

Contacts allergéniques précoces et développement des allergies

Early contact with allergens and the development of allergies

T.N. Pham Thi, J. de Blic, E. Paty, P. Scheinmann *

Service de pédiatrie, allergologie pneumologie asthmologie, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149–161, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Reçu le 7 janvier 2004 ; accepté le 12 janvier 2004

Résumé

Les premières années de la vie ont une importance majeure dans la « marche allergique ». Le passage d'allergènes pendant la grossesse, de la mère à l'enfant, concerne essentiellement les aliments que les autres allergènes. Mais les modifications immunologiques observées dans le sang du cordon n'ont pas de valeur pédiatrique à long terme. Pendant l'allaitement l'éviction de l'arachide est préconisée pour la mère et surtout pour le nourrisson atteint de lésions cutanées : l'application de topiques contenant de l'arachide favorise l'allergie à l'arachide. Pour le nourrisson, surtout à risque atopique, l'alimentation au sein ou, à défaut, avec des hydrolysats poussés est préconisée, ainsi qu'une diversification alimentaire retardée.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The first years of life are of major importance in the “allergic march”. The passage of allergens from mother to foetus during pregnancy most likely involves foods rather than other sorts of allergens. Still, immunological changes that are found in cord blood are not of long-term value. When nursing, mothers should avoid peanuts and peanut-containing foods, especially if the infant has any skin lesions. Concerning the infant, it is known that the application of creams containing peanuts on an infant's skin can induce peanut allergy. Furthermore, especially if the baby is at risk for atopy, breast feeding or, when that is not being done, the use extensive hydrolysate formulas, as well as delayed introduction of new foods, is recommended.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Allergie alimentaire ; Nourrisson ; Prévention ; Sang du cordon

Keywords: Allergy; Food allergy; Infants; Prevention; Cord-blood

Les premières années de vie ont une importance déterminante dans le développement de l'allergie [1]. Il est logique de s'intéresser à ce qui peut se passer pendant la grossesse même, en étudiant l'influence des allergènes inhalés et/ou absorbés par la mère avant la naissance de son enfant sur le développement des phénomènes allergiques en période post-natale [2–5].

1. Réactions immunitaires en période anténatale

1.1. Allergènes inhalés

L'influence des pollens de bouleau a été particulièrement étudiée. Böttcher et al. [6] ont suivi de manière prospective 21 enfants nés de juillet 1991 à mars 1992, pendant leur sept premières années de vie. Treize de ces enfants avaient au moins un parent atopique. Huit enfants sont devenus des allergiques confirmés. Les deux enfants seulement ont développé des symptômes de rhino-conjonctivite allergique pendant les périodes de pollinisation des bouleaux et avaient des tests cutanés positifs à ces pollens à partir de l'âge de quatre ans. L'étude des cellules mononuclées sanguines a montré

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.scheinmann@nck.ap-hop-paris.fr (P. Scheinmann).

une augmentation avec l'âge de la production d'interféron gamma (INF γ) et d'interleukine 10 (IL10) induite par le pollen, aussi bien chez les enfants atopiques que chez les non atopiques. La production d'IL13 induite par bouleau diminuait. Deux seuls enfants sensibilisés et cliniquement allergiques étaient les seuls à garder une production persistante d'IL4, d'IL5, d'IL9 ainsi qu'une réponse IgG-4 Th2 dépendante. Les résultats suggéreraient aux auteurs que l'hyperactivité Th2 classique à la naissance persistait anormalement chez les enfants allergiques.

L'étude de Kihlström et al. [7] compare les effets d'une intense exposition aux pollens de bouleau pendant la grossesse à ceux d'une faible exposition. L'étude porte sur environ 200 enfants dans chaque groupe qui ont été revus aux âges de quatre à cinq ans. Ces enfants sont comparés à des enfants qui ont été exposés à de hautes concentrations de pollens de bouleau durant les premiers mois de vie post-natale. Les comptes polliniques élevés durant la grossesse s'accompagnent chez l'enfant d'une prévalence légèrement augmentée des tests cutanés positifs aux pollens. Il ne s'agit que d'une tendance, statistiquement non significative et qui ne s'observe que chez les enfants à terrain familial atopique. La sensibilisation aux graminées est, en revanche, significativement plus fréquente alors même que les comptes de pollens de graminées avaient été faibles. Le résultat essentiel est que l'exposition post-natale aux allergènes a une importance déterminante, bien supérieure pour lancer la marche atopique, à l'exposition anténatale.

