plus de 20 % d'enfants polyallergiques. Dans cette étude, la prévalence de l'allergie à l'arachide, aux FAC et au lait était respectivement de 0,85 %, 0,5 %, 3,5 %. Ces données ont été obtenues par questionnaires [2].

Les données du Réseau d'Allergo-Vigilance® [3], registre non exhaustif des réactions allergiques sévères en France, en Belgique et au Luxembourg, colligées entre 2002 et 2020, montrent que les allergènes les plus souvent responsables d'anaphylaxie, chez l'enfant de moins de 16 ans, sont l'arachide (24 % des déclarations), la noix de cajou (13,7 %) puis les laits de mammifères (lait de

vache et lait de chèvre/brebis : 8,9 %), la noisette (4,3 %) puis l'œuf (4,1 %). De plus, l'analyse des cas d'anaphylaxies déclarés chez le jeune enfant de moins de 4 ans, montre, que si avant 1 an, le lait et l'œuf sont les 2 premiers allergènes en fréquence, après 1 an, l'arachide et la noix de cajou représentent presque la moitié des déclarations (47,5 %) [4]. Au fil du temps et a fortiori depuis 2010, on note une augmentation de polyallergies et polysensibilisations dans les cas déclarés, avec émergence de nouveaux allergènes tels que le sésame, la noix, le pignon de pin... À partir de l'âge de 1 an, les cas de polysensibilisations/polyallergies concernent en majorité l'arachide, la noix de cajou et la noisette [4]. Les allergènes en cause sont semblables à ceux décrits dans les autres pays européens, aux USA et en Australie [5–8].

Ainsi, l'étude HealthNuts fournit des données robustes sur la prévalence des allergies alimentaires confirmées par test de provocation orale (TPO) à l'âge de 6 ans sur plus de 5000 enfants en population générale, en Australie [8]. À l'âge de 1 an, 3 % avaient une AA à l'arachide, seuls 18,5 % des enfants consommaient des FAC et la prévalence d'AA aux FAC rapportées par les parents était de 0,1 %. À l'âge de 6 ans, la prévalence d'AA aux FAC était de 3,3 % avec 2,7 % d'AA à la noix de cajou. Plus d'un tiers des enfants sensibilisés aux FAC à 1 an avaient une AA aux FAC à 6 ans. Parmi les 147 enfants allergiques à l'arachide à 6 ans, 45 % avaient au moins une AA aux FAC (36,7 % à la noix de cajou). Dans une enquête similaire, chez des enfants de 10 à 14 ans, la prévalence d'AA confirmée par TPO était de 4,5 % avec en tête de liste l'arachide (2,7 %) et les FAC (2,3 %) [9].

Les données de l'étude Pronuts, réalisée en Suisse, Espagne et Grande-Bretagne sur 122 enfants âgés de moins de 16 ans ayant au moins une allergie à l'arachide, ou aux FAC, ou au sésame avec réalisation de TPOs à visée diagnostique pour tous ces allergènes, montrent un taux très élevé de polyallergies alimentaires (60,7 % des enfants) [5]. Sur les 238 TPOs positifs, 55 % ont provoqué une réaction modérée à sévère ou sévère. Les allergènes les plus souvent en cause étaient l'arachide en Grande-Bretagne, la noix de cajou en Suisse et la noix en Espagne. L'âge de plus de 36 mois était significativement associé au fait d'avoir plusieurs AA (OR = 2,94 ; IC95 % [1,04–8,32]), nous amenant à conclure que la prévention primaire doit être mise en place très précocement.

Aux États-Unis, Gupta et al. ont réalisé deux enquêtes auprès d'enfants ( $n_1 = 38\ 408$ ) et d'adultes ( $n_2 = 40\ 443$ ) pour évaluer la prévalence des AA [6,7]. Ils estiment à 7,6 % la prévalence de l'AA chez l'enfant avec pour allergènes les plus fréquents l'arachide (2,2 %), le lait (1,9 %), les crustacés (1,3 %) et les FAC (1,2 %). Près de 40 % de ces enfants ont plusieurs AA ; plus de 40 % ont eu une réaction allergique sévère, 42 % ont eu recours au moins une fois aux services des urgences (19 % dans l'année qui précédait) et 40 % rapportent une prescription d'adrénaline. Chez l'adulte, la prévalence d'AA est estimée à 10,8 % avec pour les

allergènes les plus fréquents : les crustacés, le lait, l'arachide, les FAC et le poisson. Plus de 45,3 % présentent des polyallergies. Plus de 50 % ont présenté au moins une réaction allergique sévère et 38,3 % ont eu recours au moins une fois aux services des urgences. De ces deux études, on retient à nouveau un pourcentage élevé de polyallergies alimentaires, persistantes à l'âge adulte ainsi qu'un pourcentage très élevé de patients ayant expérimenté une anaphylaxie.

L'augmentation des anaphylaxies alimentaires est parallèle à l'augmentation des AA. Ainsi, aux États-Unis, une cohorte rétrospective met en évidence une augmentation des anaphylaxies de l'enfant de 117 % entre 2004 et 2016 (2,3 vs 5 pour 1000 personnes années) et une augmentation des anaphylaxies alimentaires de 177 % (86,3 vs 239,2 pour 1000 personnes années) essentiellement due aux FAC et céréales [10]. En Grande-Bretagne, Turner et al. rapportent une incidence d'hospitalisations pour anaphylaxie passant de 1 à 7 pour 100 000 patients par an entre 1992 et 2012 [11]. Le registre européen des anaphylaxies rapporte que les aliments les plus fréquemment imputés chez l'enfant de moins de 18 ans sont par ordre de fréquence : l'arachide, le lait de vache, l'œuf, la noix de cajou et la noisette [12].

Au vu de tous ces éléments, la mise en place de stratégies de prévention primaire des AA est devenue aujourd'hui un enjeu de santé publique. Ainsi, même si les données épidémiologiques françaises n'atteignent pas (encore ?) le niveau des données provenant des pays anglo-saxons, en pratique clinique, les pédiatres allergologues francophones rencontrent les mêmes caractéristiques cliniques chez leurs petits patients avec augmentation inquiétante de cas d'allergies alimentaires à haut risque anaphylactique (sensibilisations précoces annonciatrices de polyallergies, fréquence d'associations de l'allergie à l'arachide à des allergie[s] à un ou plusieurs FAC, augmentation inquiétante des allergies à la noix de cajou).

Chez l'enfant allergique à un ou plusieurs de ces aliments, le risque anaphylactique en cas d'ingestion accidentelle est notable. L'enfant doit toujours avoir à disposition une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline auto-injectable et les familles doivent avoir bénéficié d'éducation thérapeutique à l'éviction alimentaire et à la prise en charge de l'anaphylaxie. Du fait du risque anaphylactique et de la nécessité du maintien permanent du régime d'éviction, les AA ont un impact négatif sur la qualité de vie, entravant la vie sociale dès la petite enfance [13]. De plus, ces allergies persistent pour la plupart à l'âge adulte (taux de guérison spontanée de l'allergie à l'arachide et/ou aux FAC inférieur à 20 %) [14], avec un risque d'accident anaphylactique sévère voire léthal toujours présent en cas d'erreur alimentaire, ce qui nous renforce dans la nécessité de proposer très tôt des mesures de prévention primaire.

### 3. Comprendre les raisons de l'augmentation des AA pour mieux prévenir

Les raisons de l'augmentation des AA sont multiples. Au-delà des causes maintenant bien connues que sont le mode de vie occidental avec la diminution d'exposition microbienne (théorie hygiéniste), la mondialisation de l'alimentation avec exposition à de nouveaux allergènes... D'autres hypothèses ont plus récemment été développées (*novel food*, modifications épigénétiques, facteurs génétiques).

S'il existe des facteurs protecteurs de l'AA comme l'habitat rural, une diversification alimentaire précoce et variée, d'autres facteurs à risque d'AA sont identifiés : un terrain atopique familial, une dermatite atopique précoce, une naissance par césarienne, une antibiothérapie en période néonatale... (Tableau 1).

**Tableau 1**

Principales causes de l'allergie alimentaire du nourrisson et du jeune enfant.

Facteurs favorisants modifiables	
Perturbations du microbiote intestinal (césarienne, antibiotiques, protecteurs gastriques)	Lien démontré
Exposition aux allergènes alimentaires par voie cutanée (sensibilisation cutanée)	Lien démontré
Retard de la diversification alimentaire	Lien démontré
Déficit en vitamine D	Lien suspecté
Régime alimentaire pauvre en oméga 3	Lien non démontré
Régime alimentaire riche en aliments ultratransformés, graisses et sucres (rôle des AGEs)	Lien non démontré
Facteurs non modifiables	
Facteurs épigénétiques	Liens démontrés
Enfants d'origine ethnique africaine/asiatique, migration récente	Lien suspecté
Rôle de l'hérédité (atopie familiale, anomalie FLG ?)	Lien démontré
Sexe masculin	Lien non démontré

AGEs : produits de glycation avancée ; FLG : filaggrine.

#### 3.1. Hypothèse hygiéniste/importance du microbiote intestinal

La théorie hygiéniste, initialement développée par Strachan en 1989 stipule que le mode de vie occidental limite l'exposition microbienne et favorise ainsi la dysbiose (état de déséquilibre dans l'écosystème microbien) [15].

L'évolution de nos modes de vie a effectivement conduit à une diminution de la diversité d'exposition microbienne en période périnatale. Or, cette diversité d'exposition microbienne très tôt dans la vie a un rôle primordial dans la stimulation du système immunitaire de type Th1. En l'absence de stimulation de la voie Th1, on observe une stimulation de la voie Th2, responsable du développement des maladies allergiques et auto-immunes [16].

Le rôle du microbiote sur le système immunitaire, a été bien démontré, il ne s'agit pas d'une simple cohabitation. Ainsi les souris axéniques (vierges de tout germe) sont incapables de développer un état de tolérance aux allergènes alimentaires. Ce mécanisme de tolérance du microbiote sain est favorisé par la production d'acides gras à chaîne courte, liée à la fermentation des fibres alimentaires et agissant sur le système immunitaire et notamment les cellules T régulatrices [17]. On comprend ainsi que tout état de dysbiose est susceptible de modifier la nature de la réponse immunitaire, comme cela se voit au niveau épidémiologique : certains facteurs influençant le microbiote sont associés à un risque accru d'allergie alimentaire (naissance par césarienne, prise d'antibiotiques, alimentation pauvre en fibres...) [18]. Chez l'homme, des études ont démontré des différences de composition microbienne du tube digestif entre les sujets allergiques et les sujets tolérants, même si pour l'instant aucune étude ne permet de déterminer le microbiote idéal [19].

Le microbiote se constitue de façon progressive dans les premiers mois de la vie, pour atteindre une composition et une variété « adulte » à l'âge de 2 ans. Il semble que la dysbiose précède la survenue d'allergies alimentaires. Plusieurs études ont démontré une association, dépendante de l'âge, entre les anomalies du microbiote et la survenue ultérieure de sensibilisations alimentaires [20,21]. La période périnatale semble être la fenêtre d'opportunité pour les interventions préventives sur le microbiote [22].

