

Revue générale

Aliments et dermatite atopique¹

Food Allergy and atopic dermatitis

C. Dupont *, D. De Boissieu

Service de néonatalogie, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75674 Paris cedex 14, France

Reçu le 25 novembre 2004 ; accepté le 26 novembre 2004

Disponible sur internet le 06 janvier 2005

Résumé

Les recherches cliniques et les investigations biologiques réalisées au cours des deux dernières décennies montrent que l'allergie alimentaire joue un rôle pathogène net dans une catégorie de patients atteints de dermatite atopique, plus particulièrement les nourrissons et les enfants. Environ 40 % des nourrissons et des jeunes enfants présentant une dermatite atopique, qu'elle soit modérée ou sévère, présentent une allergie alimentaire. L'identification de ce sous-groupe de patients et la détermination des allergènes alimentaires nécessitent une analyse clinique extrêmement soignée, l'utilisation des tests de laboratoires appropriés et dans certains cas des tests d'élimination et de provocation qui doivent être réalisés en environnement médical. La suppression des protéines alimentaires permet d'obtenir une amélioration ou une guérison clinique mais nécessite un suivi diététique extrêmement soigné, car les allergènes les plus fréquemment en cause (œuf, lait, blé, soja, arachide) sont présents dans tous les aliments d'origine industrielle et car les régimes d'élimination sont potentiellement un risque de carence nutritionnelle. La plupart des allergies alimentaires disparaissent tôt dans l'enfance et l'allergie alimentaire est beaucoup moins fréquente au cours de la dermatite atopique chez le grand enfant et l'adulte.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Food allergy plays a pathogenetic role in subset of patient with atopic dermatitis, as proven over the past decade by laboratory and clinical investigations. Likely 40% of infants and young children may present with food allergy, whatever the severity of atopic dermatitis. The identification of the subset of patient with relevant food allergy requires a thorough a clinical history, the appropriate laboratory tests, food allergy being proven in all cases by elimination diets followed by provocation tests. Atopic dermatitis may be cured or largely improved by elimination diets, but the latter need a peculiar education of patient and physicians because the common causal foods involved (egg, milk, wheat, soil, peanut) are ubiquitous in industrial foods and since elimination diets are at risk of nutritional imbalances. Most food allergies resolve following early childhood and atopic dermatitis in older children and adults is largely less related to food allergy.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Dermatite atopique ; Enfant

Keywords : Food allergy ; Atopic dermatitis ; Child

Les allergies alimentaires sont de plus en plus fréquentes chez les enfants des pays industrialisés. La prévalence de l'allergie alimentaire dans la population générale atteint, enfants et adultes confondus, 1,4 et 1,8 % dans une enquête

anglaise [1], 4 % aux États-Unis [2], 3,24 % dans une enquête française [3] et jusqu'à 8 % des enfants de moins de trois ans [4]. L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est la plus fréquente des allergies alimentaires dans la première année de la vie, affectant 0,3 à 7,5 % des enfants.

Les études cliniques analysant le rôle de l'allergie alimentaire dans la dermatite atopique (DA) montrent que l'élimination ciblée des allergènes alimentaires peut améliorer ou

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.dupont@svp.ap-hop-paris.fr (C. Dupont).

¹ Présentation aux JPA – janvier 2005.

guérir les symptômes cliniques, que les tests de provocation induisent une recrudescence des symptômes et que la maladie peut être au moins partiellement prévenue par l'élimination des aliments les plus allergéniques chez les nourrissons.

1. Relation physiopathologique entre aliments et DA

1.1. Bases immunologiques

L'allergie alimentaire est une réaction immunologique vis-à-vis d'un aliment. Cette réaction peut-être IgE médiée (Type I), responsable de réaction de type immédiate, ou non IgE-médiée, réaction de type III faisant intervenir des complexes immuns, ou type IV à médiation cellulaire.

La muqueuse intestinale est au contact de toutes les protéines alimentaires ingérées quotidiennement. La mission majeure du système immunitaire du tube digestif est de différencier virus et bactéries délétères, à éliminer, des protéines, étrangères à l'organisme mais partie intégrante de la ration nutritionnelle et de les tolérer [5]. Environ 2 % de ces protéines sont absorbées et transportées dans l'organisme sous forme immunologiquement intacte. Les mécanismes sous-tendant les phénomènes de tolérance orale et de son corollaire, l'allergie alimentaire, ne sont pas totalement élucidés. Si une réponse immunitaire contre les protéines antigéniques s'installe, elle induit une réaction locale ou à distance selon les propriétés de domiciliation (« homing ») des clones cellulaires activés et la capacité de réaction inflammatoire de chaque organe cible, en pratique le tube digestif, la peau et dans une moindre mesure les voies respiratoires.

Plusieurs travaux montrent le rôle des anticorps de type IgE spécifiques d'aliments dans la physiopathologie de la DA. Les patients ont des taux généralement élevés d'IgE totales et spécifiques [6,7]. Comme l'ont montré Walzer et al. [8,9], les antigènes alimentaires ingérés pénètrent la barrière gastro-intestinale et sont transportés par voie sanguine vers les mastocytes porteurs d'IgE spécifiques de la peau. Au cours d'études expérimentales, des adultes normaux sensibilisés de façon passive par injection intradermique de sérum de patients allergiques au poisson, développaient des réactions spécifiques sur le site sensibilisé de la peau lorsqu'ils ingéraient du poisson. Plusieurs études chez l'enfant porteur d'IgE spécifiques contre les aliments démontrent lors de tests de provocation alimentaires une augmentation de concentration plasmatique en histamine et la fabrication de dérivés éosinophiliques, les symptômes déclenchés par l'allergie alimentaire activant les éosinophiles plasmatiques.

Les IgE spécifiques alimentaires peuvent être impliqués dans des mécanismes autres que l'activation mastocytaire. Les enfants souffrant de DA qui ingèrent de façon régulière des aliments auxquels ils sont allergiques, ont une augmentation de la libération spontanée d'histamine par les basophiles [10]. Lors de l'élimination des aliments responsables, les symptômes cutanés et la libération spontanée d'histamine par les basophiles diminuent. Les cellules mononuclées du sang péri-

phérique de patients allergiques à certains aliments, élaborent également des cytokines, les « histamine releasing factors ou HRF », qui peuvent activer les basophiles de sujets sensibilisés. Plusieurs isoformes des IgE peuvent être sécrétées et interagir avec les HRF. Les expérimentations de sensibilisation passive in vitro par des basophiles de sujets non atopiques et des IgE de sujets atopiques confirment ces résultats.

Plusieurs études ont analysé le rôle des lymphocytes T spécifiques de l'allergène dans le processus inflammatoire sous-tendant la DA [11]. Des lymphocytes T spécifiques de l'allergène alimentaire ont été clonés à partir de lésions cutanées et de peau normale [12–14]. Des IgE spécifiques d'aliments sont également détectés en routine chez les sujets présentant des symptômes cliniques déclenchés par ces aliments. Certains auteurs suggèrent que les manifestations retardées de la DA, comme le rash se développant deux à trois heures après le test de provocation orale, sont corrélés aux réponses prolifératives lymphocytaires in vitro à l'aliment incriminé [15] et aux réactions d'hypersensibilité retardée mises en évidence par les patchs tests [16]. Toutefois d'autres chercheurs notent que les réponses prolifératives lymphocytaires peuvent survenir chez les patients présentant des réactions immédiates comme chez des patients non atopiques [13] ce qui peut expliquer un chevauchement important dans les réponses individuelles.

Le développement de la DA en rapport avec l'allergie alimentaire est probablement lié à une domiciliation cutanée particulière aux lymphocytes T spécifiques d'allergènes. Cette domiciliation cutanée implique une molécule d'adhésion spécifique, le « CLA », pour « cutaneous lymphocyte associated antigen », qui interagit avec la sélectine E et dirige le lymphocyte T vers la peau. Des patients souffrant de DA induite par le lait ont été comparés à des sujets souffrant de réactions induites par le lait mais de localisation gastro-intestinale et sans DA et à des sujets non atopiques [12]. Les lymphocytes T réactifs à la caséine chez les enfants souffrant de DA induite par le lait présentaient une expression significativement supérieure du CLA que les lymphocytes T réactifs aux *Candida albicans* des mêmes patients ou des lymphocytes T réactifs à la caséine des patients souffrant de manifestations digestives d'allergie au lait.

