

Reçu le :
26 novembre 2007
Accepté le :
16 février 2008
Disponible en ligne
8 avril 2008

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie

Feeding during the first months of life and prevention of allergy

Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie

J.-P. Chouraqui*, C. Dupont¹, A. Bocquet, J.-L. Bresson, A. Briend, D. Darmaun, M.-L. Frelut, J. Ghisolfi, J.-P. Girardet, O. Goulet, G. Putet, D. Rieu, J. Rigo, D. Turck², M. Vidailhet

Gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique, pôle Couple-Enfant, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09, France

Summary

Allergy consists in the different manifestations resulting from immune reactions triggered by food or respiratory allergens. Both its frequency and severity are increasing. The easiest intervention process for allergy prevention is the reduction of the allergenic load which, for a major allergen such as peanuts, has to begin in utero. The primary prevention strategy relies first on the detection of at risk newborns, i.e. with allergic first degree relatives. In this targeted population, as well as for the general population, exclusive breastfeeding is recommended until the age of 6 months. The elimination from the mother's diet of major food allergens potentially transmitted via breast milk may be indicated on an individual basis, except for peanut, which is systematically retrieved. In the absence of breastfeeding, prevention consists in feeding at-risk newborns until the age of 6 months with a hypoallergenic formula, provided that its efficiency has been demonstrated by well-designed clinical trials. Soy based formulae are not recommended for allergy prevention. Complementary feeding should not be started before the age of 6 months. Introduction of egg and fish into the diet can be made after 6 months but the introduction of potent food allergens (kiwi, celery, crustaceans, seafood, nuts, especially tree nuts and peanuts) should be delayed after 1 year. This preventive policy seems partially efficacious on early manifestations of allergy but does not restrain the allergic march, especially in its respiratory manifestations. Probiotics, prebiotics as well as n-3 fatty polyunsaturated acids have not yet demonstrated any definitive protective effect.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

L'allergie correspond à l'ensemble des tableaux cliniques résultant d'un mécanisme physiopathologique d'ordre immunologique, développé vis-à-vis d'allergènes alimentaires ou respiratoires. Sa fréquence et sa sévérité augmentent. La modalité de prévention de l'allergie la plus réalisable est la réduction de la charge allergénique qui, pour l'arachide, doit débiter dès la vie intra-utérine. La prévention primaire de l'allergie alimentaire repose d'abord sur la détection des enfants à risque ayant des antécédents familiaux au 1^{er} degré d'allergie. Pour cette population ciblée comme pour la population générale, l'allaitement maternel exclusif est recommandé jusqu'à l'âge de 6 mois. L'éviction du régime de la mère des trophallergènes majeurs potentiellement transmis par le lait de mère est discutée au cas par cas, sauf pour l'arachide, systématiquement exclue. À défaut d'allaitement maternel ou en cas de biberons de complément, la prévention consiste, chez les enfants à risque, à donner une formule hypoallergénique jusqu'à 6 mois, en choisissant une de celles dont l'efficacité a été démontrée par des études contrôlées. Les formules à base de soja n'ont pas leur place en prévention. La diversification alimentaire ne doit pas débiter avant l'âge de 6 mois. L'introduction de l'œuf et du poisson peut débiter après 6 mois, mais celle des aliments à fort pouvoir allergénique (kiwi, céleri, arachide, fruits à coque, crustacés) doit être retardée après 1 an. Ces précautions ne modifient pas sensiblement la marche allergique ultérieure, en particulier dans ses expressions respiratoires. L'intérêt des probiotiques, prébiotiques et des acides gras polyinsaturés de la série n-3 reste à confirmer.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie, Prévention, Allaitement maternel, Hydrolysats, Diversification, Soja, Flore intestinale, Prébiotiques, Probiotiques, Acides gras polyinsaturés

* Auteur correspondant.
e-mail : JPChouraqui@chu-grenoble.fr

¹ Secrétaire.

² Coordonnateur.

1. Introduction

La prévalence de l'allergie alimentaire (AA) chez l'enfant atteint actuellement 4 à 6 % [1,2]. Les aliments les plus susceptibles d'induire une sensibilisation sont, avec une fréquence variable selon les pays, l'œuf, le lait de vache, l'arachide, le poisson, les crustacés, les fruits à coque (noix, noisette, cajou, pistache, amande, etc.), le blé et le soja. Habituellement, l'allergie au lait de vache, au soja ou à l'œuf disparaît dans l'enfance. L'allergie à l'arachide, considérée comme la plus grave des AA, disparaît dans environ 1/4 des cas avant l'âge adulte. L'allergie au poisson et aux crustacés est habituellement définitive [1].

La prédisposition allergique correspond à la capacité innée à développer des manifestations allergiques à certaines substances. Ces substances sont presque toujours des protéines présentes dans les aliments, les acariens, les pollens, les poils ou plumes d'animaux et aussi certains médicaments. Les manifestations cliniques intéressent essentiellement le tube digestif, la peau et l'arbre respiratoire, qui sont à l'interface entre le milieu intérieur et l'environnement.

L'augmentation de la prévalence, la sévérité et la persistance dans le temps des manifestations allergiques conduisent naturellement à envisager les possibilités de prévention. Celles-ci dérivent des concepts actuellement invoqués dans le développement de l'allergie [1,3–6] :

- les conditions d'implantation de la flore intestinale, l'environnement plus propre, l'excès d'antibiotiques, la qualité microbiologique des aliments ;
- les changements d'habitude alimentaire, avec le rôle délétère d'une diversification alimentaire trop précoce, une consommation excessive des acides gras de type n-6 et une diminution de la consommation d'antioxydants ;
- les changements de mode de vie, caractérisés actuellement par des fratries moins nombreuses, une moindre promiscuité dans l'habitat, l'urbanisation, la diminution du contact avec les animaux de ferme.

La modalité d'intervention la plus accessible est la réduction de la charge allergénique [1,7]. De nombreux travaux montrent que la petite enfance et probablement aussi la vie intra-utérine sont des périodes critiques, au cours desquelles un enfant génétiquement programmé est plus à risque de sensibilisation envers des allergènes de rencontre, comme les allergènes alimentaires. Le rôle d'autres facteurs dans l'accroissement du risque allergique, tels que le contact répété avec de faibles doses d'allergènes « cachés » dans les aliments ou les médicaments, les produits en application topique cutanée et la présence de poussière sur les sols ou les vêtements, reste à démontrer.