#### 3.2. Hypothèse de la dualité d'exposition aux allergènes

L'équipe de G. Lack a montré que la sensibilisation alimentaire se fait par une exposition cutanée à l'allergène favorisée en général, mais pas systématiquement, par une peau lésée [23]. Cette sensibilisation par voie cutanée est consécutive à la rupture de la barrière cutanée. Celle-ci peut exister avant même l'apparition de lésions cliniques de DA comme le suggère l'augmentation des pertes

insensibles en eau constatée avant même l'apparition d'un eczéma et corrélée à la survenue d'allergie alimentaire à l'âge de 2 ans [24].

Il a été également bien démontré que lorsque la dermatite atopique, apparaît dans les 6 premiers mois de vie, elle est corrélée au développement ultérieur d'allergies alimentaires, avec un risque d'autant plus élevé que l'atteinte cutanée apparaît tôt et est sévère [25].

La quantité d'arachide présente dans l'environnement est associée à l'apparition d'une allergie alimentaire à l'arachide, d'autant plus qu'il existe une altération du gène de la *filaggrine* (*FLG*). Cette exposition semble ubiquitaire, non seulement dans l'habitat [26], mais également à l'extérieur, Brough et al. ayant détecté la présence de protéines d'arachide dans 100 % des écoles anglaises testées, et rendant, de fait, la réduction de l'exposition cutanée aéro- ou manuportée difficile [27]. En France, les habitudes alimentaires sont différentes et il est vraisemblable qu'il y ait beaucoup moins d'arachide dans l'environnement scolaire et domestique, sauf chez les familles en consommant régulièrement (cuisine ou apéritifs).

À l'inverse, l'exposition précoce aux allergènes, via la voie digestive, a été démontrée tolérogène. L'étude la plus emblématique étant la LEAP study pour l'arachide, montrant que l'introduction précoce d'arachide, chez des enfants à risque (sensibilisés à l'œuf ou porteurs d'une dermatite atopique) diminue de façon significative la survenue d'une allergie à l'arachide à l'âge de 5 ans [28].

### 3.3. Hypothèse de modifications épigénétiques

Des modifications épigénétiques, par adaptation génomique à l'environnement, interviennent dans l'apparition des maladies allergiques et notamment des allergies alimentaires.

La modification épigénétique la plus connue est la méthylation de l'ADN (CH<sub>3</sub> sur segments CpG) [29], prouvée dans l'allergie à l'arachide lors des TPO diagnostiques (méthylation sur 96 CpG) [30]. Do et al. ont récemment étudié 21 enfants allergiques à l'arachide chez qui l'expression des gènes ainsi que les modifications de méthylation de l'ADN sont observées au décours du TPO lors de réactions sévères. L'étude des gènes de sévérité et des groupes CpG identifie 4 interconnexions gène CpG lors de la réponse immunitaire et cellulaire [31].

La variation d'acétylation des histones est un phénomène fréquemment rapporté dans les mécanismes de l'épigénétique. L'étude prospective de la cohorte Assessment of Lifestyle and Allergic Disease During Infancy (ALADDIN) a montré une association entre le degré d'acétylation des histones dans le placenta et le risque de sensibilisation aux allergènes alimentaires, surtout au niveau de 3 gènes [32]. Plus le niveau d'acétylation est bas, plus le risque d'allergie est élevé [33]. Par ailleurs, Poole et al. ont étudié chez 80 enfants, allergiques alimentaires ou non, l'expression des gènes, la méthylation de l'ADN et un ensemble de facteurs immuns reliés aux Toll like récepteurs (TLR2, TLR4, CD14). L'expression des TLR2, TLR4, et CD14 varie significativement entre les enfants allergiques aux fruits à coque ou à l'arachide et les autres (allergiques à l'œuf ou sans allergie alimentaire). La méthylation de l'ADN dans les zones promotrices de ces gènes, joue un rôle important dans leur expression [34].

Kanchan et al. ont également montré que les modifications génétiques les plus fréquemment associées à l'allergie alimentaire viennent des loci MALT 1, FLG et HLA, indiquant un mécanisme lié au système immunitaire et aux anomalies de barrières [35].

### 3.4. Facteurs de risque d'AA

Les facteurs de risque identifiés d'allergie alimentaire sont très nombreux, certains étant modifiables, d'autres pas. Le terrain génétique, le sexe, l'ethnie ne sont pas modifiables.

Les facteurs génétiques concernent l'héritabilité. En effet, les enfants ayant un parent allergique ont deux fois plus de risque et ceux dont les deux parents sont allergiques ont quatre à six fois plus de risque de devenir allergiques [36]. Une étude portant sur les jumeaux homozygotes a évalué l'héritabilité de l'allergie à l'arachide à 81 % lorsqu'un des deux jumeaux est allergique à l'arachide [37]. Un grand nombre de gènes sont impliqués dans l'allergie alimentaire, notamment les mutations du gène de la *filaggrine*. Il a été montré que les loci des gènes codant pour l'allergie à l'arachide se situent sur HLA-DR et HLA-DQ [38]. Concernant l'APLV, la même équipe a mis en évidence une altération de méthylation des gènes codant dans les réponses TH1-TH2 ainsi que ceux impliqués dans la régulation de l'IL4 et l'IL13. L'influence du sexe a été remarquée concernant l'allergie sévère à l'arachide, prédominante chez les filles [39]. Par contre, les allergies alimentaires uniques ou multiples sont plus fréquentes chez les garçons [40].

L'origine ethnique est également un facteur de risque. Ainsi, les enfants d'origine asiatique ou africaine, de migration récente, seraient plus à risque de développer une AA que les enfants d'origine caucasienne en pays industrialisé (Australie, Amérique du Nord, Grande-Bretagne) [41].

À l'inverse, il est possible de prévenir l'AA en évitant la surprescription d'antibiotiques et d'antiacides [42], et ce d'autant plus que le nouveau-né est à risque atopique. Les césariennes contribuent à l'augmentation de ce risque en raison de l'absence de passage par la filière vaginale, ce qui empêche le contact avec la flore vaginale et la colonisation adéquate du microbiote du nouveau-né. L'augmentation de la prescription d'antibiotiques à large spectre interfère également avec le développement des allergies dans les études épidémiologiques, probablement par une modification et un appauvrissement du microbiote intestinal [43].

D'autres facteurs pourraient contribuer à l'augmentation des AA.

Un déficit en vitamine D a été évoqué. En effet, celle-ci jouerait un rôle dans la production et la fonction des immunoglobulines de type E (IgE) [44]. Ainsi, des études observationnelles aux États-Unis, montrant une prescription plus importante des stylos auto-injecteurs d'adrénaline dans les états du nord, moins ensoleillés qu'au sud, avaient suggéré le rôle favorisant d'une déficience en vitamine D dans la survenue des AA [45]. De plus, une étude australienne avait montré aussi que les enfants australiens présentant une déficience en vitamine D avaient un risque accru d'allergie à l'arachide et à l'œuf [46]. Cependant, la méta-analyse récente de Yepez Nunuez et al. n'a pas été concluante sur le rôle de la vitamine D [47]. Une étude est actuellement en cours sur les effets de la supplémentation en vitamine D dans la survenue d'allergies alimentaires à un an [48]. Pour l'instant, bien que la supplémentation en vitamine D durant la grossesse semble être bénéfique pour la prévention de l'asthme chez l'enfant, aucune étude n'a montré son efficacité dans la survenue de l'allergie alimentaire [49].

La consommation réduite d'acides gras oméga 3 polyinsaturés à longue chaîne, résultant de la consommation de produits ultra transformés a également été incriminée dans l'étiologie des AA. Cependant, il n'y a pas d'arguments suffisants pour proposer une supplémentation maternelle durant la grossesse ou l'allaitement pour prévenir l'apparition d'allergie chez l'enfant [49,50].

De même, il n'y a pas de preuves aujourd'hui pour recommander la supplémentation de pré ou probiotiques dans l'alimentation de la femme enceinte et/ou du nourrisson pour prévenir les AA [51].

De plus, notre régime occidental abondant en viandes grillées, matières grasses et sucres, est riche en produits de glycation avancée (AGEs) et alarmines. Ceci favoriserait le développement des AA en initiant des réponses immunitaires inadéquates [52]. Le rôle de l'obésité est également évoqué, probablement via l'inflammation chronique [53].

#### 4. À quels enfants proposer une prévention de l'allergie alimentaire ?

La prévention primaire vise à éviter l'apparition de sensibilisations respiratoires et/ou alimentaires chez un enfant à risque atopique. Du fait du rôle majeur de la dermatite atopique dans la genèse des AA, nous rappellerons l'importance de son traitement précoce et efficace (qui relève de la prévention secondaire).

Le risque atopique est classiquement défini par l'existence d'au moins un antécédent familial d'atopie (parents, fratrie) [54]. Il a été montré qu'environ 30 % des nouveau-nés ont au moins un antécédent atopique familial, 5 % en ont deux et 60 à 65 % n'en ont pas.

Le risque de développer une atopie est de 10 à 15 % chez les enfants sans antécédents atopiques, 30 % en cas d'un antécédent et autour de 60 % en cas de double atopie parentale [55]. Il est donc facile de constater que si on ne propose de la prévention qu'aux enfants à risque atopique déterminé par les antécédents familiaux (10 à 12 % des nouveau-nés), on ne protégera pas les 10 à 12 % des nouveau-nés, sans atopie familiale, qui développeront de l'atopie et on ignorera 50 % des enfants qui vont développer une maladie atopique.

Il nous paraît donc licite, en accord avec d'autres équipes, de proposer les mesures de prévention à tous les enfants à naître, quels que soient leurs antécédents familiaux [56].

En effet, pour une prévention précoce de l'allergie alimentaire, on ne peut se limiter aux critères de sélection de l'étude LEAP (arachide) ou de l'étude PETIT (œuf) qui concernaient des nourrissons à très haut risque atopique (dermatite atopique sévère et/ou allergie à l'œuf) [28,57]. De plus, les résultats de l'étude EAT, réalisée en population générale, confirment la nécessité d'appliquer ces mesures de prévention précoce à tous les nourrissons, atopiques ou non [58].

#### 5. La peau, voie de sensibilisation : agir sur la barrière cutanée

La première année de vie est une période cruciale dans l'apparition des AA via l'altération de la barrière cutanée. La DA, surtout modérée à sévère, et d'apparition précoce, surtout avant 3 mois, est ainsi considérée comme le principal facteur de risque d'AA chez le jeune enfant (risque de 30 à 50 %) selon les populations étudiées [59–61]. Certaines mutations, comme celles concernant le gène de la *filaggrine*, de *SPINK5*, et de la cornéodesmosine, prédisposent aussi à des formes sévères de DA chez le nourrisson avec apparition de sensibilisations et allergies alimentaires chez l'enfant plus grand [62]. L'inflammation cutanée précoce et/ou grave est plus fortement associée à la sensibilisation et à l'AA que l'inflammation tardive ou moins sévère. Trois types d'actions préventives sont possibles : agir très tôt sur la barrière cutanée, via les émoullients et la diminution des agressions ; traiter activement la DA ; limiter la présence d'allergènes dans l'environnement du nourrisson [48,63] (voir synthèse des conseils Tableau 2).

