



e.CPAP

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE
PÉDIATRIQUE / 2020

Alimentation lactée des premiers mois de vie et risque allergique : nouvelles données ?

Amandine Divaret-Chauveau

Unité d'allergologie pédiatrique
Hôpital d'Enfants - CHRU de Nancy

Allaitement maternel exclusif

- **Pour permettre aux mères de démarrer et de maintenir l'allaitement exclusif au sein pendant six mois, l'OMS et l'UNICEF recommandent :**
 - le commencement de l'allaitement dès la première heure qui suit la naissance;
 - l'allaitement exclusif au sein - c'est-à-dire que le nourrisson n'absorbe que du lait maternel et aucune autre nourriture ou boisson, pas même de l'eau;
 - l'allaitement à la demande - c'est-à-dire aussi souvent que l'enfant le réclame, jour et nuit;
 - pas de biberons, de tétines ou de sucettes.

MAIS pour la prévention des maladies allergiques :

➤ Résultats controversés des méta-analyses

GINA 2020 : « l'allaitement est recommandé pour d'autres raisons que la prévention de l'asthme et des allergies »

➤ Recommandations récentes d'introduction précoce des allergènes alimentaires dès l'âge de 4 mois

Allaitement maternel : cohorte EDEN

- Cohorte française prospective de naissance bi-centrique (Poitiers et Nancy)
 - 2002 femmes enceintes recrutées entre 2003 et 2006
 - Etude des déterminants pré et post-nataux de la croissance, le développement et la santé
- Echantillons de lait maternel entre J2 et J6 dans un sous-échantillon (300 enfants) :
 - étude de la concentration en facteurs immuns et de croissance

Berdi M, Lauzon-Guillain B de, Forhan A, et al. Immune components of early breastmilk: Association with maternal factors and with reported food allergy in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143: 107-16.

association avec l'environnement maternel et avec la survenue des AA chez le NN

Allaitement maternel : cohorte EDEN

- **Grande variation** selon les jours et selon l'environnement de la mère :
 - **Primiparité** : IgG, IgM, chemokines, cytokines Th1 et pro-inflammatoires
 - **Alimentation 3^e trim.** («sain» vs «occidental») : Flt3-L, IL-12p40, IL-12p70, sCD40L, IFN α 2, IL-3, IL-1RA, TNF β
- Allergies alimentaires ⇄ Concentration élevée de CXCL10, TNF- β et IL-2

Berd TM, Lauzon-Guillain B, de Foa J, et al. Immune components of early breastmilk: Association with maternal factors and with reported food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:107-16.

➤ Etude de « l'allaitement maternel » ≠ un lait maternel mais
des laits maternels

Données de la cohorte ELFE

Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

Etude sur 11 720 enfants de la cohorte : lien entre **alimentation à 2 mois et allergies jusqu'à 2 ans**

Alimentation à l'âge de 2 mois

- Allaitement maternel exclusif
- Allaitement mixte ou artificiel :
 - Avec PI à base de PLV non hydrolysée = réf
 - Avec PI à base de PLV partiellement hydrolysée avec label HA

Evénements allergiques

Diagnostic médical rapporté par les parents

- A 2 mois : APLV, eczéma, sibilants
- A 1 an : eczéma, sibilants
- A 2 ans : eczéma, sibilants, asthme

Davissone-Daturat C, Raheerison C, Adde P, et al. Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30:614–623.

