



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx–xxx

Revue critique

L'allaitement maternel peut-il prévenir les maladies allergiques par l'induction de tolérance orale ?

Possible prevention of allergic disease by breastfeeding induced oral tolerance

P. Macchiaverni^a, A. Rekima^b, M.K. Tulic^c, V. Verhasselt^{b,*}

^a Department of Immunology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^b Inserm, EA 6302 « tolérance immunitaire », université de Nice Sophia-Antipolis, hôpital de l'Archet, route Saint-Antoine-de-Ginestière, BP 3079, 06202 Nice cedex 03, France

^c School of Pediatrics and Child Health, University of Western Australia, Perth, Australia

Reçu le 11 juillet 2012 ; accepté le 27 août 2012

Résumé

Le système immunitaire du nouveau-né est soumis à un défi considérable devant à la fois faire face à une stimulation antigénique massive du fait de la colonisation microbienne de la peau et du tractus digestif ainsi que de l'exposition à une multitude d'antigènes environnementaux. Outre ses vertus nutritives et son impact sur la prévention des maladies infectieuses, le lait maternel pourrait contribuer à l'éducation du système immunitaire vers l'acceptation des antigènes du soi et de l'environnement inoffensifs. En effet, des études épidémiologiques rapportent un effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis de maladies dues à un défaut de tolérance immunitaire, telles que le diabète de type 1, la maladie cœliaque et les allergies. Cependant, les données de la littérature sont controversées et les mécanismes peu identifiés. Dans cette revue, nous présenterons et discuterons les données qui suggèrent que l'allaitement pourrait exercer des effets protecteurs à l'égard des maladies allergiques par induction de tolérance immunitaire suite au transfert d'allergène dans le lait. Nous présenterons les facteurs requis pour conférer ce potentiel tolérigène au lait maternel. Une meilleure compréhension des mécanismes de tolérance en début de vie et de l'impact de la mère sur ce processus via l'allaitement devrait permettre de proposer de nouvelles stratégies de prévention des maladies allergiques.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Tolérance immunitaire ; Allaitement ; Nouveau-né ; Allergie ; Prévention primaire

Abstract

Neonatal immune system faces considerable challenges as it must cope with antigenic stimulus following gut and skin bacterial colonization, and exposure to numerous new environmental antigens while organs are developing requiring low inflammation to allow harmonious growth. In addition to its impact on child growth and prevention of infectious disease, breast-milk may help to educate the immune system towards acceptance of non “dangerous” antigens. Indeed, epidemiological studies report that breastfeeding protects from immune-mediated diseases such as allergy, celiac disease and Type-1 Diabetes. However, data are controversial and mechanisms unclear. Here we will present and discuss experimental data indicating that breastfeeding-induced protection may rely on immune tolerance induction in the breastfed child upon antigen transfer through maternal milk. The tolerogenic potential of breast milk depends on maternal exposure to common environmental and dietary antigens and the efficiency of antigen transfer across mammary epithelium. Induction of tolerance upon breast-milk mediated antigen transfer will also depend on the presence of immunomodulatory factors in breast-milk and of its impact on neonatal gut and immune system maturation. The better understanding of maternal influence on tolerance induction by antigen transfer through breast milk should allow the development of new strategies for prevention of immune mediated diseases.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Immune tolerance; Breast milk; Antigen; Neonate; Allergy; Primary prevention

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : verhasselt@unice.fr (V. Verhasselt).

1. Introduction

Le lait maternel, seul aliment issu du corps humain, couvre tous les besoins nutritifs du jeune enfant jusque l'âge de six mois et contient les vitamines, sels minéraux, oligo-éléments, sucres, graisses, protéines nécessaires pour sa croissance. Cet aliment dynamique évolue constamment selon les besoins de l'enfant et s'adapte tant quantitativement que qualitativement au cours de la croissance de l'enfant.

La réduction de plus de moitié des maladies infectieuses respiratoires et digestives chez les enfants allaités a permis de mettre en exergue également l'importance de l'allaitement maternel afin de compenser le déficit physiologique en début de vie dans la synthèse d'immunoglobuline par le jeune enfant [1]. Ainsi, les IgG maternelles transférées in utero et les IgA transmises par le lait maternel spécifiques des agents pathogènes de l'environnement maternel assurent une immunothérapie passive du jeune enfant [1,2].