Ainsi, réduire à la fois la sévérité et la durée de la DA pourrait réduire l'incidence de l'AA [48]. Plusieurs essais cliniques se sont attachés à renforcer la barrière cutanée pour limiter l'interaction entre les allergènes et le système immunitaire cutané et empêcher son activation.

##### 5.1. Intervention sur la barrière cutanée : utilité des émoullients ?

La barrière cutanée des enfants ayant une AA, associée ou non à une DA, est déficiente (augmentation de la perte insensible d'eau, déficit en FLG et diminution des lipides à longues chaînes) [64–67]. Les émoullients réduisent la perte d'eau cutanée et améliorent

**Tableau 2**

Prévention de l'allergie alimentaire : éviter la sensibilisation cutanée.

Prévention de l'AA : prévenir la sensibilisation cutanée	
Traitement précoce et actif de tout eczéma du nourrisson par des émoullients et dermocorticoïdes pour restaurer la barrière cutanée	Efficacité démontrée
Proscrire les cosmétiques/émoullients à base de protéines alimentaires	Lien démontré
Bien se laver les mains après avoir utilisé ou consommé de l'arachide et/ou de FAC avant de toucher un nourrisson	Lien démontré
Application préventive d'émoullients	Efficacité non démontrée

AA : allergies alimentaires ; FAC : fruits à coques.

l'hydratation de la peau. En 2015, Kelleher et al. ont montré qu'une mesure augmentée du TEWL (perte insensible d'eau transcutanée) à 2 jours et 2 mois de vie, prédisait l'apparition d'une DA à 1 an. L'utilisation en période néonatale d'émoullients chez des nouveau-nés à risque protégeait de la DA à 6 et 12 mois selon trois autres études [68–70]. Par contre, il n'y avait pas différence en termes de sensibilisation IgE médiée aux allergènes alimentaires, avec ou sans application d'émoullient [71]. On ne retrouve pas non plus de bénéfices en diminuant l'exposition à des substances irritantes telles que les savons, le laureth sulfate de sodium, les shampoings, l'eau dure ou des allergènes domestiques sur la fréquence d'apparition et la sévérité de l'eczéma. Cependant, les nourrissons présentant des mutations FLG et exposés à de l'eau dure, ont une incidence accrue de la DA et une plus grande perte d'eau transcutanée (TEWL) [72,73]. D'autres études, menées ensuite chez de plus grandes cohortes de nourrissons à haut risque atopique, n'ont pas retrouvé d'effets significatifs de l'application d'émoullients sur la prévention de la DA ou concernant l'apparition de sensibilisations alimentaires ou respiratoires [69,72–74]. L'étude la plus récente, Preventadall, portant sur 1394 nourrissons ne retrouve pas non plus d'efficacité préventive des émoullients sur l'apparition d'une DA et/ou une sensibilisation alimentaire [75]. L'application préventive d'émoullients chez les enfants à risque d'atopie n'est donc pas recommandée en conclusion de ces études. Cependant, les émoullients utilisés sont assez hétérogènes de par leurs ingrédients et formulations. Certaines études utilisent de la vaseline (BEEP study [74]), d'autres des émoullients à base de paraffine (PreventADALL Study [75]) ou encore des crèmes trilipidiques contenant des céramides, de l'acide linoléique et du cholestérol (PEBBLE study [69]). Ces études sont difficiles à comparer puisqu'elles diffèrent dans les modalités de recrutement et âge des nourrissons, lieux, rythme (quotidien, pluriquotidien ou pas) et durée des applications. Il peut y avoir aussi des biais dans les résultats (lacunes dans la communication des données, sous-estimation de l'occurrence de la DA, surestimation de l'effet des interventions, possibilité d'appliquer des émoullients dans les groupes témoin si besoin).

Récemment, Sindher et al. ont montré que la nature des émoullients choisis est 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 [76]. Des études complémentaires seront donc nécessaires pour déterminer l'impact réel des émoullients sur la prévention de la DA et des AA.

##### 5.2. Réduire l'inflammation, traiter la DA précocement

Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité de traiter précocement et activement toute DA dans le but d'éviter une sensibilisation par voie cutanée aux trophallergènes voire aux pneumallergènes. L'application d'un émoullient (tri lipidique si possible), au moins une

fois par jour en cas DA modérée à sévère sur le corps entier, en association à un traitement par dermocorticoïdes permet de diminuer la sévérité de la DA et d'espacer les poussées. La réduction de l'inflammation causée par la DA va prévenir la sensibilisation et l'allergie alimentaire. Cela est illustré par les constatations de l'étude HealthNuts, où 50 % des enfants atteints d'une DA grave d'apparition précoce ont développé des allergies à l'œuf, à l'arachide ou au sésame à l'âge de 12 mois. On constate aussi une augmentation dose-dépendante des sensibilisations alimentaires en corrélation directe avec l'augmentation des niveaux de SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) chez les enfants entre 4 et 11 mois. Il a également été démontré que le délai de prise en charge de la DA augmente le risque d'AA pour chaque mois qui passe [77–80].

Ainsi, agir sur la durée et sévérité de la DA permet de diminuer l'impact d'une exposition épicutanée aux protéines alimentaires de l'environnement et de prévenir la sensibilisation et l'AA qui s'ensuit. Actuellement, l'étude « PACI » au Japon s'intéresse à l'utilisation « précoce et agressive » de traitements anti-inflammatoires topiques chez les nourrissons atteints de DA précoce et son impact sur la diminution de sensibilisation ou d'allergie alimentaire à l'œuf [81]. En pratique, le traitement de la DA devra être précoce et adapté à chaque patient. Le taux d'adhésion au traitement par émoullissants est en général assez bas, de l'ordre de 25 à 50 % ; pour les corticoïdes topiques, il y a souvent une crainte à leur utilisation, ces traitements doivent donc être associés à de l'éducation thérapeutique et à un suivi très régulier. Le traitement actif d'une colonisation cutanée bactérienne par *Staphylococcus aureus* est recommandé, ce germe étant reconnu parmi les facteurs aggravants des maladies atopiques [82].

Une analyse de données collectées lors de l'étude LEAP montre que le *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. Ces résultats sont indépendants de la gravité de la DA. De plus, ils montrent que chez ces enfants colonisés (par voie cutanée et/ou nasale), l'instauration de la tolérance aux aliments est retardée. Ainsi, ils sont susceptibles de voir leur allergie à l'œuf persister jusqu'à l'âge de 5 ou 6 ans. Ces enfants présentent aussi un risque plus élevé de développer une allergie à l'arachide, et ce même s'ils avaient ingéré de l'arachide dès leur inclusion dans l'étude. Ces résultats sont également indépendants de la gravité de la DA. Le rôle de *S. aureus* en tant que facteur environnemental pourvoyeur d'AA devra donc être pris en considération à l'avenir lors d'interventions visant à prévenir l'allergie, induire et maintenir la tolérance à l'égard des aliments allergisants chez les nourrissons eczémateux [82].

### 5.3. Éviction des allergènes alimentaires dans l'environnement

Chez les enfants atteints de DA modérée/sévère ou d'une mutation FLG, l'exposition à l'arachide est associée à la sensibilisation et à un haut risque de développement d'une allergie à l'arachide [27]. Une association significative entre la consommation domestique d'arachide, d'amande ou de noix et la sensibilisation à ces mêmes allergènes a été démontrée, en corrélation avec la DA de l'enfant et une sensibilisation à l'œuf concomitante. Dans les foyers où il n'y a pas de consommation de ces aliments, aucun enfant n'est sensibilisé [83,84].

L'impact de l'éviction des allergènes alimentaires environnementaux a été testé dans de multiples essais et dans le cadre d'une intervention à multiples actions pour prévenir les maladies allergiques chez l'enfant [85]. Au stade actuel de nos connaissances, il est difficile de mettre en place de telles consignes.

Cependant, il est actuellement très important de conseiller aux parents d'éviter de mettre en contact la peau du nourrisson avec des protéines alimentaires, soit de façon indirecte lorsque les parents en consomment ou en cuisinent, soit par application d'émoullissants contenant des protéines alimentaires (huile d'amande, de coco, beurre de karité, crèmes à base de sésame, avocat, lait, avoine, etc.) pour prévenir une sensibilisation ou l'aggravation d'une allergie préexistante [86–89].

## 6. L'alimentation : induction d'une tolérance par voie digestive

À l'inverse de la peau, de nombreuses études montrent que la voie digestive est tolérogène, prévenant le développement de l'AA.

Si les recommandations de diversification alimentaire ont beaucoup évolué au fil du temps, il semble qu'il faille profiter d'une fenêtre d'opportunité, autour de 4 à 6 mois pour induire cette tolérance alimentaire, et tout particulièrement avec les aliments à haut potentiel allergénique et chez les nourrissons à haut risque atopique [90].

On dispose ainsi d'études observationnelles et interventionnelles qui peuvent concerner l'introduction précoce d'un seul aliment (principalement œuf, lait de vache, blé, arachide) ou de plusieurs aliments ou groupes d'aliments. Ces études ont été réalisées, soit en population à risque atopique déterminé par les antécédents personnels et/ou familiaux, soit en population générale, ou encore en population rurale, connue pour être à plus faible risque atopique dans le but d'évaluer les facteurs protecteurs. Lors des études interventionnelles, l'introduction du ou des aliments étudiés se fait entre 4 et 6 mois, ou après 6 mois [91–93] (sauf pour le lait que nous étudierons plus en détail dans le chapitre suivant). Ces différentes études ont permis d'établir des recommandations de diversification, tenant compte également du contexte culturel alimentaire.

### 6.1. La diversification alimentaire

#### 6.1.1. Une diversification précoce

Plusieurs études de cohortes, déjà anciennes et totalisant plus de 20 000 nourrissons, montrent que l'introduction retardée des différents aliments n'a pas d'effet sur la prévention de l'allergie [94–96], et peut même être responsable d'eczéma [97], d'asthme, de rhinite allergique [97] ou de sensibilisations voire d'allergies alimentaires [98].

L'étude « Enquiring about Tolerance » (EAT) a cherché à montrer, en population générale, si l'introduction précoce de six aliments hautement allergéniques (LV, œuf de poule, sésame, poisson blanc, arachide et blé) dès l'âge de trois mois, par rapport à l'introduction classique à partir de six mois chez les nourrissons allaités, protégerait ou non de l'AA [58].

Les 1303 nourrissons inclus, exclusivement allaités ont été randomisés soit dans le groupe introduction précoce d'aliments, soit dans le groupe témoin avec allaitement exclusif jusqu'à six mois. Le lait sous forme de yaourt a été le premier aliment introduit, et le blé le dernier, les autres aliments étant introduits dans un ordre aléatoire.

L'analyse du groupe en intention de traitement (ITT) n'a révélé aucune différence dans la prévalence des AA à un et trois ans entre les deux groupes. L'AA à un ou plusieurs des six aliments s'est développée chez 7,1 % des participants du groupe d'introduction standard (42 des 595 participants) et chez 5,6 % de ceux du groupe d'introduction précoce (32 des 567 participants) ( $p=0,32$ ). L'adhésion au protocole de régime alimentaire a été difficile puisque seuls 32 % des participants du groupe d'introduction précoce ont réussi à le respecter (c'est-à-dire capables de consommer les six aliments allergènes dans la quantité et le délai requis).