D'une manière générale, la stratégie de cette prévention repose sur plusieurs impératifs :

- la détection des nourrissons à risque ;
- l'efficacité des stratégies d'intervention proposées, classées selon leur niveau de preuve [8] (Tableau I) ;
- des modalités d'intervention acceptables ;
- l'adhésion au concept de prévention d'un risque et une bonne observance du programme de prévention défini ;
- l'absence d'effets secondaires ;
- un bon rapport coût-efficacité.

2. Reconnaissance des enfants à risque

Pour dépister les enfants à risque, l'analyse des antécédents familiaux est plus simple et plus efficace que la recherche de marqueurs biologiques, comme l'élévation des IgE au cordon ou la détection précoce d'IgE spécifiques de l'œuf. Ce dépistage par un simple interrogatoire familial constitue la base des recommandations du comité de nutrition de l'Académie américaine de pédiatrie (AAP) [9], du comité sur les formules hypoallergéniques de la Société européenne d'allergologie et d'immunologie clinique pédiatriques (Espaci) et du comité de nutrition de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (Espghan) [10], ainsi

Tableau I

Niveau de preuve et puissance des recommandations en découlant d'après [8].

Type d'études analysées	Niveau de preuve	Puissance des recommandations
Méta-analyse ou études contrôlées randomisées	1a	A
Au moins une étude contrôlée randomisée avec un intervalle de confiance étroit	1b	A
Revue ou études de cohorte	2a	B
Une étude de cohorte ou essai contrôlé de faible puissance	2b	B
Études d'observation, cas témoins ou de corrélation	3	B
Études comparatives de qualité médiocre ou série de cas	4	C
Opinion d'expert, sans revue d'études	5	D

que du Comité australien d'immunologie clinique et d'allergologie (Ascia) [11]. Les comités européen et australasien retiennent, pour définir un enfant à risque, l'existence d'une allergie avérée chez au moins un des parents du 1^{er} degré (père, mère, frère ou sœur). Selon les études de Kjellman et al., l'existence d'une allergie chez un seul parent ou dans la fratrie accroît le risque de développement d'une allergie à l'âge de 7 ans, à respectivement 20 et 32 %, contre 12 % chez les enfants sans antécédents [12]. La prévalence de maladie allergique est d'environ 40 % en cas d'antécédent d'allergie biparentale. Le risque s'élève à 70 % si les parents ont tous 2 la même manifestation allergique. Le comité de nutrition pédiatrique américain recommande, pour définir le risque d'allergie, de retenir la présence d'une allergie chez au moins 2 parents du 1^{er} degré [9]. Le comité de nutrition de la société française de pédiatrie (SFP) considère que la position européenne doit être retenue.

3. Prévention in utero

Il est possible de détecter des protéines alimentaires dans la circulation fœtale et dans le liquide amniotique et des lymphocytes du sang du cordon peuvent proliférer en présence de protéines de lait [13]. Le fœtus peut présenter des IgE spécifiques contre les aliments et une réactivité lymphocytaire T contre les protéines du lait et de l'œuf et les pneumallergènes [14]. Des tests cutanés positifs à l'arachide ou à l'œuf ont été observés dès la naissance avant tout contact direct avec l'aliment. De même, des manifestations très précoces d'allergie aux protéines du lait de vache ont été rapportées, sous forme de colite survenant avant le 3^e jour de vie. Une prévention in utero pourrait donc être envisagée. L'éviction du lait de vache et de l'œuf de l'alimentation de la femme enceinte pendant le 3^e trimestre de grossesse ne modifie ni la prévalence de la dermatite atopique du nourrisson ni sa sensibilisation au lait à l'âge de six mois, s'il s'agit de la seule mesure préventive adoptée [15]. À cette inefficacité s'ajoutent des effets délétères sur la prise de poids maternelle pendant la grossesse [16]. L'AAP [9], l'Espaci-Espghan [10] et l'Ascia [11] recommandent de s'abstenir de tout régime d'éviction pendant la grossesse, à l'exception de l'arachide, aliment d'usage non essentiel dans les pays développés (recommandation de niveau A) [17].

Une étude récente suggère l'intérêt d'un apport suffisant en vitamine D chez la femme enceinte pour réduire l'incidence du *wheezing* récurrent pendant les 3 premières années de vie [18]. La prise d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) n-3 (huiles de poissons) pendant la grossesse

modifie les capacités de réponse immunitaire du nouveau-né dans un sens qui pourrait être un facteur de prévention de l'allergie, au moins chez l'enfant à risque [19].

4. Allaitement maternel

L'efficacité de l'allaitement au sein dans la prévention de l'allergie est controversée. Il existe un biais méthodologique, car la décision d'allaiter n'est par nature jamais randomisée et le choix d'allaiter est plus fréquent dans les familles à risque allergique.

Une première publication de 1930, portant sur une cohorte de 20 000 enfants, montrait à l'âge de 9 mois un risque d'eczéma 7 fois moindre chez les enfants nourris au sein par comparaison à ceux nourris au lait de vache [20]. De nombreuses publications ont suivi, différentes en termes de protocoles d'étude, de critères d'analyse, de populations ciblées, de qualité, d'importance et de durée d'allaitement au sein [21,22], entretenant le débat sur l'effet protecteur ou aggravant de l'allaitement au sein sur la maladie allergique. Nombre de publications concluent à l'efficacité de l'allaitement au sein dans la réduction du développement de la maladie allergique, mais d'autres études ne confirment pas l'effet d'un allaitement prolongé [7,21,22]. Une étude récente conduite au Bélarus a comparé l'incidence de manifestations allergiques et, notamment, de l'asthme jusqu'à l'âge de 6,5 ans chez 13 889 enfants, dont seulement 5 % ayant des antécédents familiaux d'allergie, selon qu'ils avaient bénéficié ou non d'un allaitement prolongé exclusif au-delà de 3 mois. Les enfants allaités exclusivement au moins 3 mois étaient nés dans des maternités appliquant une politique de promotion de l'allaitement maternel, alors que ceux qui n'étaient pas allaités exclusivement au moins 3 mois étaient nés dans des maternités n'ayant pas cette politique [22]. Aucune différence n'a été trouvée entre les 2 groupes. Il faut cependant souligner que, dans les 2 groupes, l'incidence globale de manifestations allergiques était très faible, de l'ordre de 10 % pour le *wheezing*, 1 % pour l'asthme et 1 % pour l'eczéma.