Avec PI à base de PLV partiellement hydrolysée sans label HA

La cohorte ELFE

- Analyses statistiques : 4 modèles pour les enfants avec atcd fam d'atopie et les enfants sans atcd fam d'atopie
 - Exclusion des enfants avec APLV à 2 mois
 - Exclusion des enfants avec APLV, eczéma, sibilants et/ou RGO à 2 mois
 - Exclusion des enfants avec APLV à 2 mois ou nombreux changements de PI
 - Exclusion des enfants avec APLV à 2 mois, ajustement pour l'âge à la diversification

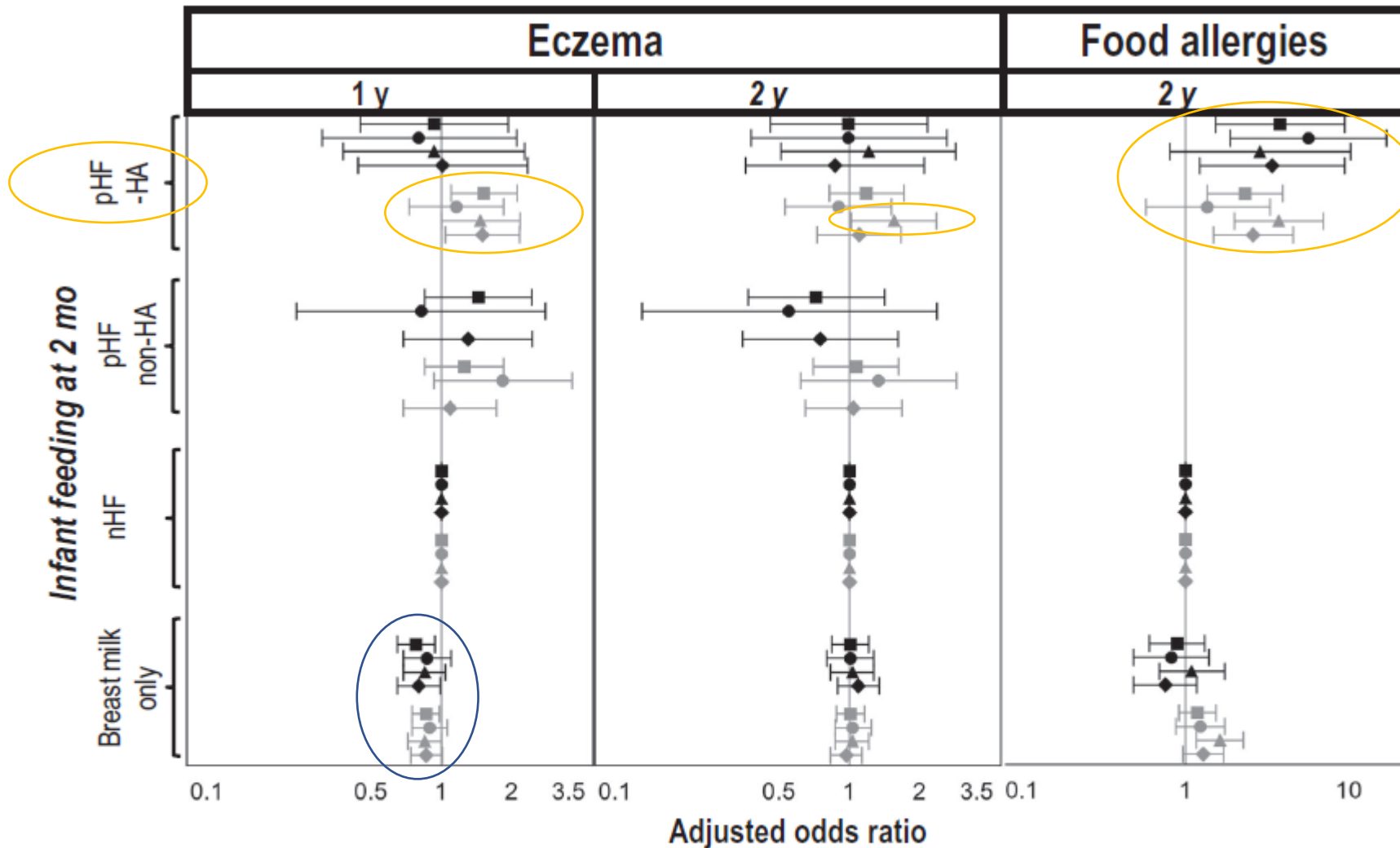
Adjusted odds ratio

Without family allergy history

- Model 1 – Children without CMPA at 2 mo (n = 5257)
- Model 2 – Children without CMPA/Eczema/Wheezing/GERD at 2 mo (n = 3469)
- ▲ Model 3 – Children without CMPA at 2 mo or change in infant formula (n = 3619)
- ◆ Model 4 – Children without CMPA at 2 mo (n = 3865), additional adjustment for age at complementary feeding introduction

