

Atopie et allergie alimentaire

D.A. Moneret-Vautrin

Service médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital Central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy, France

(Reçu le 25 janvier 2000 ; accepté le 9 février 2000)

Résumé

L'allergie alimentaire est la première en date des maladies atopiques. La persistance de la sensibilisation alimentaire au-delà de deux ans est un risque significatif de sensibilisation aux pneumallergènes et de maladie asthmatique. Une réponse lymphocytaire aux antigènes alimentaires apparaît dès 22 semaines de vie fœtale, pour être courante dans le sang du cordon. Une réponse Th2 est alors physiologique. L'atopie maternelle est en plus un facteur de risque significatif. Une bascule Th1 s'effectue vers six mois chez l'enfant non atopique. Les facteurs de la persistance d'une polarisation Th2 sont génétiques et acquis : anomalies de la flore intestinale, diversification alimentaire précoce, tabagie passive. Une réponse Th1 faible chez l'adulte est physiologique. Les conditions d'installation d'une tolérance alimentaire dans l'enfance amènent les auteurs à s'interroger sur la durée des évictions alimentaires à partir du diagnostic chez le jeune enfant et sur la nécessité d'étudier des protocoles de tolérance. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

atopie / allergie alimentaire / enfant / fœtus / nouveau-né / polarisation Th2 / tolérance

Summary – Atopy and food allergy.

Food allergy is the first atopic disease in life. The persistence of food sensitization from two years of age is a risk factor of further sensitization to inhalants and of asthma. The first immune responses to food antigens are observed in the fetal lymphocytes as soon as 22 weeks of pregnancy and responses in the cord blood are physiologic, of Th2 type, with a reversal towards Th1 at six months of infancy. A persistent Th1–Th2 imbalance is observed in atopic children. A genetic background, anomalies of the intestinal microflora, a too early food diversification and exposure to tobacco smoke are risk factors. The factors regulating Th1 and Th2 profiles lead the authors to examine the length of strict food evictions started at the time of the diagnosis of the food allergy. They advise tolerance protocols as soon as possible. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

atopy / food allergy / children / fetus / newborn / infant / Th1-Th2 imbalance / food tolerance

Il est actuellement reconnu que l'allergie alimentaire est la première expression clinique de l'atopie. Elle s'exprime dans la majorité des cas par une dermatite atopique, apparaissant fréquemment dès l'âge de trois mois, parfois plus précocement. Son augmentation de prévalence dans les pays développés est frappante depuis une quinzaine d'années. Un phénomène inquiétant et récent est l'augmentation des cas

d'allergies alimentaires multiples dès les neuf premiers mois de la vie. Ce syndrome des allergies alimentaires multiples touche actuellement un nourrisson sur deux [6, 17, 18, 26]. Non seulement il n'épargne plus les enfants nourris au sein, mais il pourrait même être particulièrement tributaire d'un allaitement prolongé après l'apparition d'une dermatite atopique.

Tableau I. Atopie familiale chez 849 patients atteints d'allergie alimentaire. Sensibilisation IgE dépendante établie par prick-tests et RAST et tests de provocation orale standardisés positifs.

Âge (mois)	Nombre	Incidence globale	Père	Mère	Fratrie	Atopie biparentale
0-3	360	66,7	40,8	50,3	17,2	18,3*
3-15	295	69,5	25,2	23,5	15,6	10,5
15-30	93	51,6	16,1	19,8	18,7	3,2
> 30	101	21,8	5,9	6,9	12,8	1

Données du CICBAA – 1999. * $p < 0,05$.

Une triple préoccupation se dessine actuellement : la première est l'établissement des indices permettant la prédiction de la survenue des maladies atopiques, l'asthme étant un problème de santé majeur. On sait que l'espoir d'une prédiction par le taux des IgE du cordon a été déçu [11]. La seconde est la nécessité d'une prévention des allergies alimentaires du jeune enfant. À cet égard, l'identification de tous les facteurs contribuant à l'augmentation de prévalence de l'allergie alimentaire est déjà et sera très contributive. La troisième préoccupation est le souhait d'un traitement actif qui irait au-delà de la diététique thérapeutique [27]. Sa mise en œuvre, reposant sur la manipulation des réponses immunitaires nécessite une compréhension des mécanismes de ces réponses aux antigènes alimentaires et des facteurs qui pourraient les modifier dans le sens d'une sensibilisation, ou d'une tolérance. On s'attachera, dans cet article, à rapporter les connaissances rassemblées depuis ces dernières années sur les relations entre atopie et allergie alimentaire.