4.1. Lait maternel et dermatite atopique

Des effets opposés ont été rapportés.

4.1.1. Effet protecteur

Dans une cohorte finlandaise d'enfants non à risque d'allergie, le suivi réalisé pendant 17 ans a montré qu'une durée d'allaitement d'au moins 6 mois était associée à une plus faible prévalence d'eczéma et d'AA à l'âge de 1 et 3 ans, et

d'allergie respiratoire à l'adolescence, que l'absence d'allaitement ou une durée d'allaitement inférieure à 6 mois [23]. La seule étude prospective de prévention, avec randomisation de prématurés en 2 groupes, recevant du lait de lactarium ou une formule à base de lait de vache, a montré pour ce dernier un accroissement du risque d'eczéma à 18 mois avec un *odd ratio* (OR) de 3,6 (IC à 95 % : 1,4–9,1) [24].

La méta-analyse de Gdalevich et al. n'a retenu que 18 études prospectives sur 208 répertoriées, correspondant à 4158 enfants suivis pendant 4,5 ans en moyenne [25]. Par comparaison avec une formule à base de lait de vache, un allaitement au sein de 3 mois réduisait le risque de dermatite atopique, avec un OR global de 0,68 (IC 95 % : 0,52–0,88). L'effet le plus net était observé chez les enfants présentant une histoire familiale d'allergie (OR 0,58 ; IC 95 % : 0,4–0,92), aucun effet n'étant observé en l'absence d'atopie familiale (OR 1,43 ; IC 95 % : 0,72–2,86).

Une revue de la littérature retenant 56 publications parues entre 1966 et 2001 a montré qu'un peu plus de la moitié des études concluaient à un rôle protecteur de l'allaitement maternel vis-à-vis de la dermatite atopique et de l'asthme [26]. Cet effet augmenterait avec la durée d'allaitement. Le rôle protecteur paraît d'autant plus net que les enfants ont des antécédents familiaux d'allergie. Les autres études ont conclu à l'absence de rôle protecteur voire, pour 2 d'entre elles, à un effet aggravant. Les effets protecteurs de l'allaitement ont été retrouvés dans plusieurs études prospectives plus récentes [27].

L'allaitement maternel exclusif au moins 3 mois pourrait donc protéger de l'apparition d'une dermatite atopique chez les enfants à risque d'allergie. Un allaitement partiel ne semble pas avoir le même effet protecteur. Aucun effet préventif notable de l'allaitement sur la dermatite atopique n'a été retrouvé pour les enfants non à risque d'allergie.

4.1.2. Augmentation du risque de dermatite atopique

Une étude incluant 475 enfants à haut risque allergique, sélectionnés sur des taux élevés d'IgE au cordon ou sur une histoire d'allergie chez au moins 2 membres de la famille ou un faible poids de naissance, a montré que 51 d'entre eux présentaient un eczéma à l'âge de 1 an avec une association très significative ($p = 0,0001$) entre l'eczéma et la présence d'une sensibilisation à l'œuf [28]. Les enfants allaités 5 mois ou plus étaient plus souvent sensibilisés à l'œuf et présentaient plus souvent de l'eczéma, quels que aient été les critères initiaux d'inclusion. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence à l'âge de 2 ans. L'étude de Bergmann et al. a suivi 1314 enfants, de la naissance à 7 ans [29]. Les facteurs augmentant la prévalence de l'eczéma étaient l'âge

de l'enfant, la durée de l'allaitement, les antécédents d'eczéma, d'une sensibilisation ou d'un asthme chez un parent. Chaque mois d'allaitement augmenterait le risque d'eczéma de 3 % dans les 7 premières années de vie.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude récente Koala incluant 2405 couples mère–enfant issus de la population générale, qui a conclu à l'absence d'effet significatif, bénéfique ou délétère, de l'allaitement maternel sur l'incidence de l'eczéma pendant la 1^{re} année de vie [30].

4.2. Allaitement maternel et asthme

Selon une méta-analyse de 12 études, l'allaitement au sein durant 3 mois réduisait le risque d'asthme entre 2 et 5 ans [31], uniquement dans les familles atopiques (OR : 0,52 ; 95 % CI : 0,35–0,79). D'autres études longitudinales plus récentes ont confirmé les données de cette méta-analyse [32]. En revanche, dans une cohorte de début néonatal, la Tucson Children's Respiratory Study [33], la relation entre l'allaitement au sein et le *wheezing* variait en fonction de l'âge de l'enfant et du statut asthmatique de la mère. L'allaitement au sein protégeait contre le *wheezing* au cours des 2 premières années de vie, mais augmentait le risque d'asthme de 6 à 13 ans chez les enfants atopiques de mère asthmatique. Une étude plus récente a montré que l'allaitement maternel ne réduirait pas le risque allergique général et même qu'il l'aggraverait, puisque dans cette cohorte néozélandaise de plus de 1000 enfants étudiés entre 13 et 21 ans, l'allaitement maternel augmentait en particulier le risque d'allergie au chat, aux graminées et aux acariens [34].

4.3. Constituants du lait maternel pouvant être impliqués

La plupart des antigènes protéiques alimentaires ingérés par la mère peuvent être retrouvés dans son lait [35,36]. L'effet protecteur de la présence dans le colostrum de taux élevés d'anticorps spécifiques de type IgA, dirigés contre des protéines alimentaires, est discuté et pourrait être fonction du taux [15]. Cet effet protecteur a été trouvé par certains pour le lait de femme mature, mais n'a pas été confirmé par d'autres [37]. La présence d'IgA spécifiques d'allergènes alimentaires dans le lait maternel jouerait un rôle physiologique dans l'acquisition de la tolérance orale [37].