Plusieurs types de cellules présentatrices de l'antigène, notamment les entérocytes et les cellules dendritiques de même que les lymphocytes T régulateurs jouent un rôle-clé. Cinq types de lymphocytes T régulateurs semblent plus particulièrement impliqués : TH3, une population de type CD4+ qui sécrète du TGF- β ; TR1, de type CD4+ sécrétant de l'IL-10 ; T régulateurs de type CD4+/CD25+ ; T suppresseurs, de type CD8+ et T δ [17].

1.2. Effet thérapeutique des régimes d'élimination au cours de la DA

Dans le travail d'Aterthon et al. [18], 2/3 des enfants âgés de deux à huit ans présentaient une amélioration marquée lors

du régime d'élimination de l'œuf et du lait dans un protocole en double insu et cross-over mené à domicile. Cette étude était marquée par un fort taux d'abandon et d'exclusion, par l'absence de contrôle des conditions environnementales et des autres facteurs de déclenchement et par un effet d'ordre significatif, gênant la conclusion des auteurs. Dans une étude similaire, Neild et al. [19], montraient une amélioration chez certains patients au cours de l'éviction du lait et de l'œuf, mais globalement aucune différence significative chez 40 patients au cours de l'étude en cross-over. Dans le travail de Juto et al. [20], sept enfants sur 20 présentaient une disparition de l'eczéma et 12 sur 20 s'amélioraient lors d'un régime d'élimination strict. Hill et al. [21] a traité huit enfants présentant une DA sévère par un régime élémentaire pendant deux semaines, suivi par d'addition de légumes et de fruits pendant trois mois. Tous les patients ont amélioré leur eczéma pendant le régime et ont rechuté pendant les semaines suivant l'arrêt de celui-ci. Bien que le rôle de l'allergie alimentaire dans l'exacerbation de la DA ait été franc, la plupart de ces études présentaient pour défaut un manque de contrôle des autres facteurs déclenchant, de l'effet placebo ou de l'impartialité de l'observateur.

Dans une étude prospective [22] de 34 patients atteints de DA, 17 enfants allergiques alimentaires ont été diagnostiqués à l'aide de tests de provocation orale en double insu contre placebo (DBPCFC) et mis au régime d'élimination, qui a permis une amélioration significative de leur eczéma, pendant les périodes de un à deux ans et trois à quatre ans par comparaison à 12 sujets témoins qui ne présentaient pas d'allergies alimentaires et à cinq enfants qui, bien qu'allergiques alimentaires, n'adhéraient pas au régime. Dans une étude prospective Lever et al. [23] ont réalisé une élimination de l'œuf randomisée et contrôlée chez des jeunes enfants présentant une DA avec des RAST positifs pour l'œuf, suivis dans une consultation de dermatologie. À la fin de l'étude, l'allergie à l'œuf était confirmée par test de provocation orale et 55 enfants allergiques à l'œuf ont finalement été identifiés. Il existait une diminution significative dans le groupe atteint (19,6 vs 10,9 %, $p = 0,02$) et dans les scores de symptômes (33,9 vs 24,0, $p = 0,04$) chez les enfants évitant l'œuf par rapport au sujet témoin.

1.3. Effet déclenchant des tests de provocation au cours de la DA

Les tests de provocation orale sont utilisés pour démontrer la relation causale entre l'allergène alimentaire et les symptômes cutanés. Les DBPCFC se sont généralisés en recherche, puis en clinique, pour démontrer la responsabilité des aliments dans une maladie, la DA, spontanément variable et dont l'évolution est progressivement vers la réduction des symptômes. Les travaux de Sampson et al. [10,24–26] utilisent presque toujours le DBPCFC pour identifier les aliments responsables de DA. Au cours d'études menées sur plus de 17 ans, plus de 2000 tests de provocation ont été réalisés chez plus de 600 enfants, aboutissant à 40 % de tests de provoca-

tion positifs. Le challenge n'était pas réalisé s'il existait une histoire récente d'allergie sévère, avec preuve par dosage des IgE spécifiques de la responsabilité de l'aliment. Les réactions cutanées survenaient dans 3/4 des cas des tests de provocation positifs et consistaient généralement en éruptions prurigineuses, morbilliformes ou maculaires dans les sites de prédilection de la DA. Les signes cutanés n'étaient isolés que dans 30 % des cas. Des réactions gastro-intestinales survenaient dans 50 % des cas et respiratoires dans 45 %. La plupart des réactions survenaient dans l'heure suivant le test de provocation orale et nécessitaient un traitement antihistaminique (50 %) et dans quelques cas de l'adrénaline. Les réactions à l'œuf, au blé et au soja comptaient pour 75 % des réactions. Les patients étaient généralement testés lorsque l'atteinte de la peau était devenue très faible, mais certains patients atteints de réactions répétées au cours de tests de provocation quotidiens, présentaient une DA de plus en plus sévère, montrant probablement un certain effet additif des protéines alimentaires responsables.

2. Épidémiologie de l'allergie alimentaire au cours de la DA

2.1. Fréquence de l'allergie alimentaire au cours de la DA

L'allergie alimentaire est retrouvée chez 35 % des enfants ayant une forme de DA modérée à sévère [2]. L'APLV pourrait atteindre 50 à 70 % des nourrissons ayant une DA [24,27]. Mais il s'agit souvent d'une polyallergie alimentaire, avec notamment APLV et allergie à l'œuf, blé et/ou arachide. Chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte, l'allergie alimentaire est rarement retrouvée [28].

Il semble que plus la DA débute tôt et plus les lésions cutanées sont sévères, plus l'allergie alimentaire joue un rôle dans l'aggravation, voire l'apparition des lésions. Burks et al. [29] ont fait le diagnostic d'allergie alimentaire par DBPCFC chez 33 % de 46 enfants présentant une DA moyenne sévère recrutée à partir d'une consultation de dermatologie. Dans une étude plus large comprenant 165 enfants, la fréquence retrouvée par Burks et al. [29] était de 38,7 %. Beaucoup de ces patients étaient envoyés par un allergologue de sorte qu'un biais favorisant des enfants présentant une allergie alimentaire était possible. Pour éviter ce biais, Eigenmann et al. [26] ont évalué 63 enfants non sélectionnés présentant une DA modérée à sévère (âge médian 2,8 ans, intervalle 0,4–19,4 ans), adressés en dermatologie. Ces enfants étaient évalués par tests de provocation orale et 37 % ont été considérés comme allergiques alimentaires. Ces études ne stratifiaient pas les patients par sévérité et n'ont ainsi pas démontré de relation directe entre la sévérité de la maladie et la présence d'allergie alimentaire. Toutefois le travail réalisé par Guillet [30] évaluant 257 enfants souffrant de DA il existait une corrélation directe entre l'augmentation de la DA et le jeune âge avec la présence d'une allergie alimentaire. Les études menées chez l'adulte présentant une DA sévère sont limitées et n'ont

jusqu'à présent montré aucun rôle significatif de l'allergie alimentaire [31] ou d'efficacité dans la réduction des symptômes par régime d'élimination [32].

2.2. Évolution naturelle

La plupart des enfants guérissent de leur allergie au lait, à l'œuf, au blé et au soja [33] et ceci correspond habituellement à la résolution ou à l'amélioration de la DA. Toutefois les patients allergiques à l'arachide, à la noix, au poisson et aux crustacés ont beaucoup moins de chance de perdre leur réactivité clinique [34–39] et leur allergie peut persister jusqu'à l'âge adulte. Environ le tiers des enfants souffrant de DA et d'allergie alimentaire perdent leur réactivité clinique-*Fig. 1* en un à trois ans d'adhésion stricte au régime d'élimination. Des concentrations élevées d'IgE spécifiques peuvent indiquer une plus faible potentialité de développement de l'intolérance au cours des années suivantes [40,41], toutefois les tests cutanés ne sont pas corrélés à la perte de réactivité clinique et restent positifs pendant des années après la réintroduction de l'aliment [10]. Il est donc recommandé de faire des tests de provocation intermittents, par exemple l'œuf tous les deux à trois ans, le lait le soja le blé tous les un à deux ans, les aliments autres que l'arachide, la noix, le poisson et les crustacés tous les un à deux ans pour déterminer si leur

allergie alimentaire persiste. L'asthme et les allergies respiratoires apparaissent approximativement chez 90 % des enfants présentant une DA et des IgE spécifiques contre l'œuf [42].