With family allergy history

- Model 1 – Children without CMPA at 2 mo (n = 6572)
- Model 2 – Children without CMPA/Eczema/Wheezing/GERD at 2 mo (n = 4135)
- ▲ Model 3 – Children without CMPA at 2 mo or change in infant formula (n = 4494)
- ◆ Model 4 – Children without CMPA at 2 mo (n = 5124), additional adjustment for age at complementary feeding introduction



Without family allergy history

- Model 1 – Children without CMPA at 2 mo (n = 5257)
- Model 2 – Children without CMPA/Eczema/Wheezing/GERD at 2 mo (n = 3469)
- ▲ Model 3 – Children without CMPA at 2 mo or change in infant formula (n = 3619)
- ◆ Model 4 – Children without CMPA at 2 mo (n = 3865), additional adjustment for age at complementary feeding introduction

With family allergy history

- Model 1 – Children without CMPA at 2 mo (n = 6572)
- Model 2 – Children without CMPA/Eczema/Wheezing/GERD at 2 mo (n = 4135)
- ▲ Model 3 – Children without CMPA at 2 mo or change in infant formula (n = 4494)
- ◆ Model 4 – Children without CMPA at 2 mo (n = 5124), additional adjustment for age at complementary feeding introduction

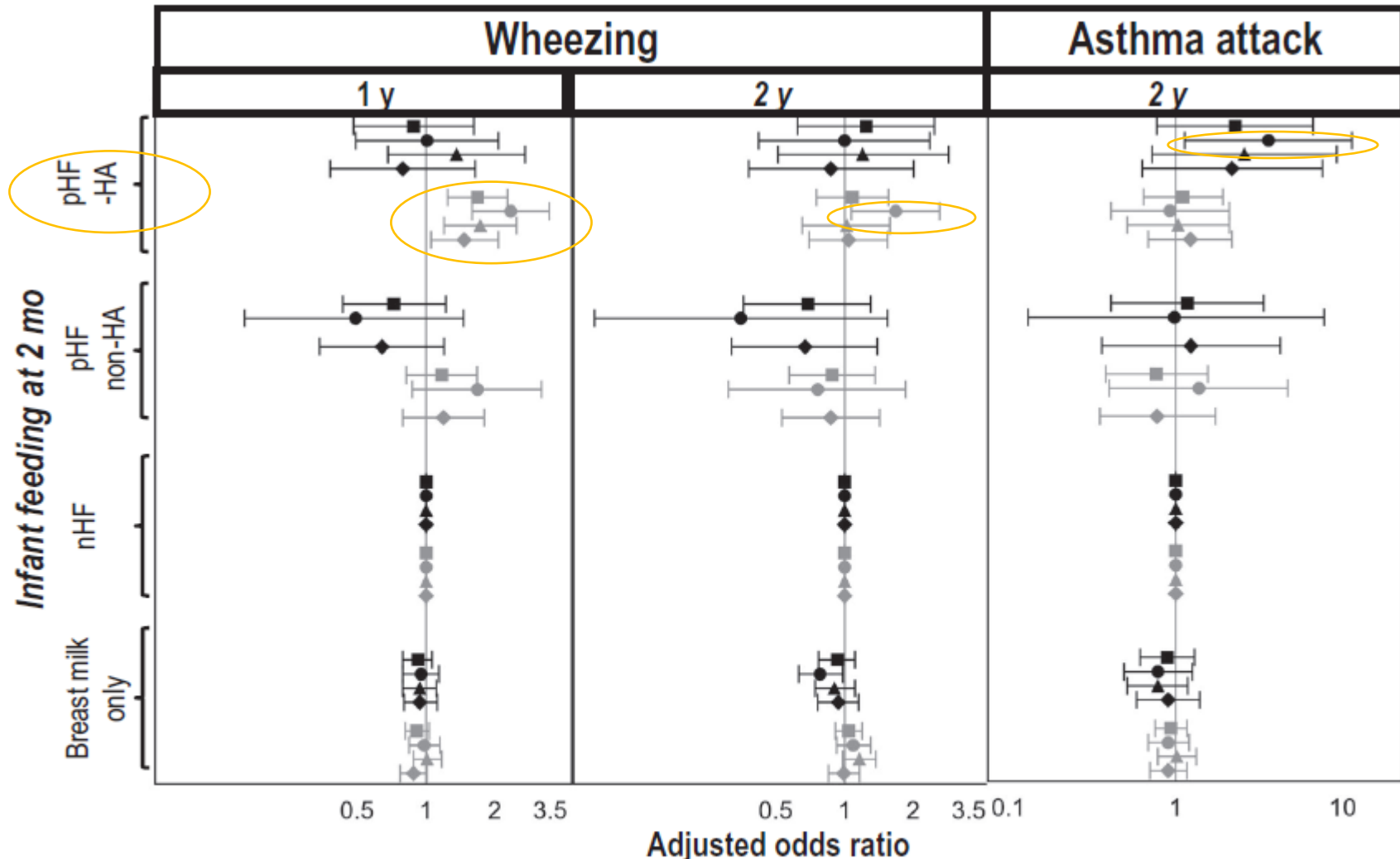
En comparaison aux PI standard :