Les polyamines et les cytokines du lait maternel et, notamment, les TGF- β interviennent dans les mécanismes de tolérance orale et la production d'IgA [38–40]. Dans un suivi prospectif d'enfants à risque d'allergie et allaités, les concentrations de TGF- β_1 et TGF- β_2 dans le colostrum ingéré étaient

inférieures pour les enfants dont l'eczéma avait débuté pendant l'allaitement exclusif ($n = 11$) à celles pour les enfants dont l'eczéma n'avait débuté qu'après le sevrage ($n = 18$) [38]. Chez les enfants à risque d'allergie, la présence de TGF- β , dans le colostrum stimulerait la production d'IgG et d'IgA et inhiberait celle d'IgE [39]. La concentration de TGF- β_2 dans le lait des mères atopiques est inférieure à celle du lait des mères non atopiques. Dans une étude randomisée, la concentration de TGF- β_2 dans le lait des femmes ayant reçu pendant la grossesse et l'allaitement un probiotique (*Lactobacillus* GG) était significativement supérieure à celle du lait des femmes ayant reçu un placebo [40]. Le risque d'eczéma à 2 ans était de 15 % chez les enfants dont les mères avaient reçu le probiotique contre 47 % avec le placebo. Ce probiotique agirait, en partie, par une production accrue de TGF- β_2 dans le lait de femme.

Le lait de femme est riche en AGPI-LC. Le type d'AGPI-LC présents dans le lait maternel pourrait influencer l'effet protecteur vis-à-vis de l'apparition de manifestations allergiques [40,41]. Dans une étude récente, 13 enfants présentant une dermatite atopique consommaient un lait maternel plus riche en acides gras saturés et plus pauvre en acides gras n-3 que les 21 enfants indemnes de dermatite [42]. Pourtant, pour Das, un rapport élevé en AGPI-LC oméga 6/oméga 3 stimulerait la réponse Th₁, tandis qu'un rapport faible favoriserait plutôt une réponse Th₂, le lait maternel étant généralement riche en oméga 6 [41]. La composition en AGPI-LC varie en fonction du statut allergique des mères. La teneur en AGPI-LC oméga 6 serait plus faible dans le lait des mères allergiques.

Le lait de femme est un aliment complexe. Sa composition varie d'une femme à l'autre mais également en fonction de la durée de l'allaitement. Ces variations expliquent probablement, au moins partiellement, les résultats parfois contradictoires. 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 AGPI-LC du lait de femme et de ses modifications selon la durée de l'allaitement.

4.4. Rôle du régime maternel au cours de l'allaitement au sein

Le lait de femme peut contenir des concentrations d'allergènes se mesurant en ng/L pour les protéines du lait de vache, l'ovalbumine, la gliadine et l'arachide, quel que soit le statut allergique de la mère et dans un délai de 1 à 6 h après l'ingestion [35,36]. Six pour cent des enfants à risque, nourris exclusivement au sein, sont capables de développer une sensibilisation à IgE [43]. Dans la population générale, l'AA

s'exprime chez 0,04 à 0,5 % des enfants nourris exclusivement au sein [44] : à type d'eczéma [28,29], de coliques [45], de colite ou proctocolite [46], et de rares cas d'anaphylaxie [47].

Plusieurs études ont analysé l'effet du régime maternel au cours de l'allaitement au sein dans la prévention de la maladie allergique chez des enfants à risque. La méta-analyse de ces études a conclu à un effet préventif du régime maternel (exclusion de l'œuf, du lait de vache et du poisson, du soja et de l'arachide) sur l'eczéma [48]. Deux autres études ne sont toutefois pas en accord avec ces résultats. Dans une étude allemande non randomisée, les nouveau-nés à risque n'ont pas montré de diminution de fréquence d'eczéma et de sensibilisation à l'œuf et au lait malgré un régime d'élimination de ces 2 aliments chez la mère au cours du 3^e trimestre de grossesse et de l'allaitement [15]. Une autre étude, cas témoins, menée au Royaume-Uni, a montré que les enfants à risque dont les mères avaient évité les allergènes alimentaires développaient plus d'eczéma et de sensibilisation de 6 à 18 mois [49].

L'AAP utilise les résultats des méta-analyses pour recommander l'élimination chez la mère de l'arachide et des noix et pour envisager celle des œufs, du lait, du poisson et d'autres allergènes au cours de l'allaitement des enfants à risque [9]. Les comités européens de nutrition et d'allergologie pédiatrique [10], se basant sur les biais méthodologiques des 2 études positives et le manque de résultats des 2 autres, ne recommandent pas de régime au cours de l'allaitement. Il est donc raisonnable de n'envisager une éviction alimentaire qu'après analyse précise des circonstances familiales individuelles. Une mère qui suivrait un régime excluant le lait et ses dérivés devrait, bien entendu, recevoir un supplément calcique de 1000 mg/24 h et, éventuellement, une supplémentation vitaminique D [50].

La question de l'éviction de l'arachide se pose de façon spécifique. La sensibilisation à cet aliment croît actuellement [51], et il est possible que sa consommation au cours de la grossesse et de l'allaitement diminue l'âge de début de cette allergie chez l'enfant. Pour ces raisons, l'éviction de l'arachide chez toutes les mères d'enfant à risque est recommandée, tant au cours de la grossesse qu'au cours de l'allaitement [7,52]. Cette recommandation pour un aliment nutritionnellement non indispensable semble raisonnable.

Malgré certaines interrogations, l'allaitement maternel fait l'objet d'une recommandation consensuelle dans la prévention de l'AA de la part des comités nord-américain et européens [10,53] (niveau B). Cette recommandation concerne les enfants ayant ou non un risque d'allergie et rejoint en cela la recommandation générale de l'OMS d'un allaitement

maternel exclusif idéalement jusqu'à 6 mois, chez l'enfant né à terme, supplémenté en vitamines D et K [54].