3. Manifestations cliniques de l'allergie alimentaire associées à l'eczéma

L'existence d'un eczéma n'exclut pas, au contraire, la possibilité de réaction allergique aux aliments sous une forme clinique différente. Si le lait de vache est volontiers impliqué dans l'eczéma du petit nourrisson, il est aussi responsable de manifestations digestives de tous types, entéropathie reflux, coliques, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation au sein desquelles le rôle de la gastroentéropathie à éosinophiles semble jouer un rôle majeur.

Les manifestations accompagnant l'eczéma peuvent être anaphylactiques, survenant dans l'heure, voire les minutes suivant l'ingestion de l'aliment incriminé : réaction locale à type de syndrome oral, caractérisé par un prurit intrabuccal, ou digestif, généralement vomissement immédiat ; réaction généralisée modérée : urticaire, prurit, œdème de Quincke ; réaction généralisée sévère : apparition de difficulté respiratoire, cyanose, hypotension, collapsus, perte de connaissance.

95% Predictive Level		
Allergen	IkU _A /L	PPV
Egg	7	98
- Infants ≤ 2 yrs ⁺	2	95
Milk	15	95
- Infants ≤ 2 yrs ⁺⁺	5	95
Peanut	14	100
Fish	20	100
Tree nuts ⁺⁺⁺	~15	~95
Soybean	30	73
Wheat	26	74

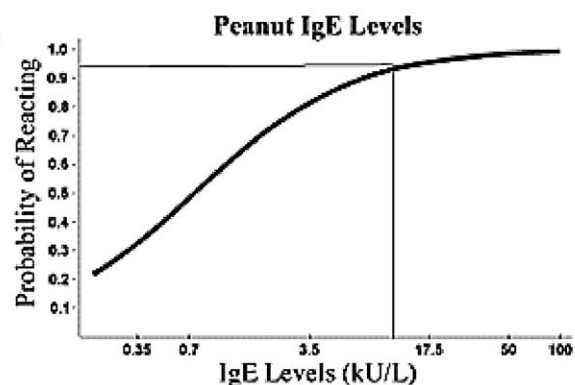
⁺ Boyano MT, et al. Clin Exp Allergy 2001; 31(9):1464-9.
⁺⁺ Garcia-Arriaga C, et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 107(1):185-90.
⁺⁺⁺ Clark AT, Ewan P. Clin Exp Allergy. 2003; 33(8):1041-5

PPV = Positive predictive value

Laboratory studies

- Allergenic protein able to activate skin mast cells after ingestion
 - Presence of elevated food-specific IgE antibodies
 - Plasma histamine elevation during positive oral food challenges
 - Activation of eosinophils during positive food challenge
 - Children allergic to milk with AD have CLA+, milk-reactive T cells
 - Langerhans cells bear high-affinity IgE receptors, can present allergen to T cells
 - T cells reactive to food allergen cloned from active lesions of AD
 - Elevated histamine releasing factors in children when consuming diet with allergenic food
 - AD lesions contain eosinophil products
 - Increased spontaneous basophil histamine release while ingesting causal food
- Clinical studies
- Appropriate dietary elimination results in amelioration of AD
 - Double-blind, placebo-controlled oral challenge reproduces skin symptoms
 - Hypoallergenic exclusion diets reduce severity and prevalence

Relation between food allergy and atopic dermatitis
 (Sicherer SH, Sampson HA, 1999)



Increasing probability of clinical reactivity with increasing level of food-antigen specific IgE value; note: values <0.35 do not exclude allergic reactivity

Fig. 1. Réactivité clinique aux aliments : valeur prédictive positive des IgE spécifiques selon l'aliment (d'après Sampson HA et al., 2004).

Les manifestations digestives de l'allergie de l'allergie alimentaire sont volontiers reconnues lors de l'institution d'un régime d'élimination au cours d'un eczéma et de la disparition concomitante de reflux, constipation, diarrhée, non signalés par les parents pour lesquels la pathologie cutanée est au premier plan des préoccupations. Les manifestations digestives de l'allergie alimentaire sont en effet volontiers insidieuses et de nombreuses formes cliniques ont été rapportées ces dernières années [43–45]. Dans le cadre de ces associations cliniques, il est facile de reconnaître les réactions d'hypersensibilité immédiates, ou anaphylaxie intestinale, responsables de nausées, douleurs abdominales et vomissement une à deux heures après l'ingestion de l'aliment, suivi ou non d'une débâcle diarrhéique deux à six heures après le repas.

En revanche, il est encore difficile de discerner à présent les relations de l'eczéma avec les réactions à éosinophiles, à la fois IgE et non IgE-médiées, pouvant être responsable d'œsophagite, de gastrite ou de gastroentérocologie à éosinophiles [46] au cours desquelles la muqueuse digestive est infiltrée d'éosinophiles.

4. Manifestations selon l'allergène alimentaire

La complexité de l'allergie alimentaire est illustrée par la multiplicité des réponses possibles au même aliment. Certains sujets déclenchent une réaction immédiate et généralisée pour une quantité infime de l'aliment, quand d'autres présentent une manifestation retardée atteignant le tube digestif, la peau ou l'appareil respiratoire [47].

La diversité de l'alimentation humaine est considérable mais seuls quelques aliments, le lait, l'œuf et l'arachide, rendent compte de la majorité des réactions allergiques, quel que soit l'endroit de la terre. Si chaque aliment peut en théorie déclencher tout type de manifestation clinique, il existe en réalité des manifestations et une évolution propres clairement identifiés pour les principaux trophallergènes.

Tous les sujets allergiques aux PLV, ou presque, le sont dès la première année de vie, l'évolution se fait vers une résolution assez rapide entre un et trois ans et 80 % des sujets en seront débarrassés avant l'âge de cinq ans. L'allergie au lait est associée à la DA essentiellement chez le petit nourrisson.

L'œuf est plus volontiers associé à des manifestations IgE dépendantes. Une allergie à l'œuf est très fréquente lors de DA. La tolérance à l'œuf n'est alors acquise en moyenne qu'à l'âge de six ans. L'allergie à l'œuf semble prédictive d'un risque d'asthme accru, 50 % des enfants ayant une allergie à l'œuf développant une allergie aux acariens et un asthme à l'âge de six ans.

L'allergie à l'arachide, dont la prévalence a doublé au cours de la dernière décennie aux États-Unis, où elle est largement impliquée dans la DA est aussi responsable de manifestations d'anaphylaxie qui deviennent d'autant plus sévères que l'enfant grandit. Son évolution sera durable, toute la vie dans 80 % des cas. Une allergie à la noisette, un peu comparable, se développe en France.

Les céréales, blé et riz, sont responsables ou de lésions de DA avec réaction de type retardé, de diagnostic parfois difficile mais plus souvent d'entéropathie avec diarrhée, cassure de la courbe de poids.

Les raisons de ces différences de réactivité selon l'allergène sont multiples. La technologie permet maintenant le *mapping* des épitopes des allergènes majeurs et ainsi de déterminer où les IgE spécifiques des patients se lient à ces protéines. Les épitopes conformationnels, liés au repliement de la protéine, sont plus impliqués dans les réactions IgE dépendantes et les épitopes séquentiels dans les réactions cellulaires. Ces différences expliquent pourquoi beaucoup d'enfants allergiques à l'œuf cru tolèrent l'œuf cuit : la dénaturation par chauffage détruit la conformation des épitopes. Ces différences semblent également déterminer la persistance de l'allergie : les patients allergiques au lait ou à l'œuf possédant des IgE dirigés contre les épitopes séquentiels semblent devoir présenter une allergie persistante tandis que ceux qui ont des IgE dirigés contre des épitopes conformationnels tendent à développer une tolérance clinique [48,49].

5. Diagnostic de l'allergie alimentaire

Le diagnostic d'une allergie alimentaire nécessite une méthodologie procédurière car l'imputabilité est rarement évidente d'emblée dès lors que l'enfant a une alimentation diversifiée

5.1. Réactivité cutanée

Les tests cutanés ou « prick-tests » sont de réalisation facile, peuvent être faits en consultation et étudient la réactivité immédiate. Ils seront donc utiles essentiellement pour les réactions de type IgE médiées. Ils peuvent être réalisés dès les premiers mois de la vie, mais il est conseillé lorsque l'enfant est très jeune de faire ces tests dans le dos car la peau y est riche en mastocytes et la réactivité est meilleure. Ces tests peuvent être réalisés avec des extraits standardisés ou des aliments frais et nécessite dans tous les cas l'absence de traitement antihistaminique. La positivité est définie par le diamètre de la papule qui doit être supérieur de 3 mm à celui du témoin négatif.