➤ **Lait HA à 2 mois :**

- + d'eczéma à 1 an en cas d'atopie familiale
- + d'AA à 2 ans (atopie ou non)

➤ **Allaitement maternel exclusif à 2 mois**

- - d'eczéma à 1 an
- Pas de différence pour les AA



Without family allergy history

- Model 1 – Children without CMPA at 2 mo (n = 5257)
- Model 2 – Children without CMPA/Eczema/Wheezing/GERD at 2 mo (n = 3469)
- ▲ Model 3 – Children without CMPA at 2 mo or change in infant formula (n = 3619)
- ◆ Model 4 – Children without CMPA at 2 mo (n = 3865), additional adjustment for age at complementary feeding introduction

With family allergy history

- Model 1 – Children without CMPA at 2 mo (n = 6572)
- Model 2 – Children without CMPA/Eczema/Wheezing/GERD at 2 mo (n = 4135)
- ▲ Model 3 – Children without CMPA at 2 mo or change in infant formula (n = 4494)
- ◆ Model 4 – Children without CMPA at 2 mo (n = 5124), additional adjustment for age at complementary feeding introduction

En comparaison aux PI standard :

➤ **Lait HA à 2 mois :**

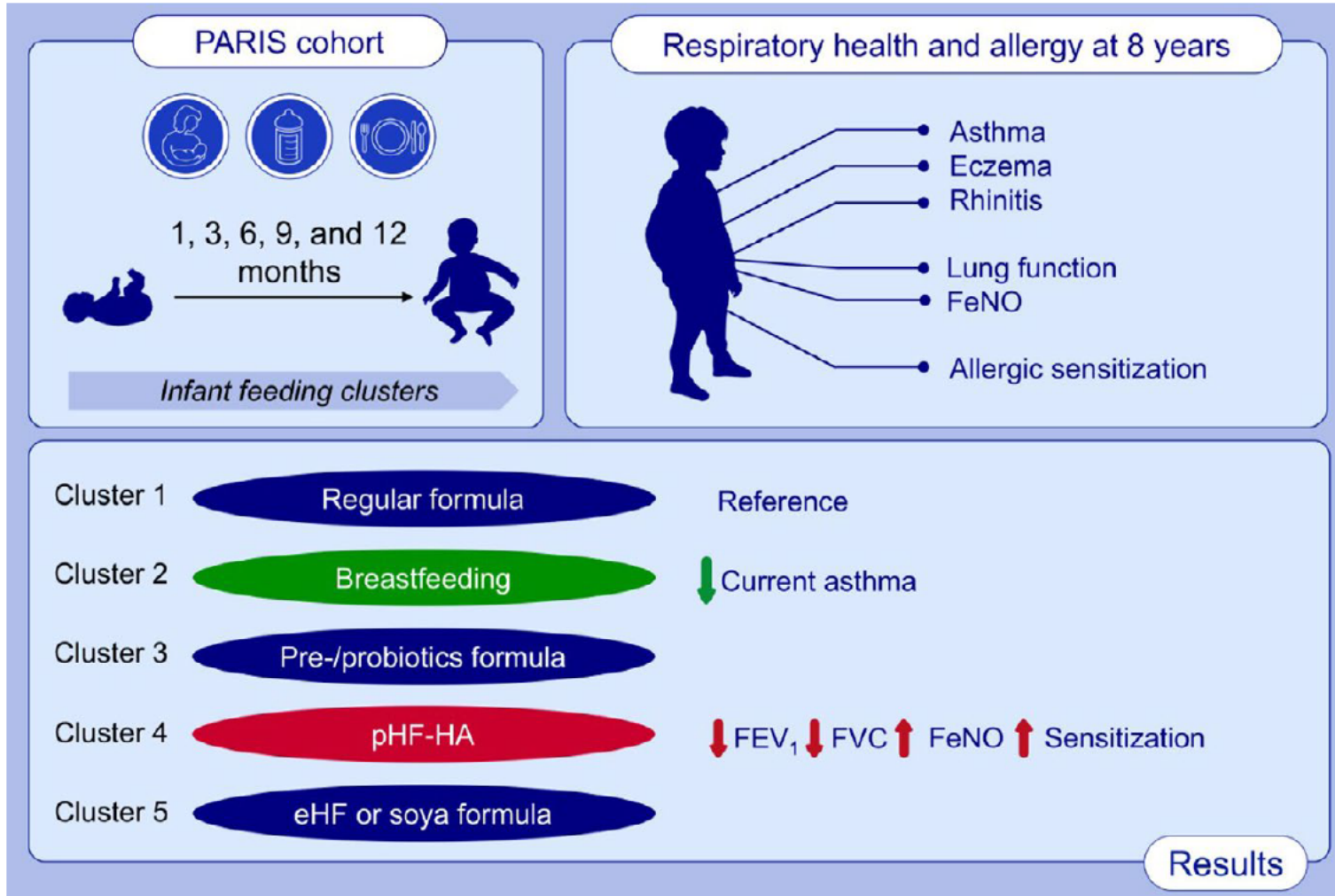
- + de sibilants à 1 an en cas d'atopie familiale ET à 2 ans pour les enfants sans symptôme à 2 mois
- + de crise d'asthme à 2 ans chez les enfants sans symptôme à 2 mois et sans atopie familiale


La cohorte PARIS

- **PARIS = Pollution and Asthma Risk: an Infant Study**
- Cohorte de naissance : 3840 enfants nés entre 2003 et 2006 en région parisienne
- **Etude récente se focalisant sur l'impact de l'alimentation de la 1^{ère} année de vie**
 - Allaitement maternel (exclusif, durée)
 - Allaitement artificiel (type de préparation infantile)
 - Âge d'introduction des aliments solides

5 clusters d'alimentation

La cohorte PARIS



- **CI 2** : Tendence à une  du risque d'asthme à l'âge de 8 ans :
 - aOR = 0.53
[95% CI: 0.27, 1.04]
 - **CI 4** : Moins bonne fonction respiratoire, plus de FeNO > 20ppM et plus de sensibilisations
- Amazouz H, de Lauzon-Guillain B, Bourgoin-Heck M et al. Infant feeding clusters are associated with respiratory health and allergy at school age in the PARIS birth cohort. *Allergy* 20 August 2020. doi:10.1111/all.14568