Cependant, dans l'analyse en per protocole, PP (c'est-à-dire en ne prenant en compte que les patients ayant respecté le protocole), la prévalence de l'allergie alimentaire était significativement plus faible dans le groupe d'introduction précoce que dans le groupe d'introduction standard (2,4 % contre 7,3 %,  $p=0,01$ ), et plus spécifiquement pour la prévalence de l'allergie à l'arachide (0 % contre 2,5 %,  $p=0,003$ ) et de l'allergie aux œufs (1,4 % contre 5,5 %,  $p=0,009$ ). Cet effet n'était pas retrouvé pour les autres aliments. Les auteurs montrent aussi qu'une consommation de minimum 2 g par semaine de protéines d'arachide ou de blanc d'œuf est nécessaire pour protéger de l'allergie.

Ces résultats, même obtenus en PP, permettent de soutenir la recommandation de ne pas retarder l'introduction des aliments allergisants et de les introduire dès l'âge de quatre à six mois. Il est intéressant de noter que cette diversification précoce n'a pas impacté la poursuite de l'allaitement.

### 6.1.2. Une diversification large

Tout comme la diversité d'exposition microbienne semble être importante dans le développement du système immunitaire du jeune enfant, la diversité d'aliments consommés durant la première année de vie semble également jouer un rôle notable dans la protection du risque allergique.

La cohorte européenne PASTURE [99], ayant inclus 1133 familles au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, s'intéresse aux facteurs de protection de la survenue des maladies allergiques en population rurale, population connue pour être à plus faible à risque allergique.

L'analyse de l'alimentation des enfants dans cette cohorte a montré que la diversité dans l'introduction des autres aliments que le lait dans la première année de vie était inversement associée à une DA après cette première année, y compris quand on tenait compte de la causalité inverse (éviter le retard de la diversification dans les familles à risque allergique) ; l'introduction de yaourt pendant la première année de vie était aussi significativement associée à un moindre risque de DA. Une plus grande diversité des aliments introduits pendant la première année de vie est aussi significativement associée, avec une relation dose-effet, à la protection contre la survenue d'un asthme, de l'AA, et de la DA ; l'introduction de yaourt, de beurre, ou d'autres produits laitiers, avant l'âge d'1 an est associée à une diminution du risque d'asthme et d'AA à 6 ans. Une analyse récente s'est attachée à la consommation de fromages, qui ont été classés en 6 types selon leur technique de fabrication ; là encore, c'est la diversité des fromages consommés au cours des 18 premiers mois de vie qui a pu être mise en relation avec la protection contre la DA et l'AA à 6 ans.

Les hypothèses concernant l'effet protecteur de la consommation précoce de produits laitiers sont multiples et comprennent entre autres : la teneur riche en oméga-3 et en butyrate ainsi qu'une composition microbienne riche et diverse [99].

De même, Nwaru et al. montrent, dans une cohorte finlandaise, qu'une faible diversité alimentaire à 3 et 4 mois n'est pas associée au développement de manifestations allergiques à 1 et 5 ans. Par contre si cette faible diversité persiste à 6 mois, elle est associée à une rhinite allergique à 5 ans, et à 12 mois, à un asthme (atopique ou non) et à une rhinite allergique à l'âge de 5 ans [100].

## 6.2. Les données concernant la prévention de l'allergie à l'œuf

### 6.2.1. Introduire l'œuf entre 4 et 6 mois

À partir de l'étude HealthNuts, ont été étudié le mode d'alimentation des nourrissons (durée de l'allaitement, âge de l'introduction des solides) et l'existence ou non d'une allergie à l'œuf (déterminée sur des IgEs à l'œuf positives, suivies d'un TPO, ou sur un antécédent de réaction). Les auteurs ont pu montrer que l'introduction tardive de l'œuf était associée à un risque accru d'allergie à l'œuf, rapports de cotes ajustés [OR], 1,6 [IC95 % :

1,0–2,6] et 3,4 [IC95 % : 1,8–6,5] pour l'introduction à partir de 10–12 mois et après 12 mois, respectivement comparés aux nourrissons ayant reçu de l'œuf dès 4 à 6 mois. Ces résultats étaient obtenus aussi chez les enfants sans facteurs de risque atopique [101].

La méta-analyse de Ierodiakonou, JAMA 2016, totalisant 1915 patients sur 5 études retenues, conclut à l'efficacité moyenne à importante de l'introduction précoce de l'œuf entre 4 et 6 mois pour réduire l'allergie à l'œuf [57,102–106]. L'œuf cuit, et introduit à petites doses croissantes, semble la forme de choix pour l'introduction précoce, sous forme nature ou donné en biscuit.

Ainsi, l'étude Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake (PETIT), concerne 147 nourrissons atopiques présentant de l'eczéma et n'ayant encore jamais consommé d'œuf, randomisés en 2 groupes : consommation quotidienne de poudre d'œuf chauffée (50 mg par jour de 6 à 9 mois et 250 mg par jour par la suite jusqu'à l'âge de 12 mois) ou d'un placebo et traitement proactif de l'eczéma. À 12 mois, 121 nourrissons bénéficient d'un TPO à l'œuf, réalisé jusque 7 grammes de poudre d'œuf entier chauffé (équivalent à 32 g d'œuf de poule entier bouilli et correspondant à un demi-œuf) : dans le groupe « traité », seulement 8 % des nourrissons réagissent à l'œuf (5 sur 60) versus 38 % du groupe placebo (23 sur 61) soit une diminution du risque d'allergie à l'œuf de 78 % [57]. Cette étude démontre ainsi clairement l'efficacité de l'introduction précoce de l'œuf entier cuit associée au traitement actif de l'eczéma, dans la prévention de l'allergie alimentaire à l'œuf chez les enfants à haut risque atopique.

### 6.2.2. Importance du choix d'une forme cuite et non pas crue

Cependant, l'étude Hen's Egg Allergy Prevention (HEAP) concernant 383 nourrissons âgés de quatre à six mois, en population générale, non sensibilisés à l'œuf n'avait pas permis d'objectiver de différences en termes de sensibilisation ou d'allergie aux œufs à 12 mois entre le groupe introduction de l'œuf et le placebo. Ces nourrissons consommaient des doses croissantes de blanc d'œuf cru et pasteurisé ou un placebo [103]. Certains ont même présenté une anaphylaxie à l'introduction de l'œuf. Cette absence de résultats est à attribuer à l'utilisation d'une forme crue plus allergisante et sensibilisante que la forme cuite et à la quantité importante de protéines d'œuf administrée.

## 6.3. Les données concernant la prévention de l'allergie à l'arachide

L'étude Learning Early about Peanut Allergy (LEAP) a été le premier essai randomisé à démontrer l'efficacité d'une introduction précoce de l'arachide (entre 4 et 11 mois) sur l'apparition d'une allergie alimentaire à l'arachide [28]. Ainsi, 640 enfants âgés de 4 à <11 mois (médiane de 7,8 mois) présentant un eczéma sévère et/ou une allergie aux œufs ont été randomisés en deux groupes : consommation d'arachide à fortes doses (6 grammes de protéines d'arachide par semaine soit 24 g d'arachide, c'est-à-dire environ 5 cuillères à café de beurre de cacahuète ou 170 curlys !) ou éviction jusqu'à l'âge de 5 ans. Après une analyse de la sensibilisation à l'arachide par mesure des prick-tests (PT) et IgEs à l'arachide (sensibilisés : PT de 1 à 4 mm ;  $n=98$  ; non sensibilisés : PT négatif ;  $n=542$ ), l'arachide était consommée sous forme de « Bambas® », biscuits soufflés à la cacahuète ou de beurre de cacahuète. Les enfants ayant des PT de plus de 4 mm ont été exclus de l'intervention. La présence ou non d'une allergie à l'arachide a ensuite été déterminée à l'âge de 5 ans, soit par consommation d'une dose unique de 5 g de protéines d'arachide en l'absence de sensibilisation cutanée soit par un TPO à l'arachide à la dose cumulée totale de 9,4 g de protéines d'arachide en cas de sensibilisation. Parmi les 530 enfants du groupe non sensibilisé, évalués à 60 mois par un TPO, 13,7 % du groupe éviction et 1,9 % du groupe

consommation étaient allergiques à l'arachide (différence de risque absolu 11,8, IC95 % : 3,4–20,3), ce qui représente une réduction du risque relatif de 86 %. Parmi les 98 enfants du groupe sensibilisé, 35,3 % du groupe éviction et 10,6 % du groupe consommation étaient allergiques à l'arachide (différence de risque absolu 24,7, IC95 % : 4,9–43,3), ce qui représente une réduction du risque relatif de 70 %. L'étude de suivi à long terme (LEAP-On) a inclus 550 des participants de l'essai primaire. Les deux groupes de patients ont alors été mis en éviction stricte de l'arachide pendant un an, jusqu'à l'âge de 72 mois, soit 6 ans [107]. L'allergie à l'arachide a continué à être significativement plus fréquente dans le groupe qui évitait l'arachide (18,6 %, 52 enfants sur 280) que dans le groupe qui en avait consommé pendant plus de 4 ans (4,8 %, 13 enfants sur 270), montrant ainsi, pour la plupart des enfants, la persistance de l'acquisition précoce de la tolérance à l'arachide. L'étude LEAP a montré aussi que la consommation d'arachide n'influe pas sur l'allaitement maternel ni sur la consommation de fruits et légumes. Il n'y avait pas d'impact nutritionnel en termes d'apports de calories et de protéines ni pour la consommation de calcium, zinc, fer, vitamine D et fer. La consommation de matières grasses était plus forte dans le groupe arachide mais dans les moyennes pour l'âge. Il n'y avait pas non plus de différences dans les 2 groupes en termes de poids, taille, IMC, tour de taille malgré les grandes quantités d'arachide administrées de façon hebdomadaire. Enfin, l'effet préventif de la consommation précoce d'arachide retrouvée dans l'étude LEAP est allergène dépendant, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'effet préventif sur les autres allergies alimentaires ni les autres maladies atopiques.

La méta-analyse de Ierodiakonou a donc validé, à partir des études LEAP et EAT totalisant 1550 patients, l'efficacité moyenne à importer de l'introduction précoce de l'arachide entre 4 et 11 mois sur la prévention de l'allergie alimentaire à l'arachide [102].

Récemment, l'étude observationnelle canadienne de Simons et al., réalisée en population générale sur 2669 enfants avec étude de la sensibilisation à 1 et 3 ans à l'arachide, œuf et lait de vache, montre que l'introduction de l'arachide après 12 mois est un facteur de risque de sensibilisation et d'allergie à l'arachide à 3 ans, que l'enfant soit ou non à haut risque atopique (eczéma modéré à sévère avant 1 an). Aucune sensibilisation ni allergie à l'arachide n'est apparue chez les nourrissons dont l'introduction de l'arachide avait été faite avant 6 mois de vie [108].

#### 6.4. Les recommandations des sociétés

La plupart des sociétés savantes recommandent maintenant l'introduction des aliments solides à partir de quatre à six mois chez tous les nourrissons, même si l'OMS prône encore l'allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois de la vie (intérêt nutritionnel et prévention du risque infectieux dans les pays en voie de développement). À noter qu'il n'y a pas de recommandation de diversification large, avec plusieurs groupes d'aliments, malgré les études de suivi de cohorte, en dehors d'un guide Australien de 2017 [109].