5. Hydrolysats de protéines

5.1. Classification

Les produits diététiques à allergénicité réduite sont obtenus à partir de diverses sources de protéines, comme les caséines bovines, les protéines solubles bovines, le collagène porcin, le soja ou un mélange de ces derniers, soumis à un processus d'hydrolyse, complété par un traitement par la chaleur et pour certains une ultrafiltration. Plus l'hydrolyse et l'ultrafiltration sont poussées, plus l'allergénicité serait faible [55]. Cependant, la classification de ces produits en fonction du degré d'hydrolyse ne fait pas encore l'unanimité. D'autres formules ont des acides aminés pour seuls constituants azotés et sont les seules tolérées chez les rares enfants allergiques, à la fois, aux protéines du lait de vache, aux hydrolysats et aux formules à base de soja [56]. Pour les hydrolysats, les termes « extensif » ou « poussé » s'opposent au terme « partiel » [57]. Certaines définitions s'appuient sur la tolérance clinique supposée de ces formules, le terme « anallergénique » étant attribué aux hydrolysats extensifs et celui de « hypoallergénique » ou « HA » étant attribué aux hydrolysats partiels. Ces produits peuvent être caractérisés par des techniques biochimiques, comme la répartition des poids moléculaires ou le rapport « azote alpha aminé/azote total ». La réduction de l'allergénicité des produits diététiques peut être mesurée *in vitro* par diverses méthodes immunologiques, comme les tests de liaison des IgE (Radio Allergo Sorbent Test [Rast][®]), le test d'inhibition de Rast, des méthodes immunoélectrophorétiques et des méthodes enzymatiques de type Elisa. *In vivo*, les formules peuvent être testées par des tests cutanés ou prick-tests, des *patch-tests* et par des tests de provocation alimentaire [1,10]. La caractérisation *in vitro* de la taille des peptides et la détermination de leur allergénicité peuvent être utiles pour le contrôle de qualité des produits, la cohérence entre les lots et l'étiquetage. Mais, sur la base des connaissances actuelles, ces données ne permettent pas de prédire l'immunogénicité ou l'allergénicité de ces produits chez l'enfant qui va les recevoir. Il est considéré que l'on obtient une hypoallergénicité significative si l'on réduit les équivalents antigéniques des protéines solubles et des caséines d'environ 10^5 à 10^6 [58]. La législation européenne (Directive 96/4/CE) considère, dans l'étiquetage des formules infantiles, que celles-ci ont une allergénicité réduite si elles ont un contenu en protéines immunoréactives inférieur à 1 % des protéines, mais rien ne

prouve qu'un tel seuil permette d'assurer, chez tous les enfants allergiques, l'absence de manifestations cliniques [59]. Actuellement, la potentialité d'un produit à prévenir l'allergie ne peut être déterminée, selon l'Espghan et l'Espaci, que par des études cliniques randomisées ayant une méthodologie correcte [10].

L'utilisation des hydrolysats extensifs de protéines du lait de vache dans la prévention de l'allergie se fonde sur leur qualité nutritionnelle, combinée à une réactivité immunologique indiquant des taux de bêtalactoglobuline équivalents à ceux retrouvés dans le lait de femme [60]. Les études randomisées et contrôlées évaluant l'efficacité de formules extensivement ou partiellement hydrolysées dans la prévention allergique primaire ont toujours inclus des enfants à haut risque allergique et ont évalué ces hydrolysats soit comme seule intervention, en normalisant les autres recommandations hypoallergéniques [61–63], soit comme partie d'un régime d'intervention combiné [64]. Les formules à base d'acides aminés n'ont jamais été utilisées dans la prévention primaire de l'allergie.

Une méta-analyse récente a revu l'ensemble des études publiées entre 1966 et 2006 [65].

5.2. Hydrolysats extensifs

L'analyse des 4 études comparant l'utilisation d'un hydrolysats extensif à celle d'un lait standard ne met en évidence aucune différence significative pour ce qui concerne la survenue de manifestations allergiques, d'asthme, d'eczéma, de rhinite allergique ou d'AA [65]. La méta-analyse de 4 autres études retenues, comparant l'utilisation prolongée d'un hydrolysats extensif à celle d'un hydrolysats partiel, a conclu également à l'absence de différence, sauf pour la survenue d'AA (2 études, RR = 0,49, IC 95 % = 0,19–0,99), au profit des hydrolysats extensifs [65].

5.3. Hydrolysats partiels ou laits HA

Les hydrolysats partiels de protéines du lait de vache ont des taux de protéines immunoréactives multipliés par 2 ou 3 logs par rapport aux hydrolysats extensifs et induisent des réactions allergiques chez environ 50 % des enfants allergiques aux protéines du lait de vache [7]. De ce fait, ils ne doivent en aucun cas être utilisés dans le cadre du traitement d'une allergie aux protéines du lait de vache. L'efficacité de certains laits HA a été reconnue dans la prévention de la survenue de manifestations allergiques chez des enfants considérés comme à risque allergique. Une méta-analyse ne retenant que les 15 études prospectives contrôlées parmi les 24 études

de prévention menées de 1985 à 1997 avec le même type de lait hypoallergénique (Nidal HA[®], Nan HA[®], Beba HA[®], Nestlé) a démontré que, sous réserve d'être utilisé exclusivement pendant au moins les 3 premiers mois et idéalement pendant les 6 premiers mois de vie, le lait HA testé entraîne une diminution de la fréquence des manifestations atopiques à des niveaux comparables à ceux obtenus avec l'allaitement au sein seul [66]. L'analyse globale enrôlant 576 nourrissons contre 479 témoins a montré qu'à 6 mois et 1 an le risque de manifestations atopiques était réduit de 75 % sous lait hypoallergénique par rapport à une formule standard et qu'à 60 mois cette réduction restait de 65 %.

Plus récemment, une étude multicentrique contrôlée, randomisée sur 2252 enfants ayant des antécédents atopiques familiaux, (German Infant Nutritional Intervention Study [GINI]) a comparé l'effet préventif de différentes formules [67]. L'utilisation d'un lait hypoallergénique (Nidal HA[®]) diminuait de plus de 40 % l'incidence de dermatite atopique à l'âge de 1 an par comparaison à une formule conventionnelle. Cette réduction était surtout vraie lorsqu'il n'y avait pas d'antécédent de dermatite atopique dans la famille. Dans la même étude, la supériorité préventive d'un hydrolysate poussé de protéines (Nutramigen[®]) était observée puisque l'ensemble des manifestations allergiques diminuait quels que soient les antécédents dans la famille ; une autre formule (Peptijunior[®]) n'ayant aucun effet préventif.