L'exposition aux allergènes en période anténatale a donc des effets douteux, surtout s'il s'agit d'allergènes inhalés [8]. Même si les allergènes de pollens de bouleau atteignent le fœtus, leurs taux sont extrêmement bas [6,7]. Il est tout à fait vraisemblable que des allergènes, en particulier ceux des acariens puissent pénétrer dans le liquide amniotique et dans la circulation fœtale [9]. Cependant, cette exposition allergénique par voie trans-amniotique et par voie transplacentaire semble sans conséquence cliniquement décelable. De nombreux travaux sont en faveur d'une sensibilisation in utero à certains allergènes domestiques. Cependant, les proliférations lymphocytaires T décelées dans le sang du cordon semblent plus probablement un marqueur d'exposition antigénique qu'un outil de prédiction utile pour le clinicien [10,11]. Certains auteurs pensent même que la sensibilisation aux allergènes inhalés est quasiment impossible in utero car trop peu d'allergènes vont pénétrer le fœtus et car la démonstration d'une sensibilisation IgE dépendante est exceptionnellement apportée avant l'âge de un an ou même de deux ans. Il existe des problèmes de techniques de laboratoire rendant certains résultats aléatoires [12].

Les réactions immunitaires décelées à la naissance sont sans corrélation avec les taux d'allergènes au domicile, ni avec le degré de sensibilisation maternelle. On ne sait pas s'il existe une période véritablement critique. Les réponses Th2 observées chez les nouveau-nés ayant ou n'ayant pas de terrain familial atopique montrent des différences minimales sans valeur prédictive [13–16].

1.2. Allergènes ingérés

Il est possible que les allergènes alimentaires jouent, en revanche, un rôle plus important pendant la grossesse, ce qui pourrait conduire à une prévention primaire. Cependant, il n'y a aucune étude confirmant l'intérêt de supprimer les œufs et le lait pendant la grossesse y compris pour les nourrissons à haut risque atopique en raison de leur terrain familial.

L'arachide est inutile, sous nos climats, au plan nutritionnel. L'éviction de ce dernier pendant la grossesse et durant les premiers mois de vie de l'enfant ne peut être que favorable en cas de risque atopique [17]. Cependant, il n'y a aucune preuve que la consommation d'arachide pendant la grossesse ait une quelconque influence sur la survenue d'allergie chez l'enfant. L'allergie à l'arachide est liée à une histoire familiale d'allergie à l'arachide, à la consommation de soja par le nourrisson, à la présence de lésions eczémateuses cutanées et à l'application cutanée de topiques contenant de l'huile d'arachide. L'absence de relation entre l'allergie à l'arachide chez l'enfant et la consommation de cacahuètes par la femme enceinte et l'absence d'IgE spécifiques dans le sang du cordon sont d'autant d'arguments contre une sensibilisation survenue in utero [18].

1.3. Autres influences

Il n'est pas impossible, cependant, que le régime alimentaire de la mère pendant la grossesse ait une influence sur le devenir allergique de l'enfant. Ainsi, des apports accrus en vitamine E [11] ou en huile de poisson riche en acides gras omega-3 polyinsaturés s'accompagnent d'une diminution, plus ou moins significative, des proliférations lymphocytaires à la naissance envers divers allergènes tels les acariens, les phanères de chat et l'ovalbumine. Les effets cliniques sont moins nets, voire nuls, sur le plan de la dermatite atopique et modérés sur le plan de la symptomatologie respiratoire [19].

Un élément, peut-être important, est la constatation d'une relation inverse entre l'atopie et le rang de naissance dans la fratrie. La question qui se pose est de savoir si les grossesses multiples préviennent l'atopie, soit pour des raisons purement immunologiques, soit pour des raisons essentiellement nutritionnelles. Contrairement à ce qui était supposé dans la théorie hygiéniste, ce n'est pas la présence d'autres enfants qui protégerait contre l'atopie mais bien la multiparité [11,20,21].

On pourrait penser que les facteurs hormonaux entrent en jeu. Cependant, ni l'utilisation de contraceptifs oraux avant la grossesse, ni les dosages de progestérone et d'estradiol pendant la grossesse ne semblent avoir une influence sur la survenue de symptômes allergiques chez l'enfant [22,23].