FAITS QUI RELIENT ATOPIE ET ALLERGIE ALIMENTAIRE

La grande fréquence des antécédents atopiques familiaux des nourrissons porteurs d'allergie alimentaire est connue. La banque de données du CICBAA confirme, sur 655 enfants de moins de 15 ans, que 66 % d'entre eux ont des antécédents familiaux. L'atopie biparentale est significativement plus fréquente chez les enfants de moins de trois ans, notée chez 18,3 % d'entre eux. L'atopie maternelle influe plus que l'atopie paternelle (*tableau I*).

L'évolution naturelle des maladies atopiques est désormais bien connue grâce au suivi longitudinal de

cohortes d'enfants nés de parents atopiques. La dermatite atopique est la première maladie atopique alors que la rhinite et l'asthme se développent ultérieurement. Toutefois, 82 % des enfants de cinq ans affligés de rhinite allergique, 53 % des enfants asthmatiques de même âge avaient déjà ces symptômes lorsqu'ils étaient nourrissons [38]. Quant à l'allergie alimentaire s'exprimant par des symptômes immédiats, elle caractérise de façon prédominante les bébés de moins de deux ans. On observe parallèlement une sensibilisation aux allergènes alimentaires prédominant en dessous de deux ans, mais transitoire, une sensibilisation aux pneumallergènes prédominant au-delà, et durable.

L'existence d'une maladie atopique précoce (dermatite atopique) ou la précocité d'une sensibilisation, permettent-elles d'évaluer un risque accru d'asthme dans les années suivantes ? L'étude de Guillet, comportant un suivi longitudinal de trois ans montre que 79 % des enfants atteints de dermatite atopique sévère, avec allergie alimentaire démontrée, présentent un asthme à l'âge de trois ans [10].

Si l'enfant, avant l'âge de 20 mois à deux ans est uniquement sensibilisé aux allergènes alimentaires, son risque de développer rhinite et asthme est seulement de 20 %. S'il est déjà co-sensibilisé aux pneumallergènes, le risque de rhinite s'élève à 50 % et celui de l'asthme à 67 % dans l'étude d'Asperen [38].

L'étude de Kulig et al., prenant en compte la conjonction d'une atopie familiale et la persistance d'une sensibilisation aux allergènes alimentaires à l'âge de deux ans indique un risque d'asthme ultérieur de 67 % [22].

L'étude de Sherrill et al. montre que le risque d'asthme est accru si une sensibilisation aux pneumallergènes est installée avant l'âge de huit ans [33].

APPARITION DE LA RÉPONSE LYMPHOCYTAIRE AUX ALLERGÈNES CHEZ LE FŒTUS

Vie fœtale

Dès dix semaines de vie fœtale, les lymphocytes thymiques sont aptes à proliférer en présence de phytohémagglutinine [13]. Les réponses lymphocytaires à des protéines de lait et d'œuf (bêta-lactoglobuline et ovalbumine), ainsi qu'au pollen de bouleau et aux épithelia de chat ont été étudiées à partir de lymphocytes de cordon de fœtus d'âges différents (15 à 23 semaines) et de prématurés (24 à 34 semaines) : elles apparaissent à 22 semaines de gestation et leur intensité augmente parallèlement à l'âge gestationnel. Elles ne sont modifiées ni par un état infectieux de l'enfant, ni par la dexaméthasone reçue par la mère avant la délivrance. L'expression de CD45 Ro sur les lymphocytes CD4+ s'effectue de façon parallèle, ce qui permet d'affirmer que la réponse lymphoproliférative aux allergènes est bien liée à des lymphocytes T ayant acquis leur mémoire à la suite d'un *priming* in utero [19].

À la naissance

La faible activité des Th1 à la naissance est démontrée : stimulés par un mitogène, les lymphocytes du cordon produisent très peu d'interféron gamma [36, 40]. Il ne s'agit pas uniquement d'une incapacité intrinsèque des Th1, car mis en présence de cellules présentant l'antigène adultes, ils synthétisent des taux normaux d'interféron gamma. L'attention est donc attirée sur le rôle d'une immaturité des cellules néonatales présentant l'antigène, ne produisant pas suffisamment d'IL-12, si bien qu'il y a diminution de l'activation lymphocytaire Th1 [36, 40].