Les patch-tests étudient les réactions de type retardé. Ils consistent à mettre l'allergène au contact de la peau pendant 48 heures. La validité des patch-tests est en cours mais les premières études semblent montrer un rôle complémentaire avec les tests cutanés surtout en cas de réaction non IgE-médiée, dans la DA [50–53] comme dans les manifestations digestives [54] notamment en cas d'œsophagite à éosinophiles [55]. Cette technique mériterait une standardisation des allergènes et des méthodes d'application.

5.2. IgE spécifiques

Il n'existe pas de tests biologiques permettant d'affirmer ou d'infirmer à coup sûr le diagnostic d'allergie alimentaire,

même médiée par un mécanisme IgE. Le dosage des IgE selon la méthode des RAST (« Cap-system ») est justifié : si les tests cutanés sont réactifs pour des allergènes majeurs et à risque, manifestation ou possiblement impliqués dans une allergie alimentaire supposée, si les tests cutanés sont anormalement négatifs, en contradiction avec les données de l'histoire clinique, si les tests cutanés ne sont pas réalisables en raison d'une DA trop étendue ou d'un dermographisme. Si la négativité des IgE spécifiques n'élimine pas une allergie alimentaire, il semble que leur positivité puisse avoir une valeur quantitative voire diagnostique dans certains cas. En effet Sampson et Ho [56] ont pu déterminer avec la technique Cap-Rast® (Pharmacia) pour les principaux allergènes chez l'enfant ayant une DA, une valeur prédictive positive au delà de laquelle celui-ci présente un risque de 95 % de réaction de type immédiate après l'ingestion de l'aliment. Si l'histoire clinique et les tests cutanés sont concordants avec des IgE spécifiques supérieures à la valeur prédictive positive déterminée telles qu'elles ont été revues plus récemment par Sampson (2004), il semble inutile, voire dangereux de pratiquer un test de provocation orale. Un dosage régulier des IgE spécifiques permet de suivre l'évolution de ces allergies (Fig. 1).

5.3. Tests de provocation

Ce sont finalement les tests de provocation qui prouveront dans la grande majorité des cas le diagnostic de l'allergie alimentaire [57]. Lors du diagnostic d'une allergie à un aliment fréquemment ingéré tel que le lait de vache ou le blé, le test de provocation doit être précédé d'un régime d'éviction alimentaire. Ce régime d'éviction a des effets instantanés sur des manifestations immédiates (éruption urticarienne, vomissements). Pour des manifestations retardées, l'efficacité du régime d'exclusion est moins rapidement évidente. La disparition des signes digestifs peut prendre plusieurs jours, voire deux à trois semaines, à l'issue desquels apparaît une nette amélioration de l'eczéma, éventuellement accompagnée de la guérison d'autres symptômes. La lenteur de cette guérison peut parfois à tort remettre en cause le diagnostic de l'allergie alimentaire.

Le test de provocation doit être réalisé de façon prudente, à dose progressivement croissante, et d'autant plus lentement que l'on suspecte une réaction de type anaphylactique. Ces tests de provocation peuvent être faits en ouvert, notamment lorsqu'il y a un risque d'anaphylaxie, mais le « gold standard » demeure le DBPCFC. Même lors d'une réaction initiale de type retardée, il n'est pas rare d'observer des réactions plus importantes, à type de vomissements, lors de la réintroduction. Cependant parfois, la réintroduction n'entraîne aucune manifestation immédiate mais s'accompagne dans les jours ou les semaines qui suivent d'une anorexie, de vomissements, de diarrhée et/ou de stagnation pondérale, voire d'une poussée d'eczéma. Une étude fondée sur la réalisation de tests de provocation alimentaires en double insu contre placebo utilisant le lait de vache, l'œuf, le blé, le soja chez 64 enfants montre une réaction clinique dans 46 % des cas.

L'exacerbation de la DA survenait en général 24 heures après l'ingestion. Des réactions retardées ont été observées dans 12 % des cas [58].

6. Régimes d'élimination

Le traitement de l'allergie alimentaire repose essentiellement et quasi exclusivement sur le régime d'éviction alimentaire. Ce régime doit être prescrit afin de correspondre au goût de l'enfant, d'éviter qu'un allergène caché ne fasse errer le diagnostic et respecter un équilibre nutritionnel. Sa tolérance doit être vérifiée après quelques semaines de régime.

6.1. Régime sans protéine du lait de vache

En cas d'APLV chez le petit enfant, le lait sera remplacé par un substitut lacté qui apportera à l'enfant les éléments nécessaires à sa croissance, notamment le calcium. On dispose actuellement de différents types d'hydrolysats de protéines, disponibles en pharmacie qui permettent des apports nutritionnels corrects, à condition que l'enfant en prenne au moins 500 ml par jour. En cas d'apport insuffisant, une supplémentation calcique peut être nécessaire. Chez certains enfants, on peut observer une réactivité aux traces de protéines du lait de vache présentes dans les hydrolysats de protéines [59]. Dans ces cas, un substitut lacté à base d'acides aminés (Neocate®) permet d'alimenter ces enfants.

Les autres laits, tels que laits de chèvre ou de brebis ou leurs dérivés ou les formules à base de soja sont à déconseiller chez le petit nourrisson dans la phase diagnostique du fait d'allergies croisées possibles avec le lait de vache. Par ailleurs il n'existe pas de formule adaptée au nouveau-né pour le lait de chèvre et de brebis. Ces divers substituts peuvent avoir un certain intérêt lorsque l'enfant grandit, si la tolérance au lait de vache n'est pas acquise après un an et s'il n'y a pas d'allergie croisée, pour apporter des desserts lactés sous forme de yaourts ou fromage. Les formules à base de riz ou d'amande ne sont pas adaptées d'un point de vue nutritionnel à la croissance du nourrisson et leur risque allergénique chez ces enfants déjà allergiques à certains aliments n'a pas été évalué.

Lors de la diversification, il faut se garder d'apporter des protéines du lait de vache sous forme cachée et éviter tout produit dérivé du lait (laitage, crème fraîche, beurre...). Une prévention des autres allergies alimentaires sera également faite en retardant la diversification à l'âge de six mois et en retardant l'introduction des aliments les plus allergisants. Les aliments seront introduits un par un et non sous forme de « cocktail de fruits » ou « jardinière de légumes ».

6.2. Autres régimes d'élimination

Chaque régime d'exclusion a ses spécificités et ses difficultés. Dans certains cas, ces régimes sont faciles à faire et ne mettent pas en jeu l'équilibre nutritionnel, comme l'éviction

du céleri, du kiwi, de la crevette. Lorsque l'aliment à exclure est un aliment fréquent de l'alimentation de l'enfant (blé, œuf), il faudra vérifier, si possible avec l'aide d'une diététicienne, la faisabilité et l'équilibre nutritionnel du régime prescrit.

Dans certains cas, des polysensibilisations nécessitent des régimes d'exclusion de plusieurs aliments (ex : lait de vache et œuf), qui doivent être particulièrement surveillés.

Beaucoup d'enfants jeunes souffrent d'allergies multiples de sorte que le seul régime d'élimination possible dans cette phase diagnostique soit parfois une formule élémentaire à base d'acides aminés, comme le Néocate® [2].

6.3. Normalisation progressive du régime d'élimination

Tous les cas imposent une surveillance et une réévaluation régulière de l'allergie de l'enfant. L'évolution de l'allergie alimentaire se fait dans la majorité des cas vers l'acquisition de la tolérance de l'aliment. L'analyse transversale d'une population allergique alimentaire a montré que les taux d'IgE spécifiques contre les principaux allergènes alimentaires de l'enfant, après un pic au cours de la première année de vie, diminuent progressivement lors de la petite enfance malgré la persistance d'IgE totales [60]. L'acquisition de tolérance se fait plus ou moins rapidement en fonction des aliments et des manifestations cliniques. Schématiquement l'acquisition de la tolérance se fera plus rapidement pour des manifestations digestives, de type retardé, non IgE-dépendantes que pour des manifestations de type anaphylactique. Bien que les allergies à l'arachide, aux noix et aux fruits de mer aient depuis toujours été considérées comme définitives, il apparaît maintenant que la tolérance survient dans 20 % des cas d'allergie à l'arachide [61]. Des tentatives de réintroduction des différents aliments exclus doivent donc être régulièrement envisagées et seront au mieux guidées pour chaque enfant et chaque aliment exclu par les résultats des tests cutanés et du dosage des IgE spécifiques. Une analyse fine des « erreurs » éventuelles de régime permet d'affiner ou d'accélérer avant d'envisager une réintroduction.