Les recommandations européennes récentes de l'EAACI, en termes de prévention de l'AA concernent tous les enfants, indépendamment du risque atopique. Elles soulignent l'importance de ne pas introduire du lait de vache pendant la 1<sup>re</sup> semaine de vie chez l'enfant qui va être allaité. Dans les populations à haute prévalence d'allergie à l'arachide, l'arachide doit être introduite, comme l'œuf cuit chez tous les enfants, dès 4 et 6 mois [110].

Les modalités d'introduction de l'arachide et de l'œuf dans les populations à risques sont variables. Les sociétés savantes américaines et canadiennes recommandaient une évaluation allergologique préalable (tests cutanés voire IgEs) à l'introduction alimentaire chez les enfants à haut risque atopique. Elles ne le proposent plus que si la famille le souhaite et est réticente

à l'introduction alimentaire [111]. De même, les sociétés australienne et britannique ne proposent pas de bilan préalable, même chez le petit nourrisson très atopique car cela constituerait une perte de chance en retardant (délais de rendez-vous longs) l'introduction de l'œuf et/ou l'arachide [112,113]. De plus, le risque de réaction allergique dans cette population est considéré faible, les accidents à l'introduction ayant été jusqu'à présent limités.

Il n'y a pas de recommandations à l'heure actuelle pour l'introduction précoce des FAC, du fait du manque d'études disponibles. Cependant, en raison de l'augmentation préoccupante de ces allergies chez le jeune enfant en France constatée à la fois par les cliniciens et les données du RAV [4], il nous semble primordial de les introduire précocement dans le régime alimentaire de l'enfant en s'appuyant sur les résultats de l'étude LEAP.

#### 6.5. Les données concernant la prévention de l'APLV

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) présente quelques particularités par rapport aux autres allergies alimentaires. Sa prévalence varie de 0,5 à 2 % selon les pays [114]. C'est une allergie qui guérit dans la plupart des cas avant 5 ans [114]. Cependant il existe des formes persistantes IgE médiées souvent sévères, malheureusement parfois létales et qui posent le problème de leur prévention car la qualité de vie de ces enfants est très altérée et le risque anaphylactique élevé [115–118].

Le lait de vache (LV) est un allergène ubiquitaire, souvent masqué, ce qui rend son éviction difficile. C'est le 1<sup>er</sup> allergène introduit chez le nourrisson, bien avant la diversification, souvent dès la naissance. Les mesures de prévention doivent donc être plus précoces que celles proposées pour les autres trophallergènes (arachide, fruits à coque, œuf...).

Jusqu'à présent, il n'y avait pas de recommandations pour la prévention primaire de l'APLV [119]. Très récemment, l'EAACI a émis des « guidelines » concernant la prévention de l'APLV, en soulignant l'importance de ne pas introduire du lait de vache pendant la 1<sup>re</sup> semaine de vie chez l'enfant qui va être allaité et de ne pas utiliser de laits à hydrolyse partielle ou extensive dans un but préventif [111].

Plusieurs questions méritent d'être développées : quel type de lait utiliser à la maternité en complément ou en remplacement de l'allaitement maternel (AM) ? À quel moment introduire les protéines de lait de vache (LV) et selon quelle formule lactée chez un enfant strictement allaité au sein ? L'AM prévient-il l'APLV ? [120,121]

Plusieurs travaux ont montré que la supplémentation avec des protéines de LV dans les premiers jours de vie (protéines entières), sans poursuite ultérieure (AM strict), favorisait l'APLV lors de la réexposition ultérieure [122,123]. L'utilisation d'une formule à hydrolyse poussée ou d'une formule d'acides aminés durant cette période diminue le risque d'APLV secondaire [124]. Les laits à hydrolyse partielle, dit laits HA (pour laits hypoallergéniques), n'ont pas d'effets protecteurs, que ce soit pour la prévention de l'APLV ou des autres allergies alimentaires, ni des pathologies allergiques respiratoires, et ne sont plus recommandés par les différentes sociétés savantes [121,125–127].

À l'inverse, de nombreuses études observationnelles ont montré que l'introduction précoce et quotidienne de protéines entières de LV dans l'alimentation du nourrisson, dès les 1<sup>ers</sup> jours de vie, favorisait la tolérance au LV, au moins pour les allergies de forme IgE médiées. Ainsi, Katz [128], étudie la prévalence de l'APLV IgE médiée selon le mode d'allaitement, mixte ou exclusif chez 13 019 nouveau-nés. Elle est globalement de 0,5 % à 2 ans mais est beaucoup plus élevée à 1,75 % chez les enfants allaités exclusivement jusqu'à 3 mois et seulement de



0,05 % chez les enfants précocement et régulièrement complétés par du LV.

Sakihara et al. [129] reprennent les données de 374 enfants allergiques à l'œuf, dont 171 enfants ont été atteints d'APLV IgE médiée entre 3 et 24 mois. Le risque d'APLV était de 61,3 % chez ceux recevant un AM exclusif et de 14,7 % chez ceux allaités avec des compléments quotidiens de LV (OR groupe compléments quotidiens = 0,11,  $p < 0,001$ ).

Peters et al. montrent, chez 5276 enfants suivis jusqu'à 12 mois, que l'introduction du LV avant 3 mois est associée à une diminution du risque d'APLV (OR : 0,31, IC95 % : 0,10–0,91) [130].

L'AM doit être encouragé pour de nombreuses raisons (nutritionnelles, immunologiques, psychologiques...) auxquelles les pédiatres adhèrent pleinement. Le rôle de l'AM et de sa durée dans la protection ou la favorisation des allergies est cependant débattu depuis longtemps. Il est maintenant admis que l'AM ne constitue pas un facteur de protection vis-à-vis des AA [111]. De plus, l'AM exclusif, sans être un facteur favorisant, n'est pas un facteur de protection de l'APLV, comme l'a montré l'étude des cas d'APLV déclarés au Réseau d'Allergo-Vigilance® de 2002 à 2012 [131] ainsi que d'autres études [122]. En effet, la plupart des cas d'anaphylaxies survenaient au moment du sevrage. Il y a des protéines du lait de vache (bêta-lactoglobuline bovine en particulier) dans le lait maternel et leur rôle protecteur ou sensibilisant dépend probablement à la fois de l'enfant, la mère et de facteurs environnementaux qui influencent la composition du lait maternel [125,132].

En tant que pédiatres allergologues, nous sommes régulièrement amenés à prendre en charge des enfants présentant une allergie sévère persistante au lait de vache, pour lesquels la mise en place d'induction de tolérance au lait de vache est souvent très difficile. Ces enfants sont à haut risque anaphylactique et de décès. Les deux derniers décès déclarés au RAV sont dus à des allergies au lait de vache par erreur d'administration [118].

Ainsi, malgré l'absence à ce jour d'études interventionnelles comparables à l'étude LEAP pour l'arachide ou PETIT pour l'œuf, il nous semble exister suffisamment d'arguments observationnels pour proposer une introduction précoce et régulière du LV, dès les 1<sup>ers</sup> jours de vie, par une formule standard quel que soit le mode d'allaitement de l'enfant. La méta-analyse de Ierodakonou [102], publiée en 2016, va dans ce sens.

La 1<sup>re</sup> étude interventionnelle réalisée en population générale sur 491 nouveau-nés allaités et complétés par du lait de vache ou non, publiée par Sakihara et al. [133], semble confirmer cette attitude. Elle montre à 6 mois (TPO au LV), une différence très significative de prévalence de l'APLV entre les 2 groupes (0,8 % d'APLV dans le groupe supplémenté par 10 mL de lait par jour du 1<sup>er</sup> au 3<sup>e</sup> mois versus 6,8 % dans le groupe éviction) ( $p < 0,001$ ). Cependant, il est difficile d'affirmer que cette différence de prévalence soit due à un effet protecteur de l'introduction quotidienne du LV car tous les nourrissons ont eu à l'inclusion un TPO au LV (20 mL pour vérifier l'absence d'APLV) qui aurait pu être sensibilisant chez les nourrissons mis ensuite en éviction du LV.

En cas d'allaitement mixte ou artificiel prévu, nous proposons donc d'introduire aussitôt que possible une préparation infantile 1<sup>er</sup> âge à base de PLV non hydrolysée.

En cas de souhait d'allaitement maternel exclusif, chez le nourrisson à risque atopique, l'introduction précoce des PLV, avant même la mise en place de la diversification alimentaire, sera discutée avec la famille. La préparation infantile 1<sup>er</sup> âge standard pourra être administrée à la petite cuillère, ou à la seringue pour préserver l'allaitement maternel. De plus, il sera fondamental d'éviter chez ces bébés à allaitement exclusif une introduction puis éviction des PLV et proposer plutôt des compléments de type préparation infantile à hydrolyse poussée à base de PLV ou de protéines de riz.

## 7. Prévention primaire des allergies alimentaires : nos propositions

Les auteurs appartiennent tous au groupe de travail « AA » de la SFA avec la contribution des diététiciennes (groupe Allergodiet de la SFA) (Fig. 1). Ils prennent en charge au quotidien et de façon de plus en plus fréquente ces AA très problématiques en termes de qualité de vie et d'avenir pour les enfants atteints. Ils n'ont pas de conflits d'intérêt en lien avec le contenu de l'article ni des marques citées et se sont efforcés de donner des conseils pratiques pour éviter au mieux l'apparition de ces AA. L'ensemble des conseils est synthétisé dans la Fig. 1.

### 7.1. Alimentation à la naissance et les premiers mois : favoriser l'AM

#### 7.1.1. Si AM exclusif souhaité

Attention aux premiers jours : ne pas donner de compléments de lait 1<sup>er</sup> âge en attendant la mise en place de l'allaitement maternel. Si nécessité, utiliser un hydrolysé poussé de protéines de lait de vache ou de protéines de riz voire une formule d'acides aminés.

Discuter avec la famille chez le nourrisson à risque atopique, l'introduction précoce des PLV, (10 mL/j à la petite cuillère ou à la seringue pour préserver l'allaitement maternel).

#### 7.1.2. Si allaitement mixte souhaité

Introduction quotidienne du lait 1<sup>er</sup> âge, dès les premières semaines, en complément de l'AM.

Éviter les laits HA qui n'ont pas fait leur preuve.

### 7.2. La peau

Traitement actif de tout eczéma du nourrisson par émouillants et dermocorticoïdes dans le but de rétablir la barrière cutanée, traitement anti-staphylocoque si surinfection, éducation thérapeutique aux soins de peau (cf. Tableau 2).

Les cosmétiques/émouillants à base de protéines alimentaires ne doivent pas être utilisés pour éviter des sensibilisations voire le développement d'allergies alimentaires.

Limiter les contacts via la peau avec l'arachide et fruits à coques notamment par voie manuportée ou aéroportée (en France, les apéritifs sont d'importants lieux de sensibilisation) tant que l'enfant n'en a pas consommé.

### 7.3. Diversification alimentaire dès 4 mois avec introduction précoce d'œuf, de l'arachide et des fruits à coques

Diversification alimentaire précoce pour tous les enfants, atopiques ou non.

À débiter entre l'âge de 4 et 6 mois. On introduira ainsi : fruits et légumes, œufs, viandes, poissons, lait et produits laitiers dont yaourts, céréales dont pain mais aussi arachide et FAC.