En revanche, le tabagisme maternel pendant la grossesse s'accompagne de réponses prolifératives accrues aux allergènes avec, en particulier, une réponse Th2 exagérée comme en témoigne la concentration d'IL13. Les concentrations sériques d'IL4, d'INF γ , dans le sang du cordon, sont plus bas

chez les enfants nés de mères tabagiques. Ces taux bas sont associés à un risque accru d'asthme et d'atopie à l'âge de six ans [15,16].

Il est bien clair qu'aucune de ces modifications immunologiques observées à la naissance ne peut, à l'heure actuelle, être utilisée comme critère prédictif des troubles cliniques durant l'enfance. Le seul vrai facteur prédictif reste l'histoire atopique familiale [3,6,7,10,11,24].

2. Réactions immuno-allergiques en période post-natale

2.1. L'influence de l'allaitement maternel sur l'atopie

Une méta-analyse regroupant 56 études montre que l'allaitement maternel exclusif durant les quatre premiers mois de vie du nourrisson diminue globalement le risque d'apparition de maladie atopique chez ce dernier. Pour tous les enfants, l'allaitement exclusif réduit le risque d'asthme et d'eczéma [25]. Pour les enfants issus de famille atopique, l'allaitement protège de l'allergie aux protéines de lait de vache, de l'eczéma et de l'asthme [26]. Une durée d'allaitement supérieure semble renforcer cet effet protecteur durant les deux premières de vie [25].

De même, une autre méta-analyse incluant 12 études montre un effet protecteur après trois mois d'allaitement maternel exclusif avec un *Odds ratio* (OR) de 0,7 traduisant une réduction de 30 % de risque de développement de l'asthme. Cet effet est plus important (50 %) en cas d'histoire familiale d'atopie [27,28].

Cependant, ces effets protecteurs sont à nuancer car ils ne sont constatés que lors des deux premières années de suivi. En effet, d'autres études réalisées sur des périodes plus longues donnent des résultats contradictoires [29]. Passé les premières années, l'allaitement maternel devient alors un facteur de risque de maladie atopique [30,31]. De la même manière, dans l'étude de Tucson, l'allaitement a un effet protecteur vis-à-vis de l'asthme du nourrisson avant l'âge de deux ans mais il devient un facteur favorisant après l'âge de six ans [29]. Un autre exemple de ce paradoxe est celui de la cohorte de 16 333 nourrissons italiens allaités durant plus de six mois montre une diminution des épisodes sifflants sur les deux premières années de vie, puis une augmentation de cette incidence par la suite [32]. Chaque semaine d'allaitement maternel augmenterait même le risque de dermatite atopique [33].

La nature des études (prospective, rétrospective...), les différences entre les populations (antécédents d'atopie, géographie...) et la difficulté éthique de randomiser le type de l'allaitement peuvent expliquer ces lignes résultats discordants.

Pour expliquer en partie ces différences, certains auteurs avancent l'hypothèse de la différence de composition de la flore intestinale en fonction du type d'allaitement. La présence de bifidobactéries est plus fréquente lors de l'allaitement maternel alors que les entérobactéries prédominent

dans l'allaitement artificiel [34]. La présence de *Lactobacillus* protège de l'atopie alors que les bactéries coliformes et le *Staphylococcus aureus* sont un facteur de risque [35]. Les différences de composition de la flore intestinale des enfants d'Estonie (lactobacille et eubactéries) et de Suède (*clostridia*) vont en faveur de la théorie hygiéniste [36].

De la même manière, il existe une variation du rapport des acides gras oméga-6/oméga-3 dans le lait maternel en fonction du régime maternel et donc du pays de l'étude [37] et ce rapport est aussi plus élevé dans le lait de mère atopique [38]. Il en est de même pour les cytokines (IL4, IL5, IL8, IL13, Rantes) qui sont plus élevées dans le lait de mère atopique [39].

Malgré les discordances de ces résultats, l'allaitement maternel reste recommandé, notamment pour toutes ses autres qualités et propriétés immunologiques. Aussi la durée minimale efficace de protection atopique de l'allaitement maternel a été estimée à environ un mois (selon l'étude de Tucson), la durée préconisée étant de six mois [40,41].

2.2. L'influence du régime alimentaire maternel durant l'allaitement

Les protéines allergéniques alimentaires telles que la bêta-lactoglobuline, l'ovalbumine et le gliadine sont présentes dans le lait humain et peuvent être à l'origine de la sensibilisation du nourrisson [42,43].