De façon plus controversée, de nombreuses études épidémiologiques rapportent un effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis de maladies non infectieuses dues à un dysfonctionnement du système immunitaire, telles que le diabète de type 1 [3,4], la maladie cœliaque [5] ou une activation physiologique mais non désirée du système immunitaire comme dans le cas des rejets de greffe [6,7]. La prévention des allergies par l'allaitement maternel fera l'objet principal de la réflexion de cette revue. Un point commun aux pathologies mentionnées ci-dessus est le défaut de tolérance immunitaire. Aussi, l'allaitement maternel pourrait, quand les conditions requises sont réunies, favoriser l'induction de tolérance immunitaire à l'encontre de l'antigène transféré et prévenir le développement de ces maladies. L'induction de tolérance immunitaire requiert la présence à la fois de l'antigène et de cofacteurs qui orientent la réponse immunitaire vers des réponses régulatrices.

Dans les paragraphes suivant, nous analyserons si les données de la littérature sont en faveur d'un potentiel tolérogène du lait maternel.

2. Potentiel tolérogène du lait maternel

2.1. Présence d'antigène dans le lait maternel

2.1.1. Antigènes alimentaires

Outre les protéines endogènes maternelles, le lait maternel contient des protéines exogènes issues de l'alimentation de la mère.

2.1.1.1. Allergènes du lait de vache. La présence de bêta-lactoglobuline a été amplement étudiée [8–16]. Il s'agit d'une protéine de 36 kDa résistante à la dégradation acide et enzymatique, ce qui suggère qu'elle serait mieux absorbée que les autres protéines du lait. Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle des taux de bêta-lactoglobuline et seulement la moitié des femmes qui consomment du lait de vache la sécrète dans leur lait. Les taux de bêta-lactoglobuline dans le lait maternel varient d'indétectable à 800 ng/mL avec

des taux moyens rapportés de 1 à 10 ng/mL. Le pic de concentration de bêta-lactoglobuline après ingestion de lait de vache est à une à 12 heures et l'on retrouve la protéine jusqu'à neuf jours après [9].

2.1.1.2. Allergènes d'œuf de poule. Tant l'ovalbumine (OVA), une protéine de 44 kDa qui représente 64 % des protéines totales de l'œuf que l'ovomucoïde, une protéine de 28 kDa considérée comme l'allergène majeur de l'œuf sont retrouvés dans le lait. L'OVA est présente dans 35 % des laits à des taux variant de 0,1 à 1200 ng/mL avec une valeur médiane de 1 ng/mL [17]. Après consommation d'un œuf, les taux d'OVA dans le lait varient de 0,1 à 11,5 ng/mL et sont détectés dans 59 à 74 % des laits [11,17–20]. Étonnement, même après trois semaines d'administration quotidienne d'œuf, un quart des femmes n'excrèteront jamais d'œuf dans leur lait [18]. L'ovomucoïde est détectée dans 30 % des laits avec un taux maximum de 37 ng/mL [21].

2.1.1.3. Allergènes d'arachide. Les deux allergènes majeurs de l'arachide, Ara h 1 and Ara h 2, de poids moléculaires de 66 kDa et 17 kDa respectivement, sont détectés dans le lait maternel. On les retrouve une à deux heures après ingestion, avec un pic après six heures et une élimination rapide ensuite. Après l'ingestion de 50 g cacahuètes, ces allergènes sont retrouvés dans 50 % des cas à des taux allant de 120 à 430 ng/mL [22].

2.1.1.4. Protéine de farine de blé. La gliadine qui peut être responsable chez certains individus du développement de la maladie cœliaque mais aussi d'allergie au blé est retrouvée dans la majorité des laits. Le groupe de Chirido a rapporté des taux de gliadine allant de 5 à 1200 ng/mL avec une valeur moyenne de 178 ng/mL dans les laits matures et des taux allant jusqu'à 9000 ng/mL dans les colostrums [23].

2.1.2. Antigènes respiratoires

Nous avons démontré dans un modèle murin que les antigènes respiratoires pouvaient être retrouvés dans le lait maternel à des taux comparables à ceux décrits pour les antigènes alimentaires dans le lait humain [24,25]. Nous avons retrouvé l'OVA inhalée par les mères dans le lait, soit sous forme libre, soit associée à des IgG et des IgA lorsque les mères avaient été préalablement immunisées à l'encontre de l'OVA.