#### 7.3.1. Introduction de l'œuf, de l'arachide et des fruits à coque

En l'absence de dermatite atopique sévère et/ou d'allergie alimentaire, il est recommandé d'introduire directement à la maison les biscuits contenant de l'œuf ainsi que l'arachide et les FAC selon le protocole décrit ci-dessous (Annexe 1). Il n'est pas nécessaire de réaliser des prick-tests avant l'introduction. En effet, dans l'étude LEAP aucun enfant à risque n'a eu de tests cutanés positifs à l'arachide avant l'âge de 5 mois [28].

Si l'enfant présente déjà une dermatite atopique sévère et/ou une allergie alimentaire, nous recommandons de faire en consultation des prick-tests, de préférence avec des aliments natifs (blanc d'œuf cuit, fruits à coque et arachide). En cas de difficulté d'accès

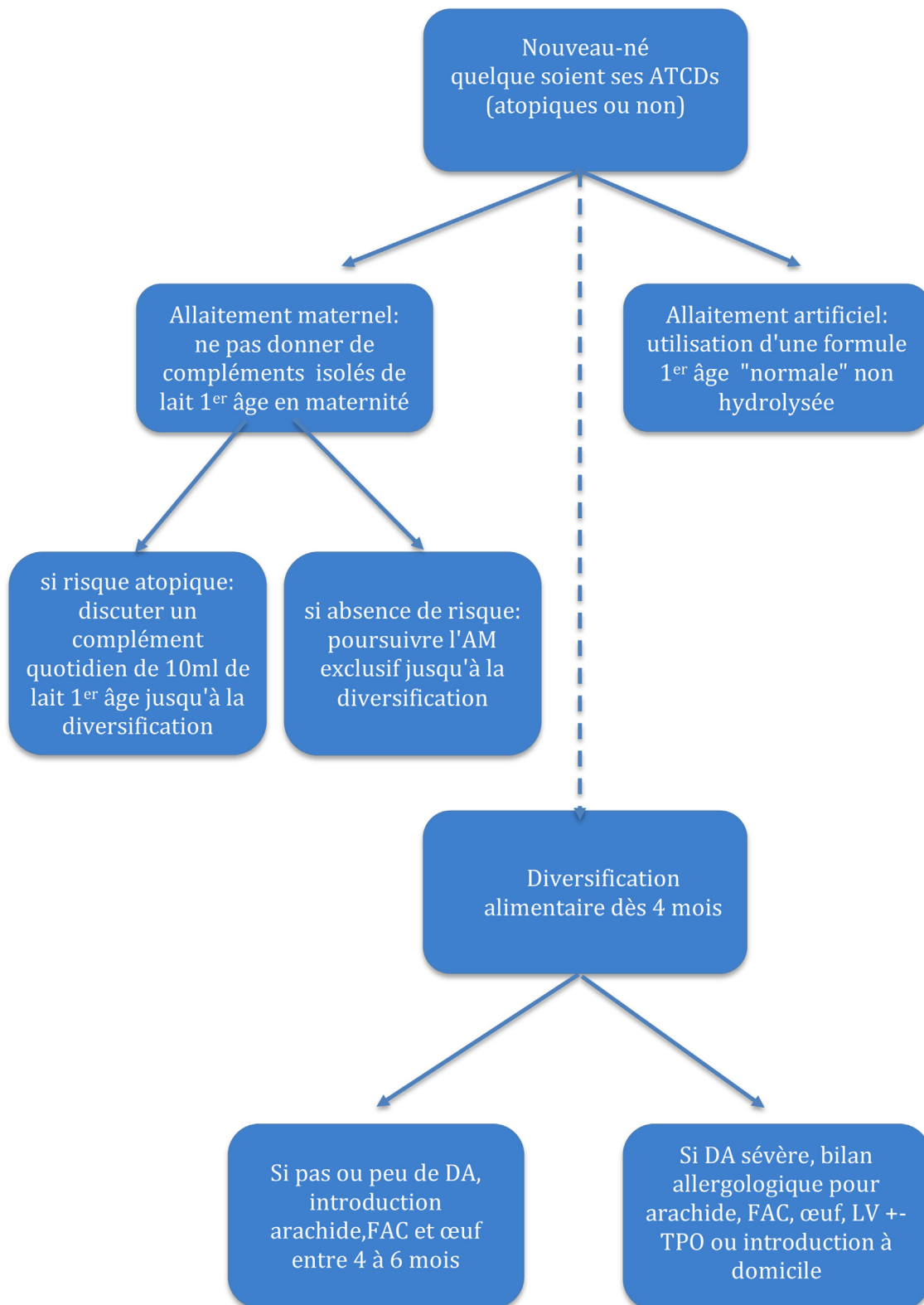


Fig. 1. Synthèse des propositions alimentaires.

aux PT, un dosage d'IgE spécifiques (IgEs) peut s'envisager pour les allergènes d'intérêt : blanc d'œuf, ovomucoïde, arachide, noisette, noix de cajou. Si les PT (ou les IgEs si faites) sont négatifs, les parents peuvent démarrer l'introduction à domicile. Si les PT sont positifs : une prise en charge allergologique spécifique est nécessaire pour évaluer le risque allergique et proposer une introduction

supervisée en milieu hospitalier, une éviction ou une induction de tolérance.

Le but est d'introduire progressivement 2 grammes par semaine de protéines d'œuf et d'arachide et, si possible, des FAC les plus souvent consommés par la famille et l'entourage, selon les résultats de l'étude EAT [58,132,134,135]. Ces recommandations doivent être

simples pour être acceptées et seront d'autant plus facilement suivies dans les groupes d'enfants à haut risque de développer une allergie [133] (Annexes 1 et 2).

D'autre part, il est très important de bien comprendre qu'une fois introduit dans l'alimentation, l'allergène doit être consommé régulièrement durant toute l'enfance (durée nécessaire non connue) pour éviter la survenue d'une allergie. En effet, la consommation d'un allergène suivi d'une période d'éviction serait encore plus à risque d'entraîner une allergie. C'est la raison pour laquelle les allergènes introduits précocement doivent être des aliments consommés habituellement par la famille.

## 8. Conclusion

Nous avons donc souhaité proposer des mesures de prévention dans le but de freiner cette augmentation inquiétante d'AA à haut risque anaphylactique et potentiellement létales. Il nous semble, qu'appliquées et largement diffusées, ces mesures pourraient faire disparaître voire réduire ces pathologies qui auparavant n'existaient pas, ou de façon très anecdotique. Cette prévention primaire associe donc, chez le nourrisson et jeune enfant, des conseils d'environnement cutané et de diversification alimentaire précoce.

Il nous paraît donc indispensable de transmettre à toutes les familles et tous les professionnels de la petite enfance (généralistes, pédiatres, services de PMI, crèches . . .) les conseils fondamentaux de prévention, à la fois pour l'allergie au lait de vache (maternités) et les allergies à l'arachide et aux fruits à coques pour contenir cette « épidémie » d'allergies alimentaires du jeune enfant.

Les familles devront ainsi être averties d'éviter les cosmétiques à base de protéines alimentaires, de se laver les mains avant de toucher un nourrisson en cas de consommation d'arachide et/ou de FAC ou d'utilisation dans la cuisine familiale. Il conviendra de traiter efficacement l'eczéma dès son apparition et d'introduire précocement et largement des allergènes dans l'alimentation de l'enfant, selon les habitudes de consommation familiales.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Remerciement

Nous remercions l'ensemble des membres du groupe de travail AA de la SFA pour leur relecture attentive de ce travail et leur validation.

## Annexe 1. Introduction de l'œuf, conseils pratiques

Le groupe de travail « AA » des pédiatres allergologues et des diététiciennes (Allergodiet) de la SFA à l'origine de ces recommandations et qui n'a pas de conflit d'intérêt concernant les marques citées, propose d'utiliser des boudoirs du commerce : soit le boudoir Blédina® (Fig. 2) soit le boudoir Brossard® (Fig. 3) pour commencer.

Le but théorique est de donner 2 grammes de protéines d'œuf par semaine jusqu'à l'introduction de l'œuf dur lors de la diversification. Cependant, cette quantité de protéines avec des biscuits pour de très jeunes enfants est difficile à obtenir et nous préférons proposer au début des quantités plus faibles mais plus réalisables pour les familles.

En pratique : 1 boudoir Blédina® contient 1,3 gramme d'œuf (ou 0,16 g de protéines d'œuf blanc et jaune) et pas de lait et 1 boudoir Brossard® contient 1,7 gramme d'œuf (ou 0,22 g de protéines d'œuf blanc et jaune) et du lait. Tous les deux contiennent du blé. On choisira de préférence le boudoir Brossard® car la quantité d'œuf est plus proche des recommandations sauf pour les enfants allergiques



Fig. 2. Boudoir « Blédina ».



Fig. 3. Boudoir « Brossard ».

au lait qui pourront uniquement consommer le boudoir Blédina®. En cas d'allergie aux protéines de lait de vache, les boudoirs sans lait Peptijunior® (1,8 g d'œuf par boudoir) peuvent aussi être utilisés.

Entre 4 et 5 mois, introduire un boudoir Brossard® (0,22 g de protéines) ou un boudoir Blédina® (0,16 g de protéines) par jour écrasé et mélangé à la compote pendant 1 mois (entre 1,5 et 1,2 g de protéines par semaine).

Entre 5 et 6 mois : on peut commencer à utiliser l'œuf pur sous forme d'œuf dur (un œuf dur est un œuf cuit neuf minutes à partir de l'ébullition) et augmenter progressivement les quantités. On mixe le blanc et le jaune et on le mélange aux purées de midi en commençant par 5 grammes d'œuf dur 2 fois par semaine pendant un mois (1 cuillère à café bombée) soit 1,3 g de protéines par semaine. Les biscuits sous forme de boudoirs ou équivalents doivent être poursuivis les autres jours pendant toute la durée de la progression de l'ingestion d'œuf pur. Entre 6 et 8 mois : 10 grammes d'œuf dur deux fois par semaine (2 cuillères à café) soit 2,6 g de protéines par semaine.

Entre 9 et 12 mois : 20 grammes d'œuf dur deux fois par semaines (4 cuillères à café) soit 5,2 g de protéines par semaine.

Il faut ensuite continuer à donner de l'œuf deux fois par semaine, en adaptant la quantité à l'âge (30 g pour enfant de 2 à 3 ans, 40 g à 4 ans, 50 g à 5 ans . . .).

## Annexe 2. Introduction de l'arachide ou du mélange arachide/FAC, conseils pratiques pour les parents

### B.1. Arachide et les fruits à coque (FAC)

Pour introduire précocement à la fois l'arachide et les FAC, des pâtes (beurre ou purée) sont faciles d'emploi. Ces pâtes peuvent



Fig. 4. Purée noisettes, cajou, cacahuètes, « La Vie Claire ».