Une méta-analyse sur le régime alimentaire excluant des allergènes durant l'allaitement maternel montre qu'il y a une réduction de l'apparition d'eczéma dans les 18 premiers mois de vie [44]. Mais cette constatation n'est convaincante que pour l'éviction de l'arachide et pour des familles atopiques [45] et peu pour la population générale. Concernant les autres allergènes (œuf, protéine de lait de vache, poisson) aucune preuve n'a été apportée quant au bénéfice de leur exclusion du régime alimentaire maternel. De telles restrictions alimentaires sont déconseillées [46] ; ce d'autant qu'un tel régime peut entraîner des troubles pour la croissance fœtale [41]. Le régime sans arachide est donc le seul conseillé pour les mères dans un contexte atopique [40].

2.3. Alimentation du nourrisson

2.3.1. Les hydrolysats poussés de protéines

La méta-analyse Cochrane rapporte six études sur le régime avec des hydrolysats de protéines de lait de vache. Leur ingestion durant quatre mois diminue le risque d'asthme du nourrisson dans la première année de vie [47].

L'étude de l'île de Wight, incluant 120 enfants randomisés avec un groupe allaité par la mère et l'autre groupe alimenté avec des hydrolysats de soja avec une réduction concomitante de l'exposition aux acariens au domicile montre que l'intervention combinée sur deux allergènes aboutit à une diminution du taux d'atopie (24 vs 35 %). Mais cet effet protecteur décline vers l'âge de huit ans [48,49]. Par ailleurs, il n'y a pas assez d'argument dans la littérature pour utiliser

le lait de soja dans la prévention des allergies [50]. Les laits dits hypoallergéniques apportent moins de bénéfice que les hydrolysats poussés de protéines de lait de vache [51], qui doivent être utilisés pour des nourrissons aux antécédents familiaux d'atopie [40,41,47]. Les formules à base d'acides aminés seront utilisées dans les formes sévères révélées d'atopie hors de ce contexte de prévention [52–54].

Concernant la risque d'atopie théoriquement diminué parmi les enfants nés prématurément, certains auteurs avancent l'hypothèse paradoxale d'une tolérance précoce aux protéines de lait grâce à un système immunitaire digestif immature [55,56].

Quand l'allaitement maternel est insuffisant et qu'il existe un cas familial d'atopie au premier degré, il convient d'utiliser (ou de compléter) avec un hydrolysat de protéines de lait de vache pendant au moins quatre mois [40].

2.3.2. Probiotiques et prévention primaire de l'atopie

Certaines bifidobactéries et lactobacilles colonisant le tube digestif semblent avoir un effet préventif sur l'atopie [57,58]. L'ingestion de *Lactobacillus* GG deux à quatre semaines avant l'accouchement et pendant six mois après la naissance s'accompagne d'une diminution de moitié de la fréquence de la dermatite atopique aux âges de deux ans et de quatre ans. Il est cependant important de constater qu'à l'âge de deux ans, la concentration des IgE totales était identique, que les enfants aient reçu ou non le *Lactobacillus* GG. Il en était de même pour les IgE spécifiques et les tests cutanés. À quatre ans, cinq des 54 enfants du groupe placebo et dix des 53 du groupe traité avaient développé une rhinite allergique saisonnière. Un enfant du groupe placebo et trois du groupe traité étaient asthmatiques. Une allergie au lait de vache avait été diagnostiquée chez six enfants sur 54 du groupe placebo et 11 sur 53 du groupe traité. Chez deux enfants de chaque groupe les symptômes d'allergie au lait de vache persistaient à l'âge de quatre ans [59,60].

Des revues générales récentes insistent sur la nécessité d'autres études axées sur l'efficacité et la sécurité des probiotiques et en particulier des lactobacilles avant de pouvoir tirer de fermes conclusions [61,62].

2.3.3. La diversification

L'introduction retardée des aliments solides prévient la survenue de dermatite atopique [63] et d'autres manifestations atopiques [64] et surtout si elle est associée à l'allaitement maternel [65]. L'incidence des allergies alimentaires est réduite par un régime d'éviction, qui est bénéfique que durant les trois premières années de vie [17]. L'introduction avant l'âge de quatre mois de céréales dans l'alimentation est un facteur de risque ultérieur d'allergie aux pollens (OR = 5,95) [66].

Cependant de nombreux allergènes, notamment cachés comme par exemple la moutarde sont difficiles à éviter [67]. La sensibilisation aux arachides peut passer par d'autres voies telle que l'application cutanée d'huile à base d'arachide ou de consommation de soja (allergie croisée) [18].