La présence d'antigène respiratoire s'explique aisément si l'on sait que la quasi-totalité des antigènes inhalés se retrouvent dans le tractus digestif [26,27]. Les antigènes inhalés sont en effet, soit capturés au niveau nasal et ensuite déglutis, soit déposés au niveau pulmonaire et rapatriés vers le tractus digestif via l'escalator muco-ciliaire. Ils suivent ensuite le même trajet que les antigènes alimentaires vers la glande mammaire. Seule une petite fraction des antigènes respiratoires rejoindrait directement la circulation sanguine via l'épithélium alvéolo-capillaire [28,29] et ensuite la glande mammaire.

Chez l'homme, Casas et Bjorksten ont décrit la présence de l'allergène de chat Fel d 1 associé à des IgG dans le sérum maternel [30]. Der p1, l'allergène majeur des acariens a

également été retrouvé dans le sang maternel [31] et les anticorps de type IgG et IgA spécifiques des allergènes d'acariens ont été retrouvés dans le sérum de mères atopiques et non atopiques [32]. Ces données suggèrent fortement que dans le lait humain aussi des allergènes respiratoires pourraient être retrouvés libres ou associés à des anticorps. Aussi, nous avons récemment pu détecter l'allergène Der p1 dans les colostrums et lait humain à des taux allant de 10 à 1000 pg/mL (données non publiées).

2.2. Différences d'exposition antigénique chez le jeune enfant qui est allaité et celui qui ne l'est pas

Au vu des données décrites ci-dessus, on peut conclure que l'enfant allaité aura une exposition antigénique qualitativement et quantitativement très différente de l'enfant non allaité. En effet, l'enfant nourri par des laits artificiels recevra exclusivement des antigènes de lait de vache en haute quantité (de l'ordre du gramme par jour) alors que l'enfant allaité recevra par voie orale une multitude d'antigènes dérivés de l'alimentation maternelle et vraisemblablement aussi inhalés par la mère. Par rapport à une exposition alimentaire directe, ces antigènes se retrouvent en quantité 1000 fois plus basse, condition favorables à l'induction de tolérance orale [33]. De plus, comme discuté ci-dessous, le lait maternel contient des facteurs qui peuvent affecter considérablement l'induction de tolérance orale et qui sont absents pour la plupart des laits artificiels notamment suite aux traitements thermiques qu'ils subissent.

2.3. Quels sont les facteurs qui conditionnent la présence d'antigène dans le lait maternel ?

Hormis nos données obtenues dans un modèle murin, il n'y a pas d'étude concernant les facteurs qui gouvernent les taux d'allergènes respiratoires dans le lait ; néanmoins, au vu de ce que nous avons détaillé plus haut, il est fort probable que ce soit les mêmes facteurs que ceux requis pour les antigènes alimentaires.

Pour ceux-ci, on peut proposer que l'alimentation maternelle (ou exposition par voie respiratoire pour les allergènes respiratoires), la digestion, le passage au travers la muqueuse digestive maternelle, l'élimination par le système réticulo-endothélial et le transfert vers la glande mammaires sont impliqués.

La plupart des études ne montrent pas de corrélation directe entre la consommation d'un antigène alimentaire et sa présence dans le lait [10,16–18,20]. Le statut atopique de la mère ne semble également pas associé à des taux plus hauts ou bas d'antigènes dans le lait [12,17]. Sorva et al. n'ont pas trouvé de corrélation entre la perméabilité intestinale à des molécules de haut poids moléculaire (PEG 3000) et les taux de bêta-lactoglobuline dans le lait maternel [9]. L'association de l'antigène à des IgG spécifiques pourrait favoriser le passage de l'antigène grâce à l'utilisation d'un transfert protégé via le Fc récepteur néonatal (FcRn) exprimé au niveau de l'épithélium digestif [34] ; alors que l'association de l'antigène à des IgA spécifiques préviendrait son absorption [35]. Les mécanismes

de transfert de l'antigène au travers la glande mammaire sont peu étudiés. Un parallélisme hypothétique peut être fait avec le transfert au travers la barrière intestinale suggérant que des mécanismes para- et trans-cellulaires agiraient [36]. Certaines études ont utilisé le rapport sodium/potassium comme témoin de la perméabilité paracellulaire de la glande mammaire [37,38] ; cependant, aucune n'a analysé à l'heure actuelle s'il y avait une corrélation entre perméabilité paracellulaire et transfert d'antigène. Le FcRn qui, comme nous l'avons décrit plus haut est exprimé au niveau de l'épithélium intestinal, l'est aussi au niveau de la glande mammaire [39,40] et ainsi permettrait le transfert de complexes immuns circulants IgG-antigènes communément retrouvés chez les individus atopiques ou non [11,30,41,42].