7. Autres abords diététiques de la DA

Les probiotiques peuvent contribuer à la thérapeutique anti-inflammatoire : un meilleur contrôle de la DA a été obtenu par l'addition de *Bifidobacterium lactis* souche Bb-12 ou de *Lactobacillus* souche GG (ATCC 53103) à une formule infantile extensivement hydrolysée [62].

8. Régimes de prévention de l'allergie

8.1. Effet préventif de l'allaitement au sein

8.1.1. L'allaitement maternel protège-t-il de la dermatite atopique ?

De nombreuses études tendent à montrer un effet bénéfique de l'allaitement maternel en prévention de l'apparition

d'une dermatite atopique. Certaines études retrouvent moins de dermatite atopique dans une population d'enfant non sélectionnée par rapport aux enfants nourris avec une formule infantile à base de lait de vache [63,64]. D'autres rapportent un effet bénéfique de l'allaitement sur l'apparition de l'eczéma sur une population d'enfant à risque de maladie atopique [65–70]. D'autres ne retrouvent aucun effet bénéfique de l'allaitement sur l'apparition de la dermatite atopique [71–74]. Toutes ces études sont difficilement comparables en termes de population (à risque d'atopie ou non), de durée d'allaitement (3 mois à > 6 mois), d'allaitement exclusif ou non, de durée du suivi (1 an à 15 ans), de mesures environnementales associées ou non. Ces études ont toutes pu être compromises par la décision, éthiquement correcte, de ne pas randomiser les groupes d'étude, ce qui induit obligatoirement des biais de recrutement, des difficultés de comparaison et des variables confondantes : les femmes qui allaitent sont plus proches des recommandations de santé, comme l'éviction du tabac ou la diversification tardive.

Pour tenter de résoudre ces différences, Gdalevich et al. [75] ont fait une méta-analyse des études prospectives publiées entre 1966 et 2000 évaluant l'association entre un allaitement exclusif pendant les trois premiers mois de la vie et la dermatite atopique. Sur 2190 articles identifiés par Medline selon les mots clés, seuls 208 furent retenus après lecture de l'abstract et ont été lus dans leur intégralité. Les critères d'inclusion des articles étaient : un suivi jusqu'à au moins un an, une durée d'allaitement d'au moins trois mois, un allaitement exclusif les trois premiers mois, des critères diagnostiques stricts, suivi clinique en aveugle par rapport au mode d'alimentation, un contrôle des différentes variables telles que l'âge, le statut socioéconomique, les antécédents d'atopie, le tabagisme des parents, une étude séparée des enfants à haut risques. Selon ces critères, seules 18 études ont été retenues pour la méta-analyse [65,66,68,71,76–98]. Un total de 4158 patients ont été inclus dans ces études avec un suivi moyen de 4,5 ans. Toutes ces études avaient été faites dans des pays développés. Par comparaison avec une formule à base de lait de vache, un allaitement au sein de trois mois réduit le risque de dermatite atopique, avec un odd ratio global de 0,68 (95 % CI : 0,52–0,88). L'analyse séparée des études selon le critère d'inclusion des enfants - avec antécédents d'atopie ou population générale — retrouve un effet protecteur de l'allaitement plus fort chez les enfants à risque (OR 0,58 ; 95 % CI : 0,4–0,92) comparés à la population non sélectionnée (OR 0,84 ; 95 % CI : 0,59–1,19). L'analyse du sous-groupe de patients n'ayant aucun antécédents familiaux d'atopie ne retrouve pas d'effet protecteur de l'allaitement maternel (OR 1,43 ; 95 % CI : 0,72–2,86). La conclusion des auteurs est que l'allaitement maternel exclusif durant les trois premiers mois de la vie est associé à une incidence plus faible de la dermatite atopique chez le jeune enfant ayant une histoire familiale d'atopie. Cet effet est plus faible dans la population générale et nul dans les familles n'ayant aucun antécédent familial d'atopie.

Odjik et al. [99] ont fait récemment une étude de la littérature étudiant le rôle de l'alimentation dans les premiers mois

de vie et son impact sur l'apparition des manifestations atopique, ne se limitant pas à la dermatite atopique. Les auteurs ont retenu 56 publications, étudiant l'effet de l'allaitement dans des populations à risque atopique ou non, l'effet de l'introduction précoce du lait sur le développement d'une allergie aux protéines du lait de vache. Les auteurs concluent que l'allaitement maternel semble protéger du développement des maladies atopiques. Cet effet apparaît plus fortement chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'atopie.

D'autres études plus récentes et non incluses dans les études précédentes sont également en faveur de l'allaitement maternel. Schoetzau et al. [100] étudient l'effet préventif d'un allaitement exclusif de quatre mois associé à une diversification retardée sur l'apparition de la dermatite atopique à un an chez des enfants à risque. Il s'agit d'une étude prospective incluant 865 enfants allaités exclusivement quatre mois, et 256 recevant un allaitement mixte ou du lait 1^{er} âge. Dans le groupe exclusivement allaité, l'odds ratio pour la dermatite atopique était de 0,47 (95 % CI 0,30–0,74). L'âge de la diversification ne retrouvait pas d'incidence sur l'apparition de la DA. La cohorte allemande [101] indique également une protection de l'allaitement par rapport aux formules à base de lait de vache sur l'apparition de la dermatite atopique, au moins dans certains sous-groupes de l'étude.

Dans une étude prospective, Kull et al. [102] étudie l'effet de l'allaitement exclusif ou mixte sur l'apparition de manifestations allergiques à deux ans. Quatre mille quatre-vingt-neuf enfants ont été inclus, 3791 d'entre eux suivis jusqu'à deux ans. Quatre vingt pour cent des enfants étaient exclusivement allaités pendant au moins quatre mois. Les enfants allaités exclusivement plus de quatre mois présentaient moins de dermatite atopique à l'âge de deux ans que ceux ayant été allaités exclusivement moins de quatre mois (25 vs 27 %, OR 0,85 ; 95 % CI 0,7–1). L'allaitement partiel ne protège pas de l'apparition de dermatite atopique. Dans cette étude où une grande majorité des patients sont exclusivement allaités, l'alimentation des enfants dans le groupe partiellement allaité n'est pas précisée et probablement pas uniforme en termes de formule utilisée, proportion et durée de l'allaitement partiel, introduction d'aliments solides.

En conclusion, l'allaitement maternel exclusif au moins trois mois protège de l'apparition d'une dermatite atopique chez les enfants à risque d'atopie. L'allaitement partiel ne semble pas avoir le même effet protecteur. Aucun effet préventif notable sur la dermatite atopique n'est retrouvé pour les enfants non à risque d'atopie. L'allaitement maternel doit être recommandé pour les enfants ayant des antécédents familiaux d'atopie comme mesure préventive de la dermatite atopique.

8.1.2. L'allaitement maternel aggrave le risque de dermatite atopique ?

Si les revues de la littérature ou les méta-analyses sont en faveur d'un allaitement maternel exclusif d'au moins trois à quatre mois dans la prévention de la dermatite atopique, cer-

taines études isolées posent des questions sur le rôle de l'allaitement dans la prévention de l'atopie [103], notamment quand à la durée de l'allaitement [84,85]. L'étude de Wetzig et al. [104] inclut 475 enfants à haut risque d'atopie, sélectionnés sur des IgE au cordon élevées, ou une histoire d'atopie chez au moins deux membres de la famille ou un faible poids de naissance. Parmi ces enfants 51 présentent un eczéma à l'âge de un an, il existe une association très significative ($p = 0,0001$) entre l'eczéma et la présence d'une sensibilisation à l'œuf. Les enfants allaités cinq mois ou plus sont plus souvent sensibilisés à l'œuf et présentent plus souvent de l'eczéma, quels que soient les critères initiaux d'inclusion. Les auteurs ne retrouvent pas de différence à l'âge de deux ans.