La consommation d'aliment antioxydants (légumes cuits, tomates et fruits) a des propriétés protectrices vis-à-vis des épisodes de sifflement alors que le beurre et la margarine ont des effets inverses [68]. Mais le rôle protecteur des acides gras insaturés est encore débattu [69], notamment celui de l'oméga-3 qui n'a pas encore été prouvé [70].

Les dates préconisées d'introduction des aliments solides selon les recommandations de l'Académie américaine de pédiatrie sont de un an pour le lait de vache, deux ans pour les œufs et trois ans pour l'arachide et le poisson [40,41]. La notion de dose d'allergène joue probablement un rôle important dans l'allergie mais il est difficilement appréciable [71]. Les conseils diététiques dépendent de l'exploration allergologique, des contextes atopique et géographique [72].

3. Conclusions pratiques

Les contacts allergéniques précoces, notamment en période post-natale, sont déterminants dans le développement des allergies.

Il existe de nombreuses études avec autant de propositions préventives mais peu de certitudes.

Pendant la grossesse, en dehors de l'arrêt du tabac, il convient de ne pas entreprendre de régime (sans l'aide d'un nutritionniste avisé) sauf pour l'arachide.

Pendant l'allaitement, la mère qui donne le sein ne doit pas être carencée. L'éviction de l'arachide reste valable pour la mère et pour le nourrisson (huiles corporelles). Les compléments lactés seront composés de lait hypo-allergénique ou au mieux d'hydrolysat poussé de protéines jusqu'à l'âge de six mois.

Pour le nourrisson, l'alimentation lactée exclusive est préconisée jusqu'à l'âge de six mois avec une diversification alimentaire retardée. En cas d'atopie marquée, la majorité des études donne la préférence aux hydrolysats poussés.

Références

- [1] Prescott SL. Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:125–32.
- [2] Babu KS, Arshad SH. The role of allergy in the development of airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:40–6.
- [3] Troye-Blomberg M. T-cell reactivity in neonates: influence of environmental and genetic factors. *Allergy* 2002;57:69–72.
- [4] Gore C, Custovic A. Preventive measures and their effects. Results from cohort studies. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:205–18.
- [5] Gore C, Custovic A. Primary and secondary prevention of allergic airway disease. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:213–24.
- [6] Bottcher MF, Jenmalm MC, Björkstén B. Immune responses to birch in young children during their first 7 years of life. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1690–8.
- [7] Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to high doses of birch pollen during pregnancy, and risk of sensitization and atopic disease in the child. *Allergy* 2003;58:871–7.
- [8] Smillie FI, Elderfield AJ, Patel F, et al. Lymphoproliferative responses in cord blood and at one year: no evidence for the effect of in utero exposure to dust mite allergens. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1194–204.