Fig. 5. Composition de la purée de noisettes, cajou, arachide.

contenir un seul allergène mais pour faciliter cette introduction précoce, nous préconisons d'utiliser une purée de mélanges contenant en même temps plusieurs FAC et l'arachide. Nous conseillons actuellement la purée « Noisette, Noix de cajou et Cacahuète » de la marque « La Vie Claire » (Fig. 4 et 5). Vingt-huit grammes de cette

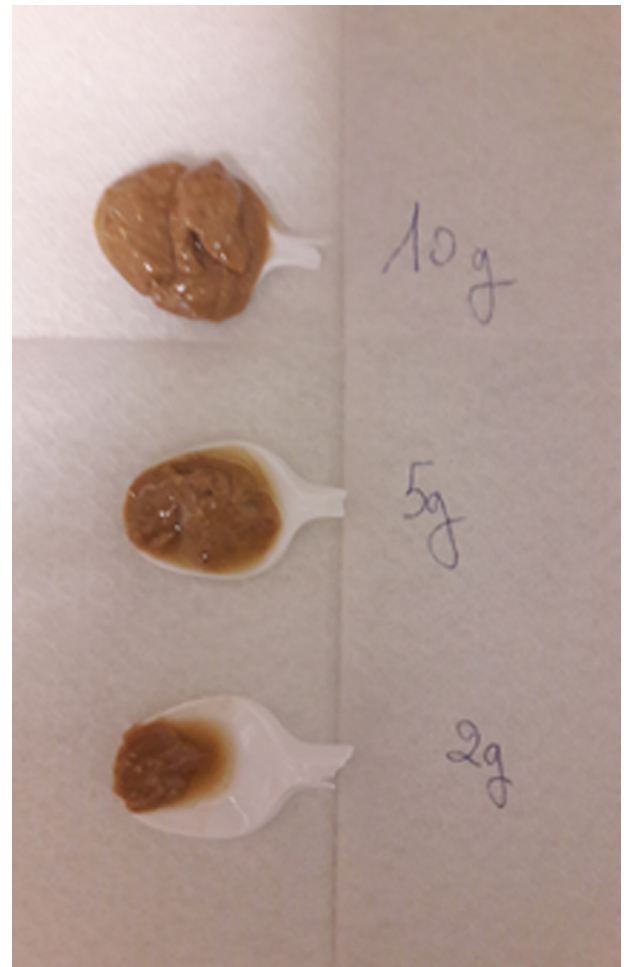


Fig. 6. Quantités de purée (cuillères à café en plastique).

pâte par semaine permettent d'apporter 8,4 g d'Arachide (2,18 g de protéines), 9,8 g de noisette grillées (1,66 g de protéines) et 9,8 g de noix de cajou (1,76 g de protéines).

Il faut alors que l'enfant consomme 1 cuillère à café rase 5 fois par semaine de ce mélange pour consommer approximativement 2 grammes de protéines par semaine et par aliment (Fig. 6). On peut proposer aux familles d'introduire le mélange en consultation, l'enfant étant gardé 30 min après la prise en salle d'attente (pédiatre, médecin généraliste ou allergologue).

## B.2. Arachide seule

En cas de sensibilisation/allergie aux FAC ou de réticence des parents à l'idée d'introduire en même temps l'arachide et les FAC, on peut leur proposer d'introduire dans un premier temps l'arachide seule. On le fera alors en consultation, l'enfant étant gardé au moins 30 min après la prise en salle d'attente (pédiatre, médecin généraliste ou allergologue).

Arachide à utiliser : pur beurre de cacahuète (100 %) Léa Nature Jardin Bio® (Fig. 7) facile à trouver en supermarché (ou autre produit de composition équivalente Perl'Amande® ou Jean Hervé® en magasin Bio).

Cuillères à café en plastique = 2 g beurre cacahuète (0,5 g de protéine) avec cuillère peu remplie (Fig. 8).

Le beurre de cacahuète est à mélanger à de la compote ou à une purée de légumes, comme expliqué ci-dessous. Pour la première prise, donner une demi-cuillère à café en plastique de beurre de cacahuète. En l'absence de réaction, il est recommandé de



Fig. 7. Beurre de cacahuètes « Jardin Bio ».



Fig. 8. Cuillères à café en plastique = 2 g beurre cacahuète (0,5 g de protéine).

poursuivre l'administration à domicile d'une petite cuillère à café en plastique de beurre de cacahuète, 4 fois par semaine à partir de l'âge de 5 mois (ce qui fait 2 grammes de protéine d'arachide par semaine).

### B.3. Modalités pratiques

Commencer par homogénéiser la pâte arachide/FAC, c'est-à-dire bien la remuer avec une grande cuillère afin que la matière grasse (l'huile) se mélange avec la partie solide et ainsi obtenir une pâte lisse. Ensuite, dans un récipient de type ramequin, déposer la

quantité souhaitée (1 cuillère à café par exemple) de la pâte arachide/FAC. Puis, mettre une cuillère à soupe de compote dans le ramequin et bien mélanger jusqu'à ce que la compote soit parfaitement mélangée avec la pâte arachide/FAC. Enfin, incorporer le mélange ainsi obtenu au reste de compote.

À éviter : donner la pâte d'arachide/FAC directement à la cuillère au nourrisson car elle est très pâteuse et cela risquerait d'être difficile à déglutir ; mettre directement la cuillère de pâte d'arachide/FAC dans la compote car c'est difficile à mélanger. On peut également mélanger la pâte d'arachide/FAC, avec cette même technique, dans une purée de légumes fluide ou un dessert végétal.

### Références

- [1] Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1169–76.
- [2] Tamazouzt S, Adel-Patient K, Charles MA, De Lauzon-Guillain D, Divaret-Chauveau A. Prévalence des allergies alimentaires en France : données de la cohorte ELFE. *Rev Fr Allergol* 2021;61(4):233.
- [3] Renaudin J-M, Beaumont P, Sabouraud D, Dumond P, Liabeuf V, Tscheiller S, et al. Anaphylaxie alimentaire sévère : données recueillies par le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002–2017) et allergènes émergents. *Rev Fr Allergol* 2017;57(7):e3–7.
- [4] Wintrebert G, Bradatan E, Liabeuf V, Beaumont P, Van Der Brempt X, Dumond P, et al. Anaphylaxie à l'arachide et/ou aux fruits à coque du jeune enfant : des données du Réseau d'Allergo-Vigilance® à la prévention primaire de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 2021;60:68–74.
- [5] Brough HA, Caubet J-C, Mazon A, Haddad D, Bergmann MM, Wassenberg J, et al. Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: a prospective multicenter European study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(4):1231–9.
- [6] Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Blumenstock JA, Jiang J, Davis MM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics* 2018;142(6):e20181235, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-1235> [Epub 2018 Nov 19].
- [7] Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open* 2019;2(1):e185630.
- [8] McWilliam V, Peters R, Tang MLK, Dharmage S, Ponsonby A-L, Gurrin L, et al. Patterns of tree nut sensitization and allergy in the first 6 years of life in a population-based cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(2):645–50.
- [9] Sasaki M, Koplin JJ, Dharmage SC, Field MJ, Sawyer SM, McWilliam V, et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: the School Nuts study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):391–398.e4.
- [10] Chaaban MR, Warren Z, Baillargeon JG, Baillargeon G, Resto V, Kuo Y-F. Epidemiology and trends of anaphylaxis in the United States, 2004–2016. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9(6):607–14.
- [11] Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):956–963.e1.
- [12] Maris I, Dölle-Bierke S, Renaudin J-M, Lange L, Koehli A, Spindler T, et al. Peanut induced anaphylaxis in children and adolescents: data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2021;76(5):1517–27, <http://dx.doi.org/10.1111/all.14683>.
- [13] DunnGalvin A, Dubois AEJ, Flokstra-de Blok BMJ, Hourihane JO. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy* 2015;101:235–52.
- [14] Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook K, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: a population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1257–66.
- [15] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259–60.
- [16] Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55(Suppl. 1):S2–10.
- [17] Ho H-E, Bunyavanich S. Role of the microbiome in food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18(4):27.
- [18] Marrs T, Jo JH, Perkin MR, Rivett DW, Witney AA, Bruce KD, et al. Gut microbiota development during infancy: impact of introducing allergenic foods. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(2), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.042> [613–621.e9. PMID: 33551026].
- [19] Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):748–53.
- [20] Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):632–43.
- [21] Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(4):1122–30.
- [22] Rachid R, Stephen-Victor E, Chatila TA. The microbial origins of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.624>.