La cohorte PARIS : PLV hydrolysées

- **Cluster 4 : Préparations infantiles à base de PLV partiellement hydrolysée**

- Pratique associée ++ à l'atopie parentale et non aux symptômes précoces d'atopie
- Risque de sensibilisation atopique à l'âge de 8 ans augmenté par rapport au PI standard
- Différence selon l'atopie parentale ?
 - En l'absence d'atopie parentale ($>1/3$) : SUR-RISQUE avec **aOR = 5.02** [95% CI:1.69, 14.91]
 - En présence d'une atopie parentale : pas de différence significative : aOR = 1.43 [95% CI: 0.71, 2.89]

- **Cluster 5 : PI à base de PLV à hydrolyse poussée ou soia**

Et les compléments avec PLV ?

- Etude cas-contrôle en Espagne : 211 APLV IgE médiée entre 1990 - 2013

- Objectif : évaluer les facteurs périnataux associés à l'APLV IgE

→	FFH	4.94 (2.68–9.08)	<0.001
→	Caesarean	0.91 (0.36–2.31)	0.857
	FFH × caesarean	11.62 (2.84–47.50)	0.001
→	Prematurity	0.29 (0.09–0.92)	0.037
→	BF duration		0.005
	<1 month	3.87 (1.58–9.50)	0.003
	1–4 months	1.81 (0.84–3.90)	0.127
	4–6 months	3.54 (1.58–7.89)	0.002
→	>6 months	Ref.	
	FH	0.86 (0.49–1.48)	0.594
	Constant	0.17	<0.001

FFH, formula feeding in hospital; BF, breastfeeding; FH, family history of allergy; CMA, cow milk allergy. ^a Isolated formula feeding during maternity with subsequent exclusive BF.

Consommation de lait artificiel dans les 1ers jours de vie suivie d'un allaitement maternel exclusif
→ Risque d'APLV IgE médiée augmenté

Gil F, Amezqueta A, Martinez D et al. **Association between Caesarean Delivery and Isolated Doses of Formula Feeding in Cow Milk Allergy.** *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 173:147–152.

Et les compléments avec PLV ?

- Communication orale SFP 2020 : Service de nutrition et gastro-entérologie pédiatrique, Hôpital Trousseau
- « **Biberons de compléments à la maternité et risques d'APLV chez les nouveaux-nés exclusivement allaités** »
- Etude cas-contrôles :
 - 544 APLV à 9 mois vs 211 sans APLV
 - Nourrissons allaités exclusivement au moins 1 mois
 - Facteurs associés à l'APLV :
 - **Complément de lait artificiel à la maternité**
 - **Eviction des PLV chez la mère pendant la grossesse**