La présence de complexes immuns IgA-antigènes dans le lait maternel a été décrite pour des antigènes alimentaires, tels que la gliadine et l'ovomucoïde [21,23]. Dans ce cas, les complexes immuns sont très probablement formés localement étant donné que la synthèse des IgA sécrétoires a lieu au niveau de la glande mammaire elle-même [2].

Enfin, une autre voie possible de transfert protégé d'antigène vers le lait maternel serait les exosomes, des nanovésicules produites par des cellules du système immunitaire mais aussi l'épithélium intestinal. Dans ce dernier cas, il a été décrit que les exosomes permettaient un transfert protégé des antigènes luminaux vers la lamina propria sous une forme immunogénique ou tolérogénique [43,44]. Aussi, de façon très intéressante, des exosomes sont retrouvés dans le lait maternel [45] ; leur origine est à ce jour inconnue et ils pourraient être issus des cellules épithéliales mammaires ou les leucocytes du lait.

2.4. Cofacteurs tolérogènes du lait maternel

2.4.1. Cytokines tolérogènes

2.4.1.1. TGF- β . Le TGF- β est une cytokine essentielle dans l'induction et le maintien de tolérance [46]. La présence de faible concentration de TGF- β dans l'intestin du nouveau-né contrastant avec les hauts taux de TGF- β du lait maternel [47] illustre à nouveau la complémentarité mère-enfant apportée par l'allaitement. Les travaux de Pentilla réalisés chez le rat ont démontré le rôle régulateur du TGF- β du lait maternel tant au niveau de l'inflammation intestinale qu'au niveau de la prévention des allergies [48,49]. Nous avons observé que l'induction de tolérance par transfert d'antigène via le lait maternel et la prévention d'allergie étaient totalement abolies en cas de déplétion du lait maternel en TGF- β [25].

Les études chez l'homme sont également en faveur d'un effet protecteur du TGF- β du lait maternel vis-à-vis du développement de maladies allergiques [50]. Les facteurs qui conditionnent les taux de TGF- β dans le lait sont peu identifiés. Nous avons observé des taux extrêmement reproductibles de TGF- β dans le lait de souris, qu'elles soient de fond génétique différents, allergiques ou non, immuno-compétentes ou immuno-déficientes. (Verhasselt, non publié). Chez l'homme, les taux de TGF- β semblent beaucoup plus

variables sans qu'aient été identifiées les causes de ces variations ; la prise de probiotiques quant à elle augmenterait les taux de TGF- β dans le lait [51,52].

2.4.1.2. Autres cytokines. Outre le TGF- β , d'autres cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 et pro-inflammatoire, telles que le TNF- α , IL-6, IL-1, IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13, ont été retrouvées à des taux variables dans le lait maternel [53]. Dès lors, la balance pro- ou anti-inflammatoire de ces cytokines influera certainement sur le potentiel tolérogène du lait maternel.

2.4.2. Anticorps maternels

Outre la présence bien documentée d'IgA anti-microbiennes dans le lait maternel, on retrouve des IgA dirigées contre les antigènes alimentaires [21,23], ainsi que respiratoires [32]. De plus, des IgG anti-allergène respiratoire [32] et alimentaire (données non publiées) sont retrouvées dans le lait. Dans un modèle murin, nous avons observé que la présence d'IgG, et non des IgA, spécifiques de l'allergène était un puissant potentiateur de l'induction de tolérance suite au passage d'antigène via le lait. Nous avons pu démontré que cet effet était lié à un transport accru de l'antigène au travers la muqueuse digestive via le FcRn [24,34] ainsi qu'aux propriétés tolérogènes intrinsèques des complexes immuns IgG-allergènes du lait maternel [24].

Le haut rapport IgG/antigène et la glycosylation des anticorps du lait maternel pourraient contribuer à cet effet tolérogène [24,54-56].

2.4.3. Autres composés potentiellement protecteurs du lait maternels

Le rapport entre les taux d'acides gras n-6 versus n-3 dans le régime alimentaire maternel durant la période d'allaitement influence l'efficacité d'induction de tolérance suite au transfert d'antigène par le lait chez le rat [57]. D'autres molécules immuno-régulatrices sont retrouvées dans le lait et pourraient influencer l'induction de tolérance, telles que l'ostéopontine [58,59], la vitamine A [60], la vitamine D, les glucocorticoïdes [61].