L'étude allemande [105] concerne 1314 enfants inclus dès la naissance et suivis jusqu'à l'âge de sept ans. L'analyse des antécédents familiaux permet de classer les enfants en trois groupes : sans antécédents d'atopie, avec des antécédents familiaux d'atopie excepté l'eczéma, avec des antécédents familiaux d'eczéma. Quatre vingt douze pour cent des enfants sont allaités à la naissance mais 49 % reçoivent un complément à base de lait de vache ou d'un hydrolysate de protéines dans 13 %. La durée de l'allaitement n'est pas significativement différente dans les différents groupes selon les antécédents. Les auteurs retrouvent comme facteurs augmentant la prévalence de l'eczéma : l'âge de l'enfant, la durée de l'allaitement, les antécédents d'eczéma chez un parent, l'existence d'une sensibilisation ou d'un asthme. L'augmentation de prévalence de l'eczéma n'est pas expliquée par le statut social, les antécédents d'atopie autre que l'eczéma, le nombre d'infection respiratoire, le tabagisme pendant la grossesse, l'âge ou la parité de la mère, l'élévation des IgE au cordon. D'après les auteurs l'allaitement maternel est un facteur de risque de la dermatite atopique puisque chaque mois d'allaitement augmenterait le risque d'eczéma de 3 % dans les sept premières années de vie.

8.1.3. L'allaitement maternel : un groupe non uniforme

À la lumière de récentes études sur le lait de femme, on peut penser que la composition même du lait maternel n'est pas uniforme et que des différences de composition pourraient expliquer les résultats parfois contradictoires sur l'effet bénéfique ou non de l'allaitement dans la prévention des manifestations atopiques.

On sait depuis longtemps que le lait de femme contient la plupart des protéines alimentaires ingérées par la mère [106–108]. Une étude récente [109] étudiant la présence d'ovomucoïde dans le lait de femme, suggère que celle-ci, lorsqu'elle est présente dans le lait maternel, n'est pas libre mais sous forme complexée avec des IgA. Plusieurs études ont montré que la présence dans le colostrum d'anticorps spécifiques de type IgA, dirigés contre les protéines alimentaires, protégeait du développement des allergies alimentaires [110]. De même un taux faible d'IgA dans le colostrum favoriserait l'apparition d'une allergie alimentaire [111], ces résultats ayant été trouvés dans le lait de femme mature [112], mais pas confirmé

par d'autres [113,114]. Il est possible que la présence d'antigènes alimentaire complexés aux IgA spécifiques présentent dans le lait maternel joue un rôle physiologique dans l'acquisition de la tolérance orale et qu'un déficit en IgA favoriserait l'apparition d'une allergie alimentaire [112].

La possibilité d'une variation du taux des cytokines et notamment du TGF β , qui joue un rôle important dans les mécanismes de tolérance orale et la production d'IgA, a également été étudiée [114–117]. Un suivi prospectif de 47 enfants à risque d'atopie et allaités a été réalisé jusqu'à un an avec dosage du TGF β 1 et du TGF β 2 dans le colostrum, le lait de femme mature (Kalliomaki M. et al., 1999). À un an, 29/47 présentaient un eczéma, ayant débuté pendant l'allaitement exclusif chez 11 (groupe 1) et lors du sevrage chez 18 (groupe 2). Les concentrations de TGF β 1 et TGF β 2 étaient supérieures dans le colostrum des enfants du groupe 2 par rapport à ceux du groupe 1. Les auteurs concluaient que le TGF β dans le colostrum pourraient prévenir le développement de la maladie atopique pendant l'allaitement exclusif. Il a également été proposé que chez les enfants à risque d'allergie au lait de vache, la présence de TGF β 1 dans le colostrum stimulerait la production des IgG et d'IgA et inhiberait celle des IgE (Saarinen KM et al., 1999). Il a également été montré que le taux de TGF β 2 dans le lait de femme des mères atopiques est inférieur à celui des mères non atopiques [117]. Dans une étude randomisée [118], incluant 62 couples « mère-enfant », recevant pendant la grossesse et l'allaitement soit un probiotique, soit un placebo, le taux de TGF β 2 dans le lait des femmes ayant reçu le probiotique était significativement supérieur à celui des femmes recevant le placebo. Le risque de développer un eczéma à deux ans était de 15 % chez les enfants dont les mères avaient reçu le probiotique contre 47 % lorsque les mères avaient reçu le placebo. Le rôle des probiotiques dans la prévention de la dermatite atopique chez les enfants allaités pourrait en partie être expliqué par une production accrue de TGF β 2 dans le lait de femme.

Le lait de femme est riche en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPILC). La composition des AGPILC pourrait également influencer sur l'effet protecteur ou non du lait de femme sur l'apparition de manifestations atopiques [113,117,119,120]. Un rapport oméga 6/oméga 3 des AGPILC élevé stimule la réponse Th1, tandis qu'un rapport oméga 6/oméga 3 faible favorise une réponse Th2. De même un rapport élevé EPA/DHA stimule la production de TGF β (Das UN, 2004). La composition en AGPILC varie en fonction du statut atopique ou non des mères, la teneur en oméga 6 AGPILC a été retrouvée plus faible dans le lait des mères atopiques [120], et varie avec la durée de l'allaitement [119].

À la lumière de ces différentes études, on peut considérer que le lait de femme est un aliment complexe et certainement pas uniforme. Sa composition varie d'une femme à l'autre mais également en fonction de la durée de l'allaitement. Ces variations expliquent probablement les résultats parfois contradictoires observés dans les études analysant l'intérêt de l'allaitement maternel dans la prévention des manifesta-

tions atopiques. Dans l'immédiat on peut retenir que l'allaitement au moins trois mois semble avoir un effet protecteur de la dermatite atopique dans les familles à risque et n'a que peu d'effet chez les enfants issus de famille sans antécédents familiaux d'atopie. Il est certain qu'à l'avenir les études devront être plus fines et tenir compte du statut atopique maternel, de la composition en TGF β , IgA et AGPILC du lait de femme et ses modifications selon la durée de l'allaitement.

8.1.4. Faut-il imposer un régime aux mères pendant la grossesse et/ou l'allaitement ?

Kramer et Kakuma [121] ont analysé les études randomisées ou quasi randomisées comparant l'effet d'un régime d'exclusion chez les mères pendant la grossesse et/ou l'allaitement sur la prévention des manifestations allergiques de l'enfant à risque d'atopie. Quatre études suggèrent qu'il n'y a aucun effet du régime d'exclusion de la mère pendant la grossesse sur l'incidence de la dermatite atopique à l'âge de 12 et 18 mois. L'effet du régime pendant l'allaitement est moins clair, il semble que certains régimes d'exclusion pourraient réduire le risque de dermatite atopique, mais les auteurs concluent à la nécessité d'autres études.

Dans l'état actuel des connaissances, aucun régime n'est utile pendant la grossesse dans la prévention de la dermatite atopique. Pendant l'allaitement, il n'y a pas d'arguments scientifiques pour proposer un régime aux mères désirant allaiter un enfant à risque d'allergie.

Un régime excluant la cacahuète, aliment non indispensable, en fin de grossesse et pendant l'allaitement semble cependant souhaitable [122], dans un but de prévention de l'allergie à l'arachide et non de prévention de la dermatite atopique.

8.2. Effet préventif des régimes d'élimination

Des modifications diététiques peuvent être tentées au cours de la grossesse, de l'allaitement et de l'alimentation précoce chez les nourrissons à risque. Dans deux séries, les nourrissons de famille atopique dont les mères ont exclu les œuf, le lait et le poisson pendant l'allaitement (groupe prophylactique) présentaient significativement moins de DA et d'allergie alimentaire à 18 mois que les enfants présentaient un régime non limité [123,124]. Le suivi à quatre ans montrait que le groupe prophylactique présentait moins de DA, mais qu'il n'existait pas de différence en terme d'allergie alimentaire ou d'allergie respiratoire [124].