Introduction précoce des allergènes

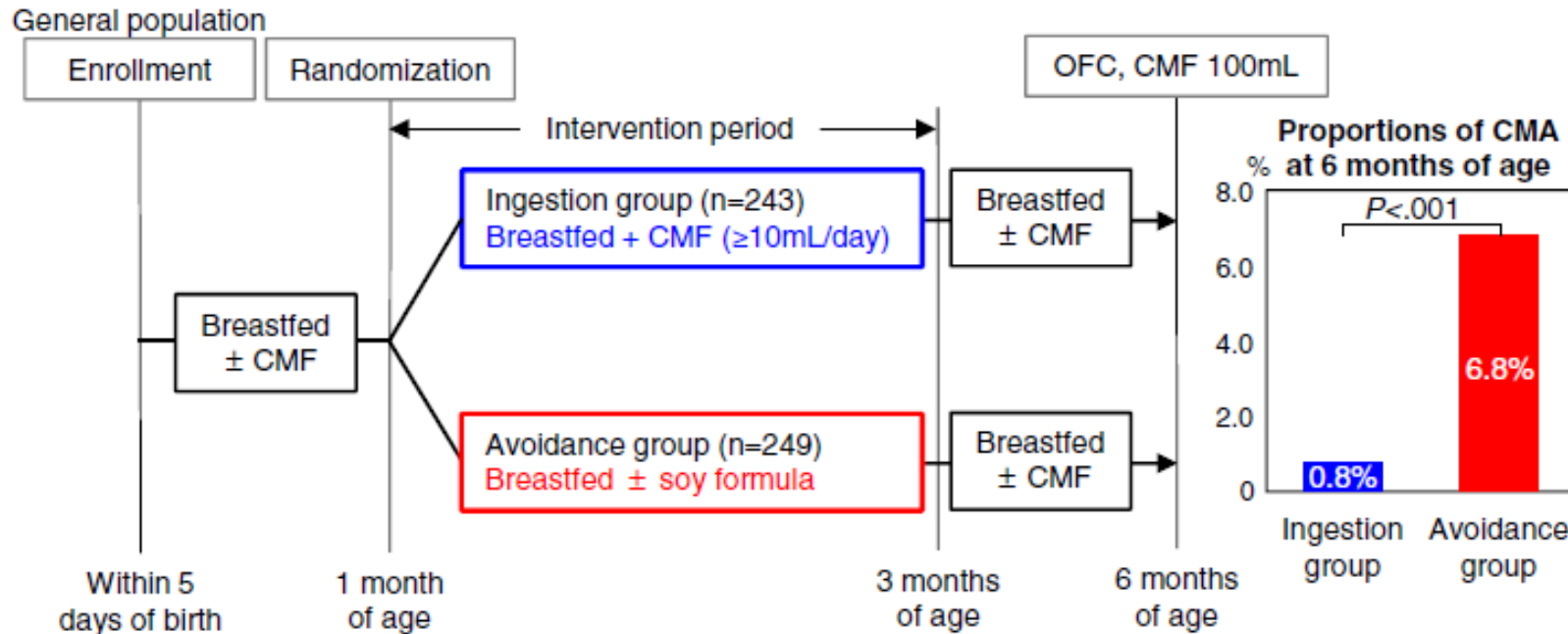
- LEAP, EAT → efficacité de l'introduction précoce de l'œuf et de l'arachide dès l'âge de 4 mois
- Recommandations nationales multiples en faveur de l'introduction précoce de l'œuf et de l'arachide voire des autres allergènes d'intérêt chez les enfants à risque atopique
- **Quid des protéines de lait de vache ?**
 - Dès 4 mois aussi ou encore plus tôt ?
 - Deux études interventionnelles :
 - **EAT study** : introduction PLV dès 3 mois → analyse PP et ITT : pas de différence
 - **SPADE study** : introduction PLV à 1 mois → en faveur de

SPADE study



Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy

Overview of the SPADE study



SPADE: Strategy for Prevention of Milk Allergy by Daily Ingestion of Infant Formula in Early Infancy

CMF: Cow's milk formula
OFC: Oral food challenge
CMA: Cow's milk allergy



MAIS à la randomisation : TPO 20mL de lait 1^{er} âge pour tous les participants !

→ **effet dose**

Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y et al. **Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy.** *J Allergy Clin Immunol* Published Online First: 2 September 2020.

En pratique

- Pour TOUS les enfants :
 - Promouvoir l'allaitement maternel exclusif (4-6 mois ?) sans régime d'éviction
 - Eviter les PI à base de PLV partiellement hydrolysées
 - Eviter les prises isolées de PLV ++
 - Introduire le plus précocement possible les allergènes fréquemment consommés au domicile
- **+ Pour les enfants à risque atopique** (atcd familiaux, dermatite atopique) :
 - Diversification alimentaire dès l'âge de 4 mois avec tous les allergènes consommés au domicile
 - Précédée d'un bilan allergologique uniquement en cas de DA sévère