Le lait maternel peut également affecter l'induction de tolérance orale par un effet sur la maturation de la barrière digestive. En effet, le colostrum et dans une moindre mesure le lait mature contient de nombreuses molécules qui stimulent la maturation de la barrière intestinale [62]. Parmi celle-ci, l'*epidermal growth factor* (EGF) a été beaucoup étudié par sa capacité de prévenir l'entérocolite nécrasante [63]. D'autres facteurs, tels que l'*erythropoietin*, l'*insulin-like growth factor*, l'*hepatocyte growth factor*, le *basic fibroblast growth factor* ou encore le TGF- β agissent de concert pour induire le développement harmonieux de l'intestin. Cette maturation de l'intestin est associée à une diminution de la perméabilité intestinale, ce qui laisse suggérer un impact sur l'induction de tolérance orale [36].

Enfin, il semble actuellement de plus en plus évident que le microbiote intestinal est déterminant pour la maturation du système immunitaire de l'enfant et dès lors sa susceptibilité à

l'induction de tolérance [64-66]. Aussi, l'impact de l'allaitement maternel via la présence de prébiotiques, de molécules anti-microbienne, telles que lactoferrine, lysozyme, IgA, sur le microbiote intestinale de l'enfant fait l'objet de nombreuses études mais que nous en détaillerons pas ici [67].

2.5. Évidences chez l'homme et l'animal que l'allaitement peut prévenir les allergies par induction de tolérance orale

La prévention des allergies par l'allaitement maternel a fait l'objet de nombreuses études résumées dans les très bonnes revues de Kramer, Greer et al. et Zeiger [68-70]. Une analyse multidisciplinaire de la littérature a retenu 56 publications publiées entre 1966 et 2001 : la moitié des études constatait que le fait d'allaiter durant au moins trois mois permettait la réduction du développement de dermatite atopique et d'asthme et ce, surtout si les enfants avaient une histoire familiale d'allergies [71]. Une meta-analyse d'études épidémiologiques a conclu que le fait d'allaiter protégeait et que le taux de protection était plus élevé dans le sous-groupe d'enfants avec une histoire familiale d'asthme [72]. Deux études sur des cohortes de 4089 [73] et 3115 enfants [74] ont démontré que l'allaitement protégeait mais cette fois sans impact du statut allergique des parents sur l'effet protecteur. Enfin, dans une étude de 1200 enfants, le fait d'allaiter ne protégeait pas contre le développement d'asthme et semblait même augmenter le risque d'asthme chez les enfants avec une histoire parentale d'allergie [75]. L'hétérogénéité des résultats pourrait être le reflet de différences méthodologiques mais aussi traduire le fait que les mécanismes qui sous-tendent la protection par l'allaitement ne sont pas bien connus et que dès lors certaines variables ne sont pas prises en compte dans l'analyse. Aussi, peu/pas d'études ont testé l'hypothèse que l'allaitement serait protecteur s'il remplit les conditions nécessaires à l'établissement de tolérance orale : présence de l'allergène et facteurs tolérogènes. À l'inverse, de nombreuses études ont testé si l'éviction d'un allergène durant l'allaitement pouvait prévenir les allergies partant que, chez l'adulte, l'éviction est classiquement adoptée pour éviter les manifestations allergiques. Les résultats de ces études démontrent qu'aucun bénéfice à long terme ne pouvait être attendu par cette approche [69,70,76-80]. Dans l'interprétation des études sur l'éviction ou à l'inverse l'exposition de l'antigène durant l'allaitement, il est crucial de déterminer les taux de l'antigène dans le lait au vu des données que nous avons résumées ci-dessus et qui démontrent l'absence de corrélation entre la consommation d'un antigène alimentaire et sa concentration dans le lait. Cela n'a cependant pas été réalisé. Enfin, les cas décrits d'allergie aux protéines du lait de vache chez les enfants exclusivement allaités pourraient remettre en question l'induction de tolérance par le lait maternel. Néanmoins, ces cas sont, d'une part, extrêmement rares (moins de 0,5 % comparativement aux 3 à 5 % chez les enfants nourris au lait de vache) [8,9,13] et, d'autre part, dans ces cas, il n'est pas démontré que la sensibilisation allergique a eu lieu par la voie du lait maternel. En effet, certains travaux démontrent que la sensibilisation allergique à des antigènes alimentaires pourrait avoir lieu par contact cutané

avec des particules aérosolisées d'antigènes alimentaires [81,82].