Une 1^{re} méta-analyse Cochrane, réalisée en 2003, a été reprise en 2006 du fait du doute concernant les résultats de certaines études [68]. Cette analyse récente a retenu 9 études réalisées entre 1966 et 2006 utilisant un lait HA : produit Nestlé ($n = 7$), Mead-Johnson ($n = 1$), Vivena, non commercialisé en France, ($n = 1$) [65]. Globalement, il n'y avait pas de différence en termes de fréquence des manifestations allergiques ou d'allergie aux protéines du lait de vache lorsque la durée d'utilisation exclusive du lait HA avait été très brève (pendant le séjour à la maternité). En revanche, l'utilisation prolongée (au minimum 3 mois, de préférence 6 mois) des laits HA étudiés chez des enfants à risque atopique réduisait significativement l'incidence de l'allergie (toutes allergies confondues) chez le nourrisson (7/9 études prenant en compte cet item, 1482 nourrissons, RR = 0,79, IC 95 % = 0,65–0,97), mais pas après l'âge de 1 an (2/9 études). Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne la survenue d'eczéma, d'asthme ou de rhinite. Une seule des études retenues dans cette méta-analyse a envisagé la prévention de l'allergie aux protéines du lait de vache. Elle montrait une réduction de 64 % du risque chez le nourrisson de moins de 1 an [61]. Les auteurs de la méta-analyse Cochrane (2006) soulignent la grande hétérogénéité des

études concernées. Ils concluent à l'absence d'arguments justifiant l'utilisation de lait hypoallergénique chez le nourrisson n'ayant pas de risque familial atopique.

Depuis lors, les résultats à 1 an de l'étude GINI [67] ont été confirmés à 3 ans avec une diminution, chez les enfants à risque, de l'incidence de la dermatite atopique avec le Nutramigen[®] (OR = 0,53, IC 95 % = 0,32–0,88) et le Nidal HA[®] (OR = 0,60, IC 95 % = 0,37–0,97) [69]. En revanche, aucune différence n'est observée avec le Peptijunior[®]. Aucune des formules testées n'entraîne de réduction du risque d'asthme.

En résumé, chez les enfants à risque atopique ne pouvant pas être allaités, un certain nombre d'arguments plaident en faveur de l'utilisation prolongée (au moins 4 mois) d'un lait HA ou d'un hydrolysate extensif de protéines à condition qu'ils aient fait la preuve de leur efficacité par des études contrôlées (niveau A pour certains). Cependant, le coût nettement supérieur des hydrolysates extensifs et leur goût amer plaident contre leur utilisation en 1^{re} intention pour la prévention de l'allergie. Le comité regrette que beaucoup de produits commercialisés en France alléguant une hypoallergénicité n'aient fait l'objet d'aucune étude et que ces produits puissent être autorisés sur le marché français avec cette allégation.

6. Place des préparations à base de protéines de soja

Les conditions et les limites d'utilisation de ces préparations ont été revues par le Comité de nutrition de la SFP [70]. Les protéines de soja sont moins susceptibles d'induire des allergies que les protéines du lait de vache ; les études par tests de provocation en double insu contre placebo indiquent une faible prévalence de l'allergie au soja chez les enfants allergiques alimentaires [71] et chez les enfants à risque allergique, nourris avec une formule de soja à partir de la naissance ou tôt dans la vie [72]. Aucune étude prospective randomisée n'a montré d'effet préventif du soja sur l'AA ou la dermatite atopique [73], de sorte que l'utilisation de ces formules ne peut être recommandée comme une méthode de prévention primaire (niveau de recommandation : A) [70,73].

7. Âge de la diversification alimentaire

La diversification alimentaire devrait désormais, en accord avec les recommandations de l'OMS, se faire après l'âge de 6 mois révolus [74]. Le suivi d'une large cohorte d'enfants

issus de la population générale a montré que l'introduction précoce, avant l'âge de 4 mois, d'aliments autres que le lait maternel, augmentait de façon significative le risque d'eczéma à 2 et à 10 ans. Le risque à 10 ans était multiplié par 2,9 chez les enfants qui avaient ingéré au moins 4 aliments différents avant l'âge de 4 mois [75]. Lorsque ce type d'essai est réalisé dans une population à risque d'allergie, le risque lié à la diversification précoce croît considérablement : l'eczéma apparaît chez 35 % des enfants après une diversification à l'âge de 3 mois, contre 14 % des enfants nourris exclusivement au sein jusqu'à 6 mois [76]. De même, la diversification avant l'âge de 6 mois des enfants à risque, nourris avec un hydrolysate extensif, augmente la prévalence des manifestations allergiques [77]. Chez des enfants à risque d'allergie, allaités de façon exclusive, l'association de l'éviction chez la mère, pendant l'allaitement, du lait de vache, de l'œuf, du poisson, des noix et de l'introduction tardive de ces aliments (après 12 mois) ainsi que du soja, du blé et de l'orange, diminuait significativement le risque de manifestations allergiques la 1^{re} année (13 % contre 40 %, $n = 120$, OR = 1/6,34).

Ces effets préventifs d'une diversification après 4 mois ont été récemment discutés. Chez des enfants exclusivement allaités, l'âge de la diversification, sous réserve qu'elle survint après 4 mois, ne semblait pas avoir d'effet sur l'apparition de la dermatite atopique. Une revue des études publiées entre 1966 et 2005 incluant des enfants à risque ou sans risque particulier trouvait une association forte entre une diversification avant 4 mois et la survenue d'eczéma dans 5 études sur 9 (dont 1 réalisée jusqu'à l'âge de 10 ans) et aucune association dans les 4 autres [78]. Il n'y avait aucune association avec la survenue d'asthme, de rhinite ou d'AA. Une étude récente a confirmé, chez des enfants issus de la population générale, qu'une diversification après l'âge de 4 mois diminuait le risque de dermatite atopique, sans gain supplémentaire lorsqu'elle avait lieu après 6 mois [79,80]. Les mêmes auteurs ont aussi souligné le rôle délétère sur la survenue d'un asthme d'une introduction tardive de l'œuf (après 8 mois) [80]. Cependant, il s'agit d'enquêtes d'observation menées dans une population non ciblée et les auteurs eux-mêmes insistent sur le fait que l'on ne pouvait éliminer l'éventualité qu'une manifestation allergique précoce ait amené la famille à reculer spontanément l'âge d'introduction des aliments [80]. Néanmoins, la même équipe concluait récemment à l'absence de relation entre l'introduction d'aliments après 4 mois et la survenue d'eczéma et à l'absence de preuves justifiant de retarder l'introduction d'aliments au delà de 6 mois [81].