- [23] Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1331–6.
- [24] Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, Murray DM, Kiely M, Kenny L, et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4) [1111–1116.e8].
- [25] Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, Berin CM, Boguniewicz M, Busse WW, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on “Atopic dermatitis and the atopic march: mechanisms and interventions”. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(3):894–913.
- [26] Brough HA, Makinson K, Penagos M, Maleki SJ, Cheng H, Stephens AC, et al. Distribution of peanut protein in the home environment. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:623–9.
- [27] Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, 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(1):164–70.
- [28] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372(9):803–13.
- [29] Alashkar Alhamwe B, Alhamdan F, Ruhl A, Potaczek DP, Renz H. The role of epigenetics in allergy and asthma development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20(1):48–55.
- [30] Martino D, Dang T, Sexton-Oates A, Prescott S, Tang MLK, Dharmage S, et al. Blood DNA methylation biomarkers predict clinical reactivity in food-sensitized infants. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5) [1319–1328.e1–12].
- [31] Do AN, Watson CT, Cohain AT, Griffin RS, Grishin A, Wood RA, et al. Dual transcriptomic and epigenomic study of reaction severity in peanut-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(4):1219–30.
- [32] Stenius F, Swartz J, Lilja G, Borres M, Bottai M, Pershagen G, et al. Lifestyle factors and sensitization in children – the ALADDIN birth cohort. *Allergy* 2011;66(10):1330–8.
- [33] Harb H, Alashkar Alhamwe B, Acevedo N, Frumento P, Johansson C, Eick L, et al. Epigenetic modifications in placenta are associated with the child's sensitization to allergens. Vol. 2019. Hindawi: BioMed Research International; 2019.
- [34] Poole A, Song Y, O'Sullivan M, Lee KH, Metcalfe J, Guo J, et al. Children with nut allergies have impaired gene expression of Toll-like receptors pathway. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(6):671–7.
- [35] Kanchar K, Clay S, Irizar H, Bunyavanich S, Mathias RA. Current insights into the genetics of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(1):15–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.039> [Epub 2021 Jan 5. PMID: 33436162].
- [36] Anto JM, Bousquet J, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I, et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(2):388–99.
- [37] Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(1 Pt 1):53–6.
- [38] Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, Hansen KD, Tsai H-J, Liu X, et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US Children. *Nat Commun* 2015;6:6304.
- [39] Just J, Elegbede CF, Deschildre A, Bousquet J, Moneret-Vautrin DA, Crepet A, et al. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy* 2016;46(12):1596–604.
- [40] Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Gender aspects in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19(3):249–55.
- [41] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):41–58.
- [42] Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr* 2018;172(6):e180315.
- [43] Fiocchi A, Dahdah L, Fierro V, Artesani MC, Valluzzi R. Food allergy trends at the crossing among socio-economics, history and geography. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18(3):271–6.
- [44] Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients* 2020;12(5):1233, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12051233> [PMID: 32349265].
- [45] Camargo Jr CA, Clark S, Kaplan MS, et al. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:131–6.
- [46] Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):865–7.
- [47] Yepes-Nuñez JJ, Brožek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Zhang Y, et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy* 2018;73(1):37–49.
- [48] Perkin MR, Togias A, Koplin J, Sicherer S. Food allergy prevention: more than peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(1):1–13.
- [49] Venter C, Agostoni C, Arshad SH, Ben-Abdallah M, Du Toit G, Fleischer DM, et al. Diet factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: a systematic review from the EAACI. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(8):889–912, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13303> [Epub 2020 Aug 6. PMID: 32524677].
- [50] Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD010085.
- [51] de Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood: systematic review of randomised controlled trials. *European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(7):813–26, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13273> [Epub 2020 Jun 18. PMID: 32396244].
- [52] Smith PK, Masilamani M, Li X-M, Sampson HA. The false alarm hypothesis: food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(2):429–37.
- [53] Guo X, Cheng L, Yang S, Che H. Pro-inflammatory immunological effects of adipose tissue and risk of food allergy in obesity: focus on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020;48(3):306–12.
- [54] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832–6.
- [55] Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(Suppl. 16):4–5 [9–32].
- [56] Bidat E, Benoist G. Prévention des allergies alimentaires : la diversification en 2019. *Rev Fr Allergol* 2019;59(4):341–5.
- [57] Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2017;389(10066):276–86.
- [58] Perkin MR, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5) [1477–1486.e8].
- [59] Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2015;45(1):255–64.
- [60] Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(2):95–100.
- [61] Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107(5):669–75.
- [62] Venkataraman D, Soto-Ramírez N, Kurukulaaratchy RJ, Holloway JW, Karmaus W, Ewart SL, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4) [876–882.e4].
- [63] Du Toit G, Tsakok T, Lack S, Lack G. Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):998–1010.
- [64] Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci* 2011;33(1):17–24.
- [65] Kelleher MM, O'Carroll M, Gallagher A, Murray DM, Dunn Galvin A, Irvine AD, et al. Newborn transepidermal water loss values: a reference dataset. *Pediatr Dermatol* 2013;30(6):712–6.
- [66] Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985;65(2):102–5.
- [67] Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WHI, Campbell LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010;163(6):1333–6.
- [68] Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4) [824–830.e6].
- [69] Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, Abramson MJ, Cranswick N, Robertson CF, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol* 2018;178(1):e19–21.
- [70] Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):818–23.
- [71] Akdeniz M, Gabriel S, Lichterfeld-Kottner A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Transepidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis update. *Br J Dermatol* 2018;179(5):1049–55.
- [72] Jabbar-Lopez ZK, Gurung N, Greenblatt D, Briley A, Chalmers JR, Thomas KS, et al. Protocol for an outcome assessor-blinded pilot randomised controlled trial of an ion-exchange water softener for the prevention of atopic eczema in neonates, with an embedded mechanistic study: the Softened Water for Eczema Prevention (SOFTER) trial. *BMJ Open* 2019;9(8):e027168.
- [73] McClanahan D, Wong A, Kezic S, Samrao A, Hajar T, Hill E, et al. A randomized controlled trial of an emollient with ceramide and filaggrin-associated amino acids for the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk infants. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(11):2087–94.
- [74] Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2020;395(10228):962–72.
- [75] Skjervev HO, Rehbinder EM, Vettukattil R, LeBlanc M, Granum B, Haugen G, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2020;395(10228):951–61.

- [76] Sindher S, Alkotob SS, Shojinaga MN, Brough HA, Bahnson HT, Chan S, et al. Pilot study measuring transepidermal water loss (TEWL) in children suggests trilipid cream is more effective than a paraffin-based emollient. *Allergy* 2020;75(10):2662–4. <http://dx.doi.org/10.1111/all.14275>.
- [77] Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(2):131–7.
- [78] Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2008;38(1):161–8.
- [79] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, 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(1):135–143.e1–12.
- [80] Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(5):1721–1724.e6.
- [81] Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Williams HC, Mikami M, Saito-Abe M, Morita K, et al. Early aggressive intervention for infantile atopic dermatitis to prevent development of food allergy: a multicenter, investigator-blinded, randomized, parallel group controlled trial (PACI Study)-protocol for a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy* 2018;8:47.
- [82] Tsiolochristou O, du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Lawson K, Sever ML, et al. Association of *Staphylococcus aureus* colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(2):494–503.
- [83] Garcia-Boyano M, Pedrosa M, Quirce S, Boyano-Martínez T. Household almond and peanut consumption is related to the development of sensitization in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):1248–1251.e6.
- [84] Kelleher MM, Cro S, Van Vogt E, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Ove Skjerven H, et al. Skincare interventions in infants for preventing eczema and food allergy: a Cochrane systematic review and individual participant data meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2021;51(3):402–18. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13847>.
- [85] Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, Cunha S, Chivinge J, Robinson Z, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018;15(2):e1002507.
- [86] Tammaro A, Narcisi A, De Marco G, Persechino S. Cutaneous hypersensitivity to gluten. *Dermat Contact Atopic Occup Drug* 2012;23(5):220–1.
- [87] Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Maurice-Tison S, Perromat M, Roul S, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy* 2007;62(11):1251–6.
- [88] Navuluri L, Parvataneni S, Hassan H, Birmingham NP, Kelly C, Gangur V. Allergic and anaphylactic response to sesame seeds in mice: identification of Ses i 3 and basic subunit of 11s globulins as allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140(3):270–6.
- [89] Porcaro F, Caminiti L, Crisafulli G, Guglielmo F, Pajno GB. Anaphylaxis to cutaneous exposure to bovine colostrum based cream. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019;37(1):9–11.
- [90] Prescott SL, Smith P, Tang M, Palmer DJ, Sinn J, Huntley SJ, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(5):375–80.
- [91] Chuang C-H, Hsieh W-S, Chen Y-C, Chang P-J, Hurng B-S, Lin S-J, et al. Infant feeding practices and physician diagnosed atopic dermatitis: a prospective cohort study in Taiwan. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 1):43–9.
- [92] Joseph CLM, Ownby DR, Havstad SL, Woodcroft KJ, Wegienka G, MacKechnie H, et al. Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(5):1203–1210.e5.
- [93] Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008;121(1):e44–52.
- [94] Alm B, Aberg N, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, et al. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Arch Dis Child* 2009;94(1):11–5.
- [95] Hesselmar B, Saalman R, Rudin A, Adlerberth I, Wold A. Early fish introduction is associated with less eczema, but not sensitization, in infants. *Acta Paediatr* 2010;99(12):1861–7.
- [96] Snijders BEP, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008;122(1):e115–22.
- [97] Virtanen SM, Kaila M, Pekkanen J, Kenward MG, Uusitalo U, Pietinen P, et al. Early introduction of oats associated with decreased risk of persistent asthma and early introduction of fish with decreased risk of allergic rhinitis. *Br J Nutr* 2010;103(2):266–73.
- [98] Wickens K, Fitzharris P, Stanley T, Mitchell E, Crane J. Does delaying the introduction of foods in infancy increase the risk of atopic sensitization? *Allergy* 2011;66(Suppl. 94):1–104.
- [99] Nicklaus S, Divaret-Chauveau A, Chardon M-L, Roduit C, Kaulek V, Ksiazek E, et al. The protective effect of cheese consumption at 18 months on allergic diseases in the first 6 years. *Allergy* 2019;74(4):788–98.
- [100] Nwaru BI, Takkinen H-M, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Pekkanen J, et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):1084–91.
- [101] Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(4):807–13.
- [102] Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316(11):1181–92.
- [103] Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksünger Ö, Kalb B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(5):1591–1599.e2.
- [104] Halpern SR, Sellars WA, Johnson RB, Anderson DW, Saperstein S, Reisch JS. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk. *J Allergy Clin Immunol* 1973;51(3):139–51.
- [105] Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(5):1600–1607.e2.
- [106] Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, Turner PJ, Van Asperen PA, Kakakios AM, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(5):1621–1628.e8.107.
- [107] Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* 2016;374(15):1435–43.
- [108] Simons E, Balshaw R, Lefebvre DL, Dai D, Turvey SE, Moraes TJ, et al. Timing of introduction, sensitization, and allergy to highly allergenic foods at age 3 years in a general-population Canadian cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(1):166–175.e10.
- [109] Netting MJ, Campbell DE, Koplin JJ, Beck KM, McWilliam V, Dharmage SC, et al. An Australian consensus on infant feeding guidelines to prevent food allergy: outcomes from the Australian Infant Feeding Summit. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1617–24.
- [110] Halken S, Muraro A, de Silva D, et al. EAAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(5):843–58. <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13496>.
- [111] Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(1). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.002> [22–43.e4].
- [112] Togiias A, Cooper SF, Acebal ML, Assaad A, Baker JR, Beck LA, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Pediatr Nurs* 2017;32:91–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedn.2016.12.006>.
- [113] Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, Akdis CA, Lack G. Food allergy: update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):30–40.
- [114] Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients* 2019;11(5):1051. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11051051>.
- [115] Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015;70(8):963–72.
- [116] Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):813–4.
- [117] Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl. 21):1–125.
- [118] Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, Drouet M, Deschildre A, Labreuche J, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy* 2019;74(6):1193–6.
- [119] Abrams EM, Chan ES. Prevention of non-peanut food allergies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(12):60.
- [120] Payot F. Prévention primaire de l'allergie IgE médiée aux protéines du lait de vache. *Rev Fr Allergol* 2020;60(6):566–70.
- [121] Davisse-Paturet C, Adel-Patient K, Divaret-Chauveau A, Pierson J, Lioret S, Cheminat M, et al. Breastfeeding status and duration and infections, hospitalizations for infections, and antibiotic use in the first two years of life in the ELFE Cohort. *Nutrients* 2019;11(7):1607. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11071607>.
- [122] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):457–61.
- [123] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Klemetti P, Kuitunen P, Lope L, et al. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol* 2000;478:121–30.
- [124] Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, et al. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2019;173(12):1137–45. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3544>.

- [125] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, Committee on nutrition, section on Allergy and Immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics* 2019;143(4):e20190281. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-0281>.
- [126] Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD003664.
- [127] Goldsmith AJ, Koplin JJ, Lowe AJ, Tang ML, Matheson MC, Robinson M, et al. Formula and breast feeding in infant food allergy: a population-based study. *J Paediatr Child Health* 2016;52(4):377–84.
- [128] Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):77–82.e1.
- [129] Sakihara T, Sugiura S, Ito K. The ingestion of cow's milk formula in the first 3 months of life prevents the development of cow's milk allergy. *Asia Pac Allergy* 2016;6(4):207–12.
- [130] Peters RL, Koplin JJ, Dharmage SC, Tang MLK, McWilliam VL, Gurrin LC, et al. Early exposure to cow's milk protein is associated with a reduced risk of cow's milk allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):462–470.e1.
- [131] Sabouraud-Leclerc D, Liabeuf V, Hoppé A, Guénard L, Chabbert-Broué A, Renaudin J-M, et al. Anaphylaxie sévère au lait de vache : à propos de 55 cas déclarés au Réseau d'Allergo-Vigilance entre 2002 et 2012. *Rev Fr Allergol* 2014;54(6):423–7.
- [132] Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104(467):38–53.
- [133] Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(1):224–32.e8 [doi:10.1016/].
- [134] Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374(18):1733–43.
- [135] Perkin MR, Logan K, Bahnson HT, Marrs T, Radulovic S, Craven J, et al. Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(6):1606–1614.e2].