Une réponse lymphoproliférative aux allergènes alimentaires est couramment observée dans le sang du cordon. Elle a été mise en évidence vis-à-vis de l'ovalbumine [15, 40], de protéines de lait : alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline, alphacaseïne [35] et sérumalbumine bovine [21].

Il s'y associe une réponse lymphoproliférative aux acariens, pour lesquels l'exposition pendant la grossesse est constante, alors que les lymphocytes T ne prolifèrent vis-à-vis de pollens que lorsque l'exposi-

tion à ces mêmes pollens a été effective pendant la grossesse [19, 28]. Il est donc vraisemblable que les réponses fœtales aux antigènes alimentaires pourraient être influencées par l'alimentation maternelle, en ce qui concerne les aspects quantitatifs des apports allergéniques, ainsi qu'éventuellement la rythmicité de ces apports.

S'il y a donc *priming* in utero, la nature de l'allergène passant par voie transplacentaire reste hypothétique : il est peu vraisemblable que ces allergènes passent sous forme de protéines intactes. Des peptides, soit isolés, soit sous forme d'immuns complexes à IgG accèderaient au système immunitaire fœtal ou bien des anticorps anti-idiotypes se substitueraient donc à l'allergène [4, 15].

Le rôle direct ou indirect, d'IgG maternelles dans la stimulation in utero d'une réponse lymphoproliférative fœtale aux allergènes, est très soutenu par Holt. Il fait remarquer en effet que les cas où cette réponse lymphoproliférative est nette et quasi constante à la naissance correspondent aux allergènes vis-à-vis desquels les mères ont naturellement des IgG spécifiques (ovalbumine et acariens). Le microenvironnement maternel joue donc un rôle important. L'importance de l'environnement maternel est encore soutenue par le fait que l'on observe des sensibilisations alimentaires inhabituelles chez le nourrisson (sésame, pavot, millet...) lorsque des quantités excessives de ces aliments avaient été consommées par la mère pendant la grossesse.

Quel est le type de lymphocytes T stimulés ? Différentes études décèlent l'expression d'acide ribonucléique messager (ARNm) pour l'IL-4 et l'IL-5, alors que celle d'interféron gamma est presque indétectable [36, 31, 40]. Une forte production d'IL-10, d'IL-13 et d'IL-6 est par ailleurs mise en évidence [30]. Ces faits indiquent une réponse de type Th2. Il est patent que cette polarisation Th2 caractérise tous les nouveau-nés.

On considère actuellement, que cette polarisation Th2 observée à la naissance est un phénomène physiologique, installé au cours de la gravidité. Il permet d'éviter le rejet de la greffe de la part des lymphocytes T maternels affrontés aux alloantigènes HLA paternels, portés par le placenta. Le placenta de souris, comme celui de la femme, exprime dès le premier trimestre (dès six semaines de gestation) des cytokines Th2 : IL-13 et IL-10. Aucune cytokine

Th1 n'est exprimée [1]. À terme, une grande variété de cytokines est produite : IL-10, IL-8, RANTES, MCP1, ainsi que PGE2 [7]. Le site principal de production semble être les cellules trophoblastiques [5]. Les cytokines Th2 inhibent les lymphocytes Th1 maternels mais également fœtaux [4, 24]. Chez la femme, on peut craindre également le rôle inhibiteur de la progestérone (Utrogestan®) prescrite de façon prolongée pendant certaines grossesses.

Toutefois, la production d'interféron gamma paraît beaucoup plus diminuée chez les nourrissons de lignées atopiques et encore plus chez ceux qui développent ultérieurement une allergie alimentaire entraînant une dermatite atopique [39]. Kondo et al., avec un recul d'observation de six ans pensent pouvoir assurer qu'un déficit de production d'interféron gamma, par les lymphocytes du cordon en présence d'allergènes est un facteur de risque d'une maladie atopique à l'âge de six ans [21].