Dans une étude non randomisée prospective de 1265 nouveau-nés non sélectionnés, l'effet de l'introduction d'aliments solides a été évalué sur une période de dix ans [125,126]. Une relation linéaire significative a été observée entre le nombre d'aliments solides introduits dans l'alimentation avant l'âge de quatre ans et la survenue ultérieure d'une DA, avec une multiplication par trois de l'eczéma à dix ans d'âge chez des enfants qui recevaient quatre aliments solides ou plus, par comparaison à ceux qui ne recevaient pas d'aliments solides avant l'âge de quatre mois. Une étude prospective non randomisée comparant des enfants nourris au sein

qui recevaient leurs aliments solides pour la première fois à trois ou à six mois d'âge montre que la DA était moins fréquente, de même que l'allergie alimentaire à un an, dans le groupe d'enfants évitant les solides pendant les six premiers mois de la vie [127] mais il n'existait aucune différence significative dans ces paramètres à l'âge de cinq ans [128]. Dans une étude de 105 nouveau-nés à risque, l'alimentation au sein ou l'utilisation d'une formule hypoallergénique et l'introduction retardée d'aliments solides, en association aux mesures de réduction des allergènes environnementaux, a induit une réduction de prévalence de la DA (14 vs 31 %) par rapport au sujet témoin [129]. Une étude menée chez le prématuré à risque montre que les enfants nourris au sein ont une réduction de prévalence de la DA à 18 mois d'âge (16 vs 41 %) [130]. Une très large étude prospective et randomisée menée par Zeiger et al. [131–134] a comparé des bénéfices de l'élimination de l'allergène alimentaire chez la mère et le nourrisson sur la prévention de maladies allergiques chez les enfants à risque. Dans le groupe prophylaxie, le régime de la mère éliminait les œufs, le lait et l'arachide. Un hydrolysate de caséine était utilisé pour la supplémentation de l'alimentation au sein ou le sevrage et l'introduction des aliments solides a été retardée. Les enfants témoins recevaient une supplémentation avec du lait de vache et un certain degré d'élimination d'allergènes alimentaires comme le recommande l'Académie américaine de pédiatrie (éviter l'arachide, les noix et le poisson avant l'âge de deux ans). La prévalence de la DA et d'allergies alimentaires dans le groupe prophylactique étaient réduits significativement au cours des deux premières années par comparaison au groupe témoin, toutefois la prévalence de la dermatite atopique n'était pas significativement si différente au delà de deux ans. Pour ces investigateurs, l'éviction d'allergènes alimentaires chez la mère et l'enfant réduit le risque de DA dans les deux premières années seulement.

9. Conclusion

Les allergies alimentaires sont de plus en plus fréquentes et leurs manifestations de plus en plus variées. De multiples situations cliniques peuvent faire évoquer le diagnostic et une démarche rigoureuse doit permettre un diagnostic précis. La précocité du diagnostic semble un élément de bon pronostic, notamment dans les formes digestives et à manifestations de type retardées, où l'absence de régime adapté semble favoriser la sensibilisation à d'autres aliments et l'apparition éventuelle de polyallergie. Une forme clinique nouvelle, avec allergie alimentaire multiple (« multiple food allergy » des anglosaxons) semble apparaître depuis quelques années chez le nourrisson et est particulièrement délicate à prendre en charge d'un point de vue nutritionnel. Les perspectives thérapeutiques semblent toutefois prometteuses, fondées actuellement sur la recherche de épitopes responsables, le travail sur la modification génétique de ces épitopes, la recherche sur la désensibilisation et le début d'utilisation des anticorps monoclonaux anti-IgE.

Références

- [1] Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127–30.
- [2] Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805–19.
- [3] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133–40.
- [4] Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Pediatrics* 1987; 79:683–8.
- [5] Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S4–S12.
- [6] Johnson E, Irons J, Patterson R, Roberts M. Serum IgE concentration in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:94–9.
- [7] Hoffman DR. Food allergy in children: RAST studies with milk and egg. In: Evans RI, editor. *Advances in diagnosis of allergy: RAST*. New York, NY: Stratton; 1975. p. 165–9.
- [8] Walzer M. Studies in absorption of undigested proteins in human beings: I. A simple direct method of studying the absorption of undigested protein. *J Immunol* 1927;14:143–74.
- [9] Wilson SJ, Walzer M. Absorption of undigested proteins in human beings, IV: absorption of unaltered egg protein in infants. *Am J Dis Child* 1935;50:49–54.
- [10] Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989;321:228–32.
- [11] Van Reijssen FC, Feliuss A, Wauters AK, Bruijnzeel-Koomen C, Koppelman SJ. T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:207–9.
- [12] Abernathy-Carver K, Sampson H, Picker L, Leung D. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 1995;95:913–8.
- [13] Reekers R, Beyer K, Niggemann B, Wahn U, Freihorst J, Kapp A, et al. The role of circulating food antigen-specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135:935–41.
- [14] Van Reijssen FC, Bruynzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, et al. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of the TH2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:184–93.
- [15] Agata H, Kondo N, Fukutomi O, Shinoda S, Orii T. Effect of elimination diets on food-specific IgE antibodies and lymphocyte proliferative response to food antigens in atopic dermatitis patients exhibiting sensitivity to food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:668–79.
- [16] 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.
- [17] Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003;3:331–441.
- [18] Atherton DJ, Soothill JF, Sewell M, Wells RS, Chilvers CED. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic dermatitis. *Lancet* 1978;1:401–3.
- [19] Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1986;114:117–23.
- [20] Juto P, Engberg S, Winberg J. Treatment of severe infantile atopic dermatitis with a strict elimination diet. *Clin Allergy* 1978;8:493–500.
- [21] Hill DJ, Lynch BC. Elemental diet in the management of severe eczema in childhood. *Clin Allergy* 1982;12:313–5.
- [22] Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23–7.
- [23] Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9:13–29.

- [24] Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669–75.
- [25] Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. *JAMA* 1992;268:2840–4 (Review).
- [26] Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:e8.
- [27] 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.
- [28] Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S114–22.
- [29] Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447–51.
- [30] Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992;128:187–92.
- [31] Demaat-Bleeker F, Bruijnzeel-Koomen C. Food allergy in adults with atopic dermatitis. *Monogr Allergy Basel Karger* 1996;32:157–63.
- [32] Munkvad M, Danielsen L, Hoj L, Povlsen CO, Secher L, Svejgaard E, et al. Antigen-free diet in adult patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol [Stockholm]* 1984;64:524–8.
- [33] Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:173–7.
- [34] Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:900–4.
- [35] Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988;260:1450–2.
- [36] Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749–54 (see comments).
- [37] Hourihane JO'B, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ* 1996;313:518–21.
- [38] Hourihane JO'B, Kilburn SA, Dean P, Warner JO. Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1997;27:634–9.
- [39] Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998;316:1271–5.
- [40] Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:507–12.
- [41] James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1992;121:371–7.
- [42] Nickel R, Kulig M, Forster G, Bergmann R, Bauer C, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613–7.
- [43] Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:332–5.
- [44] Forget P, Arends JW. Cow's milk protein allergy and gastroesophageal reflux. *Eur J Pediatr* 1985;144:298–300.
- [45] Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998;339:1100–4.
- [46] Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders [EGID]. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11–28.
- [47] Hill DJ, Hosking CS. Emerging disease profiles in infants and young children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(Suppl 10):21–6.
- [48] Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1599–606.
- [49] Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:293–7.
- [50] Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test [APT] - a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281–5.
- [51] Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053–8.
- [52] Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548–53.
- [53] Jarvinen KM, Turpeinen M, Suomalainen H. Concurrent cereal allergy in children with cow's milk allergy manifested with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1060–6.
- [54] de Boissieu D, Wagué JC, Dupont C. The atopy patch test for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003;142:203–5.
- [55] Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363–8.
- [56] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenge in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444–51.
- [57] Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002;360:701–10.
- [58] Breuer K, et al. Late eczematous reactions of food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817–24.
- [59] De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: identification and treatment with an amino-acid based diet. *J Pediatr* 1997;131:744–7.
- [60] Kalach N, Soulaïnes P, Guérin S, de Boissieu D, Dupont C. IgE totales et IgE spécifiques des aliments de l'enfant [Rast Fx5®] au cours de la croissance de l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2004;44:389–95.
- [61] Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367–74.
- [62] Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604–10.
- [63] Saarinen UM, Kajosaari M, Backman A, Siimes MA. Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet* 1979;2:163–6.
- [64] Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ* 1990;300:837–40.
- [65] Pratt HF. Breastfeeding and eczema. *Early Hum Dev* 1984;9:283–90.
- [66] Gruskay FL. Comparison of breast, cow, and soy feedings in the prevention of onset of allergic disease: a 15-year prospective study. *Clin Pediatr [Phila]* 1982;21:486–91.
- [67] Moore WJ, Midwinter RE, Morris AF, Colley JR, Soothill JF. Infant feeding and subsequent risk of atopic eczema. *Arch Dis Child* 1985;60:388–93.
- [68] Chandra RK, Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy, and conventional cow milk formulas. *Ann Allergy* 1991;67:129–32.
- [69] Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:380–8.
- [70] Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran RJ, Kjellman NIM. Extensively and partially hydrolysed infant formulae for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997;77:4–10.
- [71] Berth-Jones J, George S, Graham-Brown RA. Predictors of atopic dermatitis in Leicester children. *Br J Dermatol* 1997;136:498–501.