Les études chez l'animal quant à elles ont clairement démontré que le passage d'antigène via le lait maternel prévenait l'induction de réponses immunitaires effectrices spécifiques de l'antigène transféré [24,25,57,83–86] ainsi que le développement de maladies allergiques [24,25,87,88]. Nos travaux ont démontré que les souris exposées par voie orale ou respiratoire à l'OVA pendant l'allaitement étaient protégées du développement d'asthme [24,25] et de diarrhée allergique (données non publiées) et ce, dans diverses souches génétiques de souris. La présence d'OVA seule dans le lait était insuffisante pour conférer la protection et la présence conjointe de TGF- β et/ou d'IgG anti-OVA était requise. Comme discuté plus haut, l'effet le plus marquant dans la potentialisation de la tolérance a été observé avec les IgG anti-OVA induisant une protection quasi totale et de longue durée, médiée par des lymphocytes T régulateurs exprimant la molécule FOXP3. Actuellement, nous nous efforçons de déterminer si le transfert via le lait d'allergènes autres que l'OVA, tels que les allergènes d'acariens ou de lait de vache sont également capables d'induire de la tolérance chez la souris. Dans des cohortes mères-enfants, nous vérifions si nos observations faites chez la souris sont transposables à l'homme.

3. Conclusions

Le lait maternel apporte au jeune enfant à la fois son alimentation, une immunité passive, des facteurs de croissance et de multiples composés qui influencent activement le développement de son système immunitaire. Les observations faites chez l'animal démontrent que le transfert d'antigènes alimentaires et respiratoires via le lait maternel peut contribuer au développement de tolérance immunitaire et la prévention des allergies sous réserve de la présence conjointe dans le lait de facteurs tolérogènes. Chaque lait pourra dès lors avoir un potentiel tolérogène différent qui dépendra de l'exposition maternelle aux allergènes, la perméabilité de la glande mammaire, le statut immunitaire de la mère, la balance de molécules tolérogènes et pro-inflammatoire dans le lait, la présence de facteurs de maturation du tractus digestif et l'impact du lait sur le microbiote de l'enfant. Une meilleure compréhension des facteurs qui conditionnent le potentiel tolérogène du lait maternel devrait permettre de développer de nouvelles stratégies de prévention primaire des maladies allergiques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

La réalisation des expériences qui a permis l'écriture de cet article a reçu le soutien financier de l'Inserm, la Société française d'allergologie, l'Agence nationale de la recherche, la

Fondation recherche en santé respiratoire, la Fondation Princesse Grace et la Foundation for Research Support of the State of São Paulo – FAPESP.

Références

- [1] Labbok MH, Clark D, Goldman AS. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat Rev Immunol* 2004;4(7): 565–72.
- [2] Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine* 2003;21(24):3382–8.
- [3] Malcova H, et al. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. *Eur J Pediatr* 2006;165(2):114–9.
- [4] Holmberg H, et al. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br J Nutr* 2007;97(1):111–6.
- [5] Akobeng AK, et al. Effect of breast-feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91(1):39–43.
- [6] Campbell Jr DA, et al. Breast feeding and maternal-donor renal allografts. Possibly the original donor-specific transfusion. *Transplantation* 1984; 37(4):340–4.
- [7] Burlingham WJ, et al. The effect of tolerance to noninherited maternal HLA antigens on the survival of renal transplants from sibling donors. *N Engl J Med* 1998;339(23):1657–64.
- [8] Denis M, Loras-Duclaux I, Lachaux A. Cow's milk protein allergy through human milk. *Arch Pediatr* 2012;19(3):305–12.
- [9] Sorva R, Makinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(4):787–92.
- [10] Fukushima Y, et al. Consumption of cow milk and egg by lactating women and the presence of beta-lactoglobulin and ovalbumin in breast milk. *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):30–5.
- [11] Kilshaw PJ, Cant AJ. The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984;75(1):8–15.
- [12] Host A, et al. Bovine beta-lactoglobulin in human milk from atopic and non-atopic mothers. Relationship to maternal intake of homogenized and unhomogenized milk. *Clin Exp Allergy* 1990;20(4):383–7.
- [13] Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(5): 663–70.
- [14] Jakobsson I, et al. Dietary bovine beta-lactoglobulin is transferred to human milk. *Acta Paediatr Scand* 1985;74(3):342–5.
- [15] Machtiger S, Moss R. Cow's milk allergy in breast-fed infants: the role of allergen and maternal secretory IgA antibody. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77(2):341–7.
- [16] Axelsson I, et al. Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand* 1986;75(5):702–7.
- [17] Vance GH, et al. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg. *Clin Exp Allergy* 2005;35(10):1318–26.
- [18] Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of maternal egg consumption on breast milk ovalbumin concentration. *Clin Exp Allergy* 2008;38(7):1186–91.
- [19] Cant A, Marsden RA, Kilshaw PJ. Egg and cows' milk hypersensitivity in exclusively breast fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6500): 932–5.
- [20] Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Clin Exp Allergy* 2005;35(2):173–8.