La production d'IL-4 et d'IL-5 par des clones CD4+ du cordon stimulés par phorbomyristylacétate et anti-CD3 paraît plus importante chez les enfants de lignées atopiques. Les différences sont significatives entre les enfants de lignées non atopiques et ceux issus de deux parents atopiques ou ceux issus de mères atopiques, alors qu'il n'y a pas de différence entre les témoins et les enfants de pères atopiques [28]. Il en va différemment lorsque les lymphocytes du cordon sont stimulés par l'allergène acarien : les taux d'IL-6, d'IL-10 et d'IL-13 sont significativement plus importants chez le nourrisson non atopique [30].

Évolution chez le nourrisson et le jeune enfant

Des IgE spécifiques aux allergènes alimentaires apparaissent en faible quantité chez presque tous les nourrissons, avec un pic vers l'âge de huit mois. Elles disparaissent le plus souvent à un an et constamment à deux ou trois ans, chez les enfants non atopiques. Chez les enfants atopiques, elles sont d'emblée à un taux plus élevé et subsistent [12, 38].

Les IgE spécifiques aux pneumallergènes ont un profil évolutif différent : chez l'enfant normal, elles se manifestent après l'âge de deux ans à un taux faible et transitoirement entre quatre et sept ans [12, 32]. Chez l'enfant atopique, elles surviennent plus précocement, persistent et s'amplifient au-delà de quatre ans. Dans le syndrome des allergies ali-

mentaires multiples du nourrisson de moins d'un an, 50 % d'entre eux sont déjà sensibilisés à un pneumallergène [26].

Une réponse lymphoproliférative aux allergènes alimentaires est de même observable chez presque tous les nourrissons. Chez le nourrisson non atopique, cette réponse s'atténue nettement dès l'âge d'un an et a pratiquement disparu à cinq ans [31, 41]. Une véritable « censure » de la réponse lymphoproliférative à l'ovalbumine se manifeste clairement par une restriction progressive du nombre d'épitopes entraînant cette réponse, montrant qu'il s'installe graduellement une anergie lymphocytaire [41].

Inversement, une réponse vis-à-vis des pneumallergènes est observée chez plus de 60 % des nourrissons étudiés [15, 37, 41].

L'analyse de l'ARNm pour les cytokines synthétisées par les lymphocytes stimulés montre, chez les enfants non atopiques, une diminution importante d'IL-4 et d'IL-13 et une augmentation d'interféron gamma, par rapport aux taux observés sur les cellules du cordon. Chez les enfants atopiques, la production d'IL-4 et d'IL-13 augmente et la production d'interféron gamma n'augmente que faiblement, comparativement à l'enfant non atopique [30].

La régression de la polarisation Th2 est donc la règle chez l'enfant non atopique, alors que chez l'enfant atopique, ce déséquilibre ne disparaît pas. Chez ce dernier, la moindre capacité à s'immuniser par le BCG semble témoigner d'une activité des Th1 déficiente [34]. Cette déficience est démontrée par le déficit de production d'interféron gamma par les Th1 stimulés par la phytohémagglutinine (lorsqu'on les compare aux taux de l'adulte). Ce déficit persiste pendant une période d'environ 70 jours, puis cette synthèse augmente graduellement mais ne se normalise que vers l'âge de cinq à six mois ou même plus tard [25]. Cette déficience est constatée même dans des systèmes d'évaluation indépendants des cellules présentant l'antigène (stimulation lymphocytaire par anti-CD2, anti-CD3, plus IL-2) [30]. Vis-à-vis de stimulations antigéniques, le déficit de production d'interféron gamma, déjà net à deux ans, persiste jusqu'à l'âge de quatre ans [30, 39].

Différents facteurs pourraient jouer un rôle au niveau du *switching* des Th2 vers les Th1 : les infections [25] comme le rôle immunorégulateur de la microflore intestinale normale [2].

On incrimine à la base d'une polarisation Th2 persistante, un facteur génétique qui expliquerait une régulation aberrante de production d'IL-4 par les lymphocytes T naïfs [28]. On insiste actuellement sur des facteurs acquis, surajoutés : anomalies de la flore intestinale ne jouant plus son rôle immunorégulateur normal [2], diversification alimentaire trop précoce [9], exposition à des multiples pneumallergènes par les conditions de vie moderne, tabagisme passif in utero comme après la naissance. Celle-ci double le risque de sensibilisation aux allergènes alimentaires, évalué à l'âge de trois ans [23]. Ainsi, bien des facteurs prolongeraient abusivement dans les premiers mois de la vie, cette polarisation Th2, créant une « fenêtre d'opportunité » pour l'acquisition de nouvelles sensibilisations.