- [72] Harris JM, Cullinan P, Williams HC, et al. Environmental associations with eczema in early life. *Br J Dermatol* 2001;144:795–802.
- [73] Bruno G, Milita O, Ferrara M, Nisini R, Cantani A, Businco L. Prevention of atopic diseases in high risk babies (long-term follow-up). *Allergy Proc* 1993;14:181–7.
- [74] Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to seven years of age. *Allergy* 2000;55:240–5.
- [75] Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520–7.
- [76] Tariq SM, Mathews SM, Hakim EA, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:587–93.
- [77] Matthew DJ, Taylor B, Norman AP, Turner MW. Prevention of eczema. *Lancet* 1977;1:321–4.
- [78] Johnstone DE, Dutton AM. Dietary prophylaxis of allergic disease in children. *N Engl J Med* 1966;274:715–9.
- [79] Hide DW, Guyer BM. Clinical manifestations of allergy related to breast and cow's milk feeding. *Arch Dis Child* 1981;56:172–5.
- [80] Poysa L, Remes K, Korppi M, Juntunen-Backman K. Atopy in children with and without a family history of atopy: 1-clinical manifestations, with special reference to diet in infancy. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:896–901.
- [81] Hermann ME, Dannemann A, Gruters A, et al. Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur J Pediatr* 1996;155:770–4.
- [82] Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years follow-up. *Acta Paediatr Scand* 1996;414(Suppl):1–22.
- [83] Cogswell JJ, Alexander J. Breastfeeding and eczema/asthma. *Lancet* 1982;1:910.
- [84] Cogswell JJ, Mitchel EB, Alexander J. Parental smoking, breast feeding, and respiratory infection in development of allergic diseases. *Arch Dis Child* 1987;62:338–44.
- [85] Rowntree S, Cogswell JJ, Platts-Mills TAE, Mitchel EB. Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk of allergic diseases. *Arch Dis Child* 1985;60:762–6.
- [86] Ruiz RGG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal than from parental atopy. *Clin Exp Allergy* 1992;22:762–6.
- [87] Businco L, Marchetti F, Pellegrini G, Cantani A, Perlini R. Prevention of atopic disease in "at risk newborns" by prolonged breast-feeding. *Ann Allergy* 1983;51:296–9.
- [88] Businco L, Cantani A, Meglio P, Bruno G. Prevention of atopy: results of a long-term [7 months to 8 years] follow-up. *Ann Allergy* 1987;59:183–6.
- [89] Chandra RK, Puri S, Suraiya C, Cheema PS. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on the incidence of atopic eczema in infants. *Clin Allergy* 1986;16:563–71.
- [90] Chandra RK, Shakuntla P, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *BMJ* 1989;299:228–30.
- [91] Chandra RK, Singh G, Shridhara B. Effect of feeding whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants. *Ann Allergy* 1989;63:102–6.
- [92] Chandra RK. Food hypersensitivity and allergic disease: a selective review. *Am J Clin Nutr* 1997;66(Suppl):526–529S.
- [93] Hide DW, Guyer BM. Clinical manifestations of allergy related to breast and cow's milk-feeding. *Pediatrics* 1985;76:973–5.
- [94] Hide DW. The clinical expression of allergy in breast-fed infants. *Adv Exp Med Biol* 1991;310:475–80.
- [95] Arshad SH, Hide DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:128–33.
- [96] Arshad SH, Stevens M, Hide DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:504–11.
- [97] Gordon RR, Noble DA, Ward AM, Allen R. Immunoglobulin E and the eczema-asthma syndrome in early childhood. *Lancet* 1982;1:72–4.
- [98] Fergusson DM, Horwood LJ, Beutrais AL, Shannon FT, Taylor B. Eczema and infant diet. *Clin Allergy* 1981;11:325–31.
- [99] Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Risk factors in childhood eczema. *J Epidemiol Commun Health* 1982;36:118–22.
- [100] Odijk JV, 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.
- [101] Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Koletzko FK, et al. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year age. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:234–42.
- [102] Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first three years of life—results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr* 2004;144:602–7.
- [103] Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child* 2002;87:478–81.
- [104] 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.
- [105] Wetzig H, Schulz R, Diez U, et al. Associations between duration of breast-feeding, sensitization to hens' eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy. *Int J Hyg Environ Health* 2000;203:17–21.
- [106] Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss KE, et al. Breast-feeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp All* 2002;32:205–9.
- [107] Kilshaw PJ, Cant AJ. The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984;75:8–15.
- [108] Jacobsson I. Food antigens in human milk. *Eur J Clin Nutr* 1991;45(Suppl 1):29–33.
- [109] Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001;285:1746–8.
- [110] Hirose J, Ito S, Hirata N, Kido S, Kitabatake N, Narita H. Occurrence of the major food allergen, ovomucoid, in human breast milk as an immune complex. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65:1438–40.
- [111] Falth-Magnusson K. Breast milk antibodies to foods in relation to maternal diet, maternal atopy and the development of atopic disease in the baby. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;90:297–300.
- [112] Savilahti E, Tainio VM, Salmenperä L, et al. Low colostral IgA associated with cow's milk allergy. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1207–13.
- [113] Jarvinen KM, Laine ST, Jarvenpää AL, Suomalainen HK. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res* 2000;48:457–62.
- [114] Duchon K, Casas R, Fageras-Bottcher M, Yu G, Björkstén B. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:29–39.
- [115] Bottcher MF, Jenmalm MC, Björkstén B. Cytokine, chemokine and secretory IgA levels in human milk in relation to atopic disease and IgA production in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:35–41.
- [116] Kalliomäki M, Ouwehand A, Arvilommi H, Kero P, Isolauri E. Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1251–7.
- [117] Saarinen KM, Vaarala O, Klemetti P, Savilahti E. Transforming growth factor-beta1 in mothers' colostrum and immune responses to cows' milk proteins in infants with cows' milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1093–8.

- [118] Laiho K, Lampi AM, Hamalainen M, et al. Breast milk fatty acids, eicosanoids, and cytokines in mothers with and without allergic disease. *Pediatr Res* 2003;53:642–7.
- [119] Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:119–21.
- [120] Das UN. Breast-feeding, atopy, and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1002.
- [121] Kankaanpaa P, Nurmela K, Erkkila A, et al. Polyunsaturated fatty acids in maternal diet, breast milk, and serum lipid fatty acids of infants in relation to atopy. *Allergy* 2001;56:633–8.
- [122] Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Review*. The Cochrane Library; 2003 Issue 4.
- [123] Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111:1662–9.
- [124] Hattevig G, Kjellman B, Bjorksten B, Kjellman N. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989;19:27–32.
- [125] Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: Effect on allergic manifestation, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age four years. *Pediatrics* 1992;89:735–9.
- [126] Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86:541–6.
- [127] Fergusson D, Horwood L, Shannon F. Asthma and infant diet. *Arch Dis Child* 1983;58:48–51.
- [128] Kajosaari M, Saarinen UM. Prophylaxis of atopic disease by six months; total solid food elimination. *Arch Paediatr Scand* 1983;72:411–4.
- [129] Kajosaari M. Atopy prophylaxis in high-risk infants: prospective 5-year follow-up study of children with six months exclusive breast-feeding and solid food elimination. *Adv Exp Med Biol* 1991;310:453–8.
- [130] Halken S, Host A, Osterballe O. Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy: a prospective study of 159 "high-risk" infants. *Allergy* 1992;47:545–53.
- [131] Zeiger R. Prevention of food allergy in infancy. *Ann Allergy* 1990;65:430–41.
- [132] Zeiger R, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179–90.
- [133] Zeiger R, Heller S, Mellon M, Forsythe A, O'Connor R, Hamburger R. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:72–89.
- [134] Zeiger R, Heller S, Mellon M, Halsey J, Hamburger R, Sampson H. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:110–27.