- [21] Hirose J, et al. Occurrence of the major food allergen, ovomucoid, in human breast milk as an immune complex. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65(6):1438–40.
- [22] Vadas P, et al. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001;285(13):1746–8.
- [23] Chirido FG, et al. Presence of high levels of non-degraded gliadin in breast milk from healthy mothers. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(11):1186–92.
- [24] Mosconi E, et al. Breast milk immune complexes are potent inducers of oral tolerance in neonates and prevent asthma development. *Mucosal Immunol* 2010;3(5):461–74.
- [25] Verhasselt V, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med* 2008;14(2):170–5.
- [26] Holt PG, Batty JE, Turner KJ. Inhibition of specific IgE responses in mice by pre-exposure to inhaled antigen. *Immunology* 1981;42(3):409–17.
- [27] Willoughby JB, Willoughby WF. In vivo responses to inhaled proteins. I. Quantitative analysis of antigen uptake, fate, and immunogenicity in a rabbit model system. *J Immunol* 1977;119(6):2137–46.
- [28] Braley JF, et al. Absorption of inhaled antigen into the circulation of isolated lungs from normal and immunized rabbits. *J Clin Invest* 1978;61(5):1240–6.
- [29] Bensch KG, Dominguez E, Liebow AA. Absorption of intact protein molecules across the pulmonary air-tissue barrier. *Science* 1967;157(3793):1204–6.
- [30] Casas R, Björkstén B. Detection of Fel d 1-immunoglobulin G immune complexes in cord blood and sera from allergic and non-allergic mothers. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(2):59–64.
- [31] Holloway JA, et al. Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood. *Lancet* 2000;356(9245):1900–2.
- [32] Macchiaverni P, et al. Mother to child transfer of IgG and IgA antibodies against Dermatophagoides pteronyssinus. *Scand J Immunol* 2011;74(6):619–27.
- [33] Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2005;206:232–59.
- [34] Roopenian DC, Akilish S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* 2007;7(9):715–25.
- [35] Brandtzaeg PE. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Ann N Y Acad Sci* 2002;964:13–45.
- [36] Menard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol* 2010;3(3):247–59.
- [37] Neville MC, et al. Studies on human lactation. I. Within-feed and between-breast variation in selected components of human milk. *Am J Clin Nutr* 1984;40(3):635–46.
- [38] Benn CS, et al. Mammary epithelial paracellular permeability in atopic and non-atopic mothers versus childhood atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(2):123–6.
- [39] Kim YW, Halsey JF. Metabolism and clearance of antibody-excess immune complexes in lactating mice. *J Immunol* 1982;129(2):619–22.
- [40] Cianga P, et al. Identification and function of neonatal Fc receptor in mammary gland of lactating mice. *Eur J Immunol* 1999;29(8):2515–23.
- [41] Husby S, et al. Humoral immunity to dietary antigens in healthy adults. Occurrence, isotype and IgG subclass distribution of serum antibodies to protein antigens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77(4):416–22.
- [42] Haddad ZH, et al. Detection and kinetics of antigen-specific IgE and IgG immune complexes in food allergy. *Ann Allergy* 1983;51(2 Pt 2):255.
- [43] Van Niel G, et al. Intestinal epithelial exosomes carry MHC class II/peptides able to inform the immune system in mice. *Gut* 2003;52(12):1690–7.
- [44] Karlsson M, et al. “Tolerosomes” are produced by intestinal epithelial cells. *Eur J Immunol* 2001;31(10):2892–900.
- [45] Admyre C, et al. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J Immunol* 2007;179(3):1969–78.
- [46] Li MO, Flavell RA. TGF-beta: a master of all T cell trades. *Cell* 2008;134(3):392–404.
- [47] Penttilä IA, et al. Transforming growth factor-beta levels in maternal milk and expression in postnatal rat duodenum and ileum. *Pediatr Res* 1998;44(4):524–31.
- [48] Penttilä IA, et al. Maternal milk regulation of cell infiltration and interleukin 18 in the intestine of suckling rat pups. *Gut* 2003;52(11):1579–86.
- [49] Penttilä I. Effects of transforming growth factor-beta and formula feeding on systemic immune responses to dietary beta-lactoglobulin in allergy-prone rats. *Pediatr Res* 2006;59(5):650–5.
- [50] Oddy WH, Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF-beta on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(1 Pt 1):47–59.
- [51] Prescott SL, et al. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus or Bifidobacterium lactis probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin Exp Allergy* 2008;38(10):1606–14.
- [52] Bottcher MF, et al. Low breast milk TGF-beta2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(6):497–504.
- [53] Garofalo R. Cytokines in human milk. *J Pediatr* 2010;156(2 Suppl.):S36–40.
- [54] Caulfield MJ, Shaffer D. Immunoregulation by antigen/antibody complexes. I. Specific immunosuppression induced in vivo with immune complexes formed in antibody excess. *J Immunol* 1987;138(11):3680–3.
- [55] Machiels JJ, et al. Allergic bronchial asthma due to Dermatophagoides pteronyssinus hypersensitivity can be efficiently treated by inoculation of allergen-antibody complexes. *J Clin Invest* 1990;85(4):1024–35.
- [56] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc gamma receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008;8(1):34–47.
- [57] Korotkova M, et al. The ratio of n-6 to n-3 fatty acids in maternal diet influences the induction of neonatal immunological tolerance to ovalbumin. *Clin Exp Immunol* 2004;137(2):237–44.
- [58] Schack L, et al. Considerable variation in the concentration of osteopontin in human milk, bovine milk, and infant formulas. *J Dairy Sci* 2009;92(11):5378–85.
- [59] Cantor H, Shinohara ML. Regulation of T-helper-cell lineage development by osteopontin: the inside story. *Nat Rev Immunol* 2009;9(2):137–41.
- [60] Strober W. Vitamin A rewrites the ABCs of oral tolerance. *Mucosal Immunol* 2008;1(2):92–5.
- [61] Schams D, Karg H. Hormones in milk. *Ann N Y Acad Sci* 1986;464:75–86.
- [62] Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut* 2002;51(5):748–54.
- [63] Dvorak B. Milk epidermal growth factor and gut protection. *J Pediatr* 2010;156(2 Suppl.):S31–5.
- [64] Wen L, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008;455(7216):1109–13.
- [65] Lonnqvist A, et al. Neonatal exposure to staphylococcal superantigen improves induction of oral tolerance in a mouse model of airway allergy. *Eur J Immunol* 2009;39(2):447–56.
- [66] Björkstén B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Semin Immunopathol* 2004;25(3–4):257–70.
- [67] Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr* 2009;98(2):229–38.
- [68] Kramer MS. Breastfeeding and allergy: the evidence. *Ann Nutr Metab* 2011;59(Suppl. 1):20–6.
- [69] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121(1):183–91.
- [70] Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 3):1662–71.
- [71] van Odijk J, 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(9):833–43.
- [72] 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(2):261–6.
- [73] Kull I, et al. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):755–60.
- [74] Scholtens S, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2009;64(7):604–9.