Évolution chez l'adulte

Une réponse lymphoproliférative aux allergènes alimentaires, de faible intensité, persiste dans 20 % de la population, ce qui est nettement inférieur à la réponse aux pneumallergènes, qui caractérise plus de 90 % des cas [37, 41]. On observe de faibles taux d'anticorps IgG aux allergènes alimentaires.

MÉCANISMES DE LA RÉGULATION DE LA BALANCE TH2-TH1 AUX ALLERGÈNES ALIMENTAIRES ET INHALÉS

Cette régulation dépend des allergènes et les doses d'exposition en sont la différence marquante. Ces réponses sont différentes, selon que l'on considère des allergènes inhalés et des allergènes alimentaires [14].

Sujets non atopiques

Il semble que vis-à-vis des allergènes inhalés, pour lesquels la dose d'exposition est faible, l'inter-régulation des Th1 et des Th2 amène graduellement, à partir de l'âge de deux ans, à une orientation vers un phénotype Th1. Cette « redirection » Th1 traduit en quelque sorte une déviation immunitaire physiologique. Un des facteurs clés de cette orientation pourrait être la maturation postnatale du réseau de cellules dendritiques (présentant l'antigène) dont on

sait qu'elles sont d'abord immatures, exprimant très peu d'antigènes HLA de classe 2 [16, 4].

La très nette diminution de réponse lymphoproliférative aux allergènes alimentaires est le fruit d'une « censure », qui est attribuée à l'installation d'une tolérance induite par de fortes doses d'allergènes, à partir de la diversification alimentaire. Celle-ci induit une anergie lymphocytaire T. Ce processus s'accompagne de la sécrétion d'interféron gamma, inhibant les Th2, si bien que les lymphocytes T échappant à la délétion sont de type Th1. En conséquence, la réponse lymphoproliférative diminue avec l'âge et s'oriente vers les Th1, chez le sujet non atopique [14-16].

Les atopiques

Ils se caractérisent par une production déficiente d'interféron gamma lorsque leurs lymphocytes sont étudiés vis-à-vis de divers mitogènes. On postule une anomalie génétique, intrinsèque, des lymphocytes, telle qu'une anormale production d'IL-4 par des Th0 naïfs, donnant un microenvironnement favorable à l'activité Th2. L'attention est actuellement attirée sur des anomalies additionnelles des monocytes produisant en excès PGE2. À son tour, celle-ci diminue la production d'IL-12 par les cellules dendritiques, cytokine essentielle pour le *priming* des lymphocytes T. L'addition d'IL-12 à des lymphocytes T atopiques stimulés par des mitogènes restaure une production normale d'interféron gamma [20]. Quoi qu'il en soit, on doit constater que la déviation immunitaire vers les Th1 ne s'effectue pas, au profit inverse d'une stimulation allergénique des Th2 primés in utero.

En ce qui concerne les allergènes alimentaires, la production déficiente d'interféron gamma, favorise le maintien d'une polarisation Th2, mais en même temps, les fortes doses d'allergènes alimentaires font une pression en faveur d'une anergie. La balance de ces deux effets pourrait expliquer l'évolution lente-favorable des allergies alimentaires de l'enfant : selon les données déjà anciennes d'Eggleson et de Bock, 50 % des enfants ou plus perdraient l'allergie alimentaire au bout de la première année et sur le restant, la majorité voit ses symptômes s'atténuer dans les années suivantes [8]. Toutefois, seul le tiers des enfants est complètement guéri à l'âge de cinq

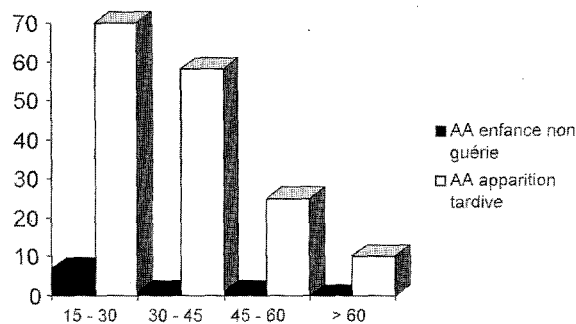


Figure 1. Allergie alimentaire de l'adulte : AA de l'enfance non guérie ou apparue à l'âge adulte (170 patients). Sensibilisation IgE dépendante établie par prick-tests et Rast et tests de provocation orale standardisés positifs.