- [9] Hamelmann E, Wahn U. Immune responses to allergens early in life: when and why do allergies arise? *Clin Exp Allergy* 2002;32:1679–81.
- [10] Prescott SL, King B, Strong TL, Holt PG. The value of perinatal immune responses in predicting allergic disease at six years of age. *Allergy* 2003;58:1187–94.
- [11] Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy* 2002;32:43–50.
- [12] Platts-Mills TA, Erwin EA, Allison AB, et al. The relevance of maternal immune responses to inhalant allergens to maternal symptoms, passive transfer to the infant, and development of antibodies in the first two years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:123–30.
- [13] Miller RL, Chew GL, Bell CA, et al. Prenatal exposure, maternal sensitization, and sensitization in utero to indoor allergens in an inner-city cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:995–1001.
- [14] Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Cord blood proliferative responses to inhaled allergens: is there a phenomenon? *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:441–3.
- [15] Macaubas C, de Klerk NH, Holt BJ, et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age six years. *Lancet* 2003;362:1192–7.
- [16] Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003;58:1053–8.
- [17] Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111:1662–71.
- [18] Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977–85.
- [19] Dunstan JA, Mori TA, Barden A, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: A randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1178–84.
- [20] Sunyer J, Anto JM, Harris J, et al. Maternal atopy and parity. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1352–5.
- [21] Doull IJ. Does pregnancy prevent atopy? *Clin Exp Allergy* 2001;31:1335–7.
- [22] Frye C, Mueller JE, Niedermeier K, Wjst M, Heinrich J. Maternal oral contraceptive use and atopic diseases in the offspring. *Allergy* 2003;58:229–32.
- [23] Xu B, Pekkanen J, Husman T, Keski-Nisula L, Koskela P. Maternal sex hormones in early pregnancy and asthma among offspring: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1101–4.
- [24] Lehmann I, Thielke A, Weiss M, et al. T cell reactivity in neonates from an East and a West German city—results of the LISA study. *Allergy* 2002;57:129–36.
- [25] van Odijk J, Kull I, Borres MP, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;58:833–43.
- [26] Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179–90.
- [27] Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261–6.
- [28] Siltanen M, Kajosaari M, Poussa T, Saarinen KM, Savilahti E. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. *Allergy* 2003;58:524–30.
- [29] Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192–7.
- [30] Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901–7.
- [31] Oberle D, Von Kries R, Von Mutius E. Asthma and breast feeding. *Thorax* 2001;56:896.
- [32] Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al., SIDRIA Collaborative Group. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1617–22.
- [33] Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002;32:205–9.
- [34] Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129–34.
- [35] Rubaltelli FF, Biadaioli R, Pecile P, Nicoletti P. Intestinal flora in breast- and bottle-fed infants. *J Perinat Med* 1998;26:186–91.
- [36] Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Bjorksten B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997;86:956–61.
- [37] Fidler N, Koletzko B. The fatty acid composition of human colostrum. *Eur J Nutr* 2000;39:31–7.
- [38] Yu G, Duchon K, Bjorksten B. Fatty acid composition in colostrum and mature milk from non-atopic and atopic mothers during the first six months of lactation. *Acta Paediatr* 1998;87:729–36.
- [39] Bottcher MF, Jenmalm MC, Garofalo RP, Bjorksten B. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res* 2000;47:157–62.
- [40] American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346–9.
- [41] Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999;81:80–4 Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition.
- [42] Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B. Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:702–7.
- [43] Troncone R, Scarcella A, Donatiello A, Cannataro P, Tarabuso A, Auricchio S. Passage of gliadin into human breast milk. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:453–6.
- [44] Kramer MS. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic eczema in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
- [45] Kramer MS. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
- [46] Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1–191.
- [47] Ram FS, Ducharme FM, Scarlett J. Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3.
- [48] Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at four years of age. *Allergy* 1996;51:89–93.
- [49] Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188–93.
- [50] American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 1998;101:148–53.
- [51] Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:149–61.
- [52] de Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr* 2002;141:271–3.
- [53] Dupont C, de Boissieu D. Treatment of severe cow's milk protein allergy using Neocate. *Allerg Immunol* 2002;34:85–90.
- [54] Dupont C, De Boissieu D. Formula feeding during cow's milk allergy. *Minerva Pediatr* 2003;55:209–16.

- [55] Siltanen M, Kajosaari M, Savilahti EM, Pohjavuori M, Savilahti E. IgG and IgA antibody levels to cow's milk are low at age 10 years in children born preterm. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:658–63.
- [56] Siltanen M, Kajosaari M, Pohjavuori M, Savilahti E. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:229–34.
- [57] Isolauri E. Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;14:56–9.
- [58] Kalliomaki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:15–20.
- [59] Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076–9.
- [60] Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: four-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869–71.
- [61] Matricardi PM, Bjorksten B, Bonini S, et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy* 2003;58:461–71.
- [62] Vaarala O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1634–40.
- [63] Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a ten-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86:541–6.
- [64] Rance F, de Blic J, Scheinmann P. Prevention of asthma and allergic diseases in children. *Arch Pediatr* 2003;10:232–7.
- [65] Kajosaari M. Atopy prevention in childhood: the role of diet. Prospective 5-year follow-up of high-risk infants with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:26–8.
- [66] Armentia A, Banuelos C, Arranz ML, et al. Early introduction of cereals into children's diets as a risk-factor for grass pollen asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1250–5.
- [67] Rance F. Mustard allergy as a new food allergy. *Allergy* 2003;58:287–8.
- [68] Farchi S, Forastiere F, Agabiti N, et al. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. *Eur Respir J* 2003;22:772–80.
- [69] Peroni DG, Chatzimichail A, Boner AL. Food allergy: what can be done to prevent progression to asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:44–51.
- [70] Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:4.
- [71] Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:24–30.
- [72] Rancé F, Bidat E. *Allergie alimentaire chez l'enfant*. Paris: Éd. Médecine et Hygiène. Éd. Médecine et Enfance; 2000.