- [75] Sears MR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360(9337):901–7.
- [76] Sicherer SH. The impact of maternal diets during breastfeeding on the prevention of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(3):207–10.
- [77] Palmer DJ, Makrides M. Diet of lactating women and allergic reactions in their infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(3):284–8.
- [78] Lack G. The concept of oral tolerance induction to foods. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:63–8 [discussion 68–72].
- [79] Prescott SL, 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.
- [80] Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD000133.
- [81] Du Toit G, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):984–91.
- [82] Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1331–6.
- [83] Komatsu T, et al. Effects of early antigen exposure through lactation on later specific antibody responses in mice. *J Immunol* 1988;141(9):2895–906.
- [84] Telemeo E, et al. Maternal dietary antigens and the immune response in the offspring of the guinea-pig. *Immunology* 1987;62(1):35–8.
- [85] Auerbach R, Clark S. Immunological tolerance: transmission from mother to offspring. *Science* 1975;189(4205):811–3.
- [86] Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr Res* 1984;18(7):588–94.
- [87] Lopez-Exposito I, et al. Maternal peanut exposure during pregnancy and lactation reduces peanut allergy risk in offspring. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(5):1039–46.
- [88] Yamamoto T, et al. Oral tolerance induced by transfer of food antigens via breast milk of allergic mothers prevents offspring from developing allergic symptoms in a mouse food allergy model. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:721085.