La diversification alimentaire à 6 mois fait partie des recommandations habituelles. Une revue générale effectuée par le Collège américain d'allergologie a abouti à recommander, pour les enfants à risque, une diversification après 6 mois et une introduction plus tardive de certains aliments : les protéines du lait de vache à 12 mois, l'œuf à 24 mois et l'arachide, les noix et le poisson à 3 ans [82]. En France, le guide du Programme national nutrition-santé (PNNS) conseille de retarder après l'âge de 6 mois, chez les enfants à risque, l'introduction des aliments autres que le lait maternel ou un lait hydrolysé et, pour certains aliments (œuf, kiwi, céleri, poissons et crustacés), après 1 an, voire 3 ans pour les fruits à coque ou les produits contenant de l'arachide [52]. En résumé, il semble que, chez l'enfant à risque allergique, après la consommation exclusive de lait maternel ou d'un lait HA jusqu'à 6 mois, il existe une « fenêtre d'introduction » des autres aliments entre 6 mois et 1 an. Pour les aliments à fort pouvoir antigénique sans intérêt nutritionnel particulier (kiwi, céleri, arachide, fruits à coque, crustacés), l'introduction doit, par précaution, dans l'état actuel des connaissances, être retardée au-delà de 1 an. En revanche, pour l'œuf, et le poisson, aliments de consommation courante et de grande qualité nutritionnelle, il n'est pas, à ce jour, démontré que retarder leur introduction après 1 an ait un effet bénéfique chez l'enfant, quel que soit le risque allergique.

8. Efficacité des régimes d'éviction sur l'allergie tardive

D'une manière générale, les régimes d'éviction alimentaire ne se révèlent efficaces que sur la réduction des symptômes cutanés ou digestifs. Ils ne modifient pas la « marche allergique » vers les manifestations respiratoires d'un sujet prédisposé, même si les meilleurs facteurs prédictifs de ces dernières sont une sensibilisation précoce aux aliments et l'eczéma atopique [83].

9. Rôle de l'environnement microbien et de la flore intestinale : intérêt des probiotiques et des prébiotiques ?

L'« hypothèse hygiéniste » met en exergue l'influence des facteurs microbiens et, notamment, de la flore intestinale sur le développement ultérieur d'allergies. Plusieurs études épidémiologiques semblent montrer que la survenue d'infections chez les jeunes enfants, une fratrie nombreuse et la fréquentation de crèches sont susceptibles de diminuer le risque d'allergie [84]. L'antibiothérapie dans la 1^{re} enfance et,

d'une façon plus générale, l'amélioration des conditions globales d'hygiène pourraient favoriser la survenue de l'allergie en modifiant la flore intestinale [3]. Des études menées chez la souris confirment que l'exposition précoce à certaines souches d'*Acinetobacter* et de *Lactobacillus lactis*, présentes dans les étables, favoriserait l'orientation de l'équilibre immunologique vers Th₁ [85]. La comparaison de la prévalence des allergies en Estonie et en Suède suggère que la dominance de bactéries acidolactiques dans la flore intestinale des jeunes enfants protège contre le développement de l'allergie [86]. Les enfants devenus atopiques à 1 an avaient à 3 semaines et à 3 mois de vie une flore intestinale comportant une proportion de clostridies plus élevée et de bifidobactéries plus basse que les enfants non atopiques aux mêmes âges [87].

Il est donc licite de s'interroger sur l'intérêt de l'administration de probiotiques pour diminuer le risque allergique. Dans une étude contrôlée, randomisée en double insu, des auteurs finlandais ont donné à des mères, dont 1 des proches de 1^{er} degré ou le partenaire était allergique, un supplément contenant 10¹⁰ colonies formant unités (cfu) de *Lactobacillus GG* pendant 2 à 4 semaines avant l'accouchement [5]. Ils ont poursuivi la supplémentation chez la mère allaitante ou chez le nouveau-né, pendant 6 mois, à la même dose. La fréquence de l'eczéma atopique au cours des 2 premières années a été diminuée de 1/2 dans le groupe ayant reçu le probiotique. Cette administration de *Lactobacillus GG* aux mères augmentait la teneur de leur lait en TGF-β₂ [40]. Ces résultats prometteurs ont été critiqués par Matricardi, du fait de l'absence de comparaison du profil de la flore fécale entre les 2 groupes [88]. Simon Murch, dans son commentaire, insistait sur les hypothèses physiopathogéniques, notamment sur le fait que les taux d'IgE et les résultats des prick tests étaient identiques dans les 2 groupes et, par voie de conséquence, sur le rôle vraisemblable des probiotiques utilisés dans la réponse inflammatoire, notamment via la réponse Th₃ et la sécrétion de TGF-β [89]. Taylor et al. ont comparé l'évolution au cours de la 1^{re} année de vie de 178 nourrissons à haut risque d'atopie selon qu'ils recevaient ou non, quotidiennement, dès la naissance et jusqu'à 6 mois en complément de leur alimentation lactée (lait maternel ou préparation pour nourrissons), du *Lactobacillus acidophilus* (3 × 10⁹ cfu) [90]. Aucune différence n'était observée dans l'incidence d'eczéma. En revanche, il y avait davantage de sujets sensibilisés à un allergène ($p = 0,030$) et, particulièrement, au lait de vache ($p = 0,012$) dans le groupe supplémenté. Kukkonen et al. ont effectué une étude en 2 groupes parallèles chez 925 nourrissons à risque. Le groupe traité correspondait à des nourrissons dont les mères avaient reçu 2 à 4 semaines avant l'accouchement un mélange de 4 pro-

biotiques et, eux-mêmes, dès la naissance et pendant 6 mois, le même mélange additionné de galacto-oligosaccharides (GOS) administré une fois par jour, tandis que les 464 autres nourrissons avaient reçu un placebo [91]. À 2 ans, il n'y avait pas de différence dans l'incidence cumulative de manifestations allergiques. En revanche, l'incidence de l'eczéma était significativement diminuée dans le groupe traité (OR : 0,74 ; IC 95 % = 0,55–0,98 ; $p = 0,035$), plus particulièrement, dans sa forme allergique (OR, 0,66 ; IC 95 % = 0,46–0,95 ; $p = 0,025$). En résumé, les résultats dépendent fortement du type de probiotique et de la dose utilisée, et les études sont encore trop peu nombreuses pour conclure.