ans [3]. En considérant l'ensemble des allergies alimentaires de l'adulte, il est possible d'observer que très peu de cas sont des allergies alimentaires de l'enfance encore évolutives. La banque de données du CICBAA, comportant des allergiques alimentaires de tous les âges indique que l'allergie alimentaire est quatre fois plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. L'observation de 170 patients adultes montre que seuls neuf d'entre eux correspondent à une allergie alimentaire de l'enfance non guérie (il s'agit cinq fois d'arachide) (*figure 1*). Dans le même laps de temps, 484 enfants ont été colligés, d'où l'estimation que 98 % des allergies alimentaires de l'enfant évolueraient vers la guérison entre cinq et 15 ans.

Une telle conception de la régulation différente des réponses immunologiques selon la dose d'allergène pourrait expliquer la fréquence du syndrome des allergies alimentaires multiples chez les enfants allaités de façon prolongée au-delà de l'installation d'une dermatite atopique (présupposant une allergie alimentaire). De faibles doses d'allergènes alimentaires variés passent par le lait maternel. Elles stimuleraient constamment les Th2 physiologiquement prédominants à la naissance. Cela expliquerait les multiples sensibilisations, avec un taux d'IgE spécifiques particulièrement élevé, responsable d'allergies multiples dès les premières prises d'aliments variés.

Par ailleurs, cette conception conduit à observer que les évictions strictes, si elles sont indispensables au traitement de l'allergie alimentaire, privent

l'organisme des moyens d'induction de tolérance. Elle soutient le principe de protocoles de tolérance destinés à favoriser l'installation du processus anergique. Il est donc nécessaire de mettre à l'étude les critères qui devraient permettre de déterminer le moment favorable pour entreprendre de tels protocoles.

À plus long terme, l'intervention thérapeutique pourrait s'orienter vers les moyens de stimuler dès la naissance la production d'interféron gamma chez les enfants à haut risque. Cette stimulation passera peut-être par une modulation de la flore intestinale.

RÉFÉRENCES

- 1 Bennett WA, Lagoo-Deenadayalan S, Whitworth NS, Stopple JA, Barber WH, Hale E, et al. First-trimester human chorionic villi express both immunoregulatory and inflammatory cytokines. A role for interleukin-10 in regulating the cytokine network of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1999 ; 41 : 70-8.
- 2 Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year old children. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 342-6.
- 3 Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 561-7.
- 4 Brown MA, Halonen MJ, Martinez FD. Cutting the cord: is birth already too late for primary prevention of allergy? *Clin Exp Allergy* 1997 ; 27 : 4-6.
- 5 Chaouat G, Cayol V, Mairovitz V, Dubanchet S. Localization of the Th2 cytokines IL3, IL4, IL10 at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogeneic pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1999 ; 42 : 1-13.
- 6 De Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, Dupont C. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr* 1997 ; 86 : 1042-6.
- 7 Denison FC, Kelly RW, Calder AA, Riley SC. Cytokine secretion by human fetal membranes, decidua and placenta at term. *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 3560-5.
- 8 Eggleston PA. Prospective studies in the natural history of food allergy. *Ann Allergy* 1987 ; 59 : 179-82.
- 9 Fergusson DM, Horwood J, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990 ; 86 : 541-6.
- 10 Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-years follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 187-92.
- 11 Hansen LG, Halken S, Holmskov A, Husby S, Lassen LB, Storm K, et al. Cord blood IgE II Prediction of atopic disease. A follow-up at the age of 18 months. *Allergy* 1992 ; 47 : 397-403.
- 12 Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993 ; 4 : 182-6.