Enfin, dans l'étude de Moro et al., l'adjonction de prébiotiques (GOS/fructo-oligosaccharides) à un lait HA semblait diminuer l'incidence cumulative d'eczéma à 6 mois par rapport au groupe témoin recevant le même lait HA non supplémenté (10,6 % contre 22,5 %, $p = 0,033$) [92]. Toutefois, l'efficacité hypoallergénique de cette préparation n'a, à notre connaissance, pas été évaluée et l'incidence d'eczéma dans le groupe témoin recevant cette préparation paraît élevée.

10. Intérêt des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC)

Un rapport n-6/n-3 élevé, tel que celui des formules infantiles actuelles, pourrait favoriser, chez des sujets à risque, la prédominance de réponse Th₂ [93] et un apport élevé en AGPI-LC n-3 pourrait réduire la production de prostaglandine PGE₂. La méta-analyse Cochrane de 2002 avait conclu à l'absence de preuves suffisantes en faveur d'un effet thérapeutique de l'administration pendant plus de 4 semaines d'AGPI-LC n-3 sur la sévérité d'un asthme établi [94]. L'administration à titre préventif, à partir de l'âge de 6 mois, d'huiles riches en acide docosahéxaénoïque diminuait la fréquence des manifestations allergiques et de l'asthme à 18 mois et 4 ans [95]. Cependant, la poursuite de 1 de ces études, contrôlée et randomisée [95], montrait l'absence de relation entre les taux plasmatiques d'omega-3 et d'omega-6 et la survenue d'asthme, d'eczéma ou d'atopie à l'âge de 5 ans [96]. Cette voie de recherche intéressante incite à la réalisation d'autres études randomisées dès la naissance pour vérifier l'hypothèse de l'intérêt d'un apport plus élevé en n-3.

11. Recommandations pratiques

L'ensemble des données présentées ci-dessus conduit le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie aux propositions suivantes :

- identification des familles à risque allergique par un interrogatoire des parents ;
- pour les enfants à risque :
 - au cours de la grossesse, il n'y aucune justification à un régime d'exclusion, à l'exception de l'arachide,
 - l'allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois est recommandé :
 - au cours de l'allaitement, l'éviction systématique de l'arachide est recommandée. Les autres évictions alimentaires doivent être discutées au cas par cas en fonction de l'histoire familiale,
 - s'il est nécessaire de compléter l'allaitement maternel, une formule HA d'efficacité démontrée doit être utilisée,
 - à défaut d'allaitement maternel, il est recommandé d'utiliser une formule HA dont l'efficacité a été prouvée par des études contrôlées. Cette formule HA doit être utilisée de manière exclusive jusqu'à l'âge de 6 mois,
 - l'utilisation de formules extensivement hydrolysées n'est pas justifiée. Leur prescription peut cependant être discutée dans certains cas particuliers,
 - il n'est pas recommandé d'utiliser une préparation à base de protéines de soja pour prévenir la survenue d'allergies,
 - la diversification alimentaire ne doit pas être débutée avant l'âge de 6 mois. Pour les aliments à fort pouvoir allergénique (kiwi, céleri, arachide, fruits à coque, crustacés), l'introduction doit être retardée au-delà de 1 an. En revanche, l'introduction de l'œuf et du poisson peut être envisagée au cours du 2nd semestre,
 - en l'état actuel des connaissances, l'administration de probiotiques, de prébiotiques ou d'acides gras n-3 ne peut faire l'objet de recommandations pour prévenir l'allergie ;
- pour les enfants dont le risque n'est pas connu à la naissance et en l'absence d'allaitement exclusif, l'administration d'un lait HA d'efficacité prouvée est justifiée jusqu'à connaissance des antécédents familiaux ;
- pour les enfants non à risque et non allaités de façon exclusive, il n'est pas justifié, dans l'état actuel des connaissances, de conseiller l'utilisation d'un lait HA.

Références¹

1. Leung DYM, Sampson HA, Gefa RS, et al. Pediatric allergy, principles and practice. Mosby Inc; 2003, 688 p.
2. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167-72.
3. Alm JS, Swartz J, Lilja G, et al. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-8.
4. Dunder T, Kuikka L, Turtinen J, et al. Diet, serum fatty acids and atopic diseases in childhood. *Allergy* 2001;56:425-8.
5. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
6. Hopkin JM. The rise of atopy and links to infection. *Allergy* 2002;57(Suppl 72):5-9.
7. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111:1662-71.
8. Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. International Child Health Review Collaboration. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-9.
10. Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) committee on hypoallergenic formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80-4.
11. Prescott SL, Tang MLK. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *Med J Aust* 2005;182:464-7.
12. Kjellman NI. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:465-71.
13. Szépfalusi Z, Pichler J, Elsässer S, et al. Transplacental priming of the human immune system with environmental allergens can occur early in gestation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:530-6.
14. Warner JA, Miles EA, Jones AC, et al. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy* 1994;24:423-30.
15. Herrmann ME, Dannemann A, Grütters 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.
16. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD000133.
17. Frank L, Marian A, Visser M, et al. Exposure to peanuts in utero and in infancy and the development of sensitization to peanut allergens in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:27-32.
18. Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 years of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.
19. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, et al. Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:94-102.
20. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr* 1930;9:223-5.
21. Kramer MS. Does breastfeeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988;112:181-90.