- 13 Hayward AR. Development of lymphocyte responses in humans, the fetus and newborn. *Immunol Rev* 1981 ; 57 : 43-61.
- 14 Holt PG, Macaubas C. Development of long term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period. *Immunology* 1997 ; 9 : 782-7.
- 15 Holt PG, O'Keeffe PO, Holt BJ, Upham JW, Baron-Hay MJ, Suphioglu C, et al. T Cell priming against environmental allergens in human neonates: sequential deletion of food antigen specificities during infancy with concomitant expansion of responses to ubiquitous inhalant allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1995 ; 6 : 85-90.
- 16 Holt PG. Primary allergic sensitisation to environmental antigens: perinatal T-cell priming as a determinant of responder phenotype in adulthood. *J Exp Med* 1996 ; 183 : 1297-301.
- 17 Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 550-7.
- 18 Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 9-15.
- 19 Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol* 1996 ; 7 : 109-16.
- 20 Jung T, Mössner R, Dieckhoff S, Heidrich S, Neumann C. Mechanisms of deficient γ -interferon production in atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 912-9.
- 21 Kondo N, Kobayashi Y, Shinoda S, Takenaka R, Teramoto T, Kaneko H, et al. Reduced interferon gamma production by antigen-stimulated cord blood mononuclear cells is a risk factor of allergic disorders - 6 years follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 1340-4.
- 22 Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group. *Pediatr. Allergy Immunol* 1998 ; 9 : 61-7.
- 23 Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre and post-natal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. *Allergy* 1999 ; 54 : 220-8.
- 24 Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993 ; 151 : 4562-73.
- 25 Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. *Thorax* 1995 ; 50 : 1067-72.
- 26 Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guérin L, Flabbee J, Lemerdy P. Le syndrome des allergies alimentaires multiples chez l'enfant. *Allergol Immunol* 2000 ; 32 : 12-5.
- 27 Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Sergeant P. La diététique thérapeutique des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol* 1999 ; 39 : 325-38.
- 28 Piccinni MP, Beloni L, Giannarini L, Livi C, Scarselli G, Romagnani S, et al. Abnormal production of T helper 2 cytokines, interleukin-4 and interleukin-5 by T cells from newborns with atopic parents. *Eur J Immunol* 1996 ; 26 : 2293-8.
- 29 Piccinni MP, Mecacci F, Sampognaro S, Manetti R, Parronchi P, Maggi E, et al. Aeroallergen sensitization can occur during fetal life. *Int Arch Allergy Immunol* 1993 ; 102 : 301-3.
- 30 Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999 ; 353 : 196-200.
- 31 Prescott SL, Macaubas C, Yabuhara A, Venaille TJ, Holt BJ, Habre W, et al. Developing patterns of T cell memory to environmental allergens in the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol* 1997 ; 113 : 75-9.
- 32 Rowntree S, Cogswell JJ, Platts-Mills TAE, Mitchell EB. Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk of allergic disease. *Arch Dis Child* 1985 ; 60 : 727-35.
- 33 Sherrill D, Stein R, Kurzius-Spencer M, Martinez F. On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 905-11.
- 34 Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. Inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 1997 ; 275 : 77-9.
- 35 Szépfalusi Z, Nentwich I, Gerstmayr M, Jost E, Todoran L, Gratzl R, et al. Prenatal allergen contact with milk proteins. *Clin Exp Allergy* 1997 ; 27 : 28-35.
- 36 Taylor S, Bryson YJ. Impaired production of γ -interferon by newborn cells in vitro is due to a functionally immature macrophage. *J Immunol* 1985 ; 134 : 1493-8.
- 37 Upham JW, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Yabuhara A, Hales BJ, Thomas WR, et al. Inhalant allergen-specific T-cell reactivity is detectable in close to 100% of atopic and normal individuals: covert responses are unmasked by serum-free medium. *Clin Exp Allergy* 1995 ; 25 : 634-42.
- 38 Van Asperen PP, Kemp AS. The natural history of IgE sensitisation and atopic disease in early childhood. *Acta Paediatr Scand* 1989 ; 78 : 239-245.
- 39 Warner JA, Miles EA, Jones AC, Uint DJ, Colwell BM, Warner JO. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 423-30.
- 40 Wilson CB, Westall J, Johnston L, Lewis DB, Dover SK, Apert AR. Decreased production of interferon gamma by human neonatal cells. Intrinsic and regulatory deficiencies. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 860-7.
- 41 Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, Venaille T, Holt BJ, Habre W, et al. Th2 polarised immunological memory to inhalant allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997 ; 27 : 1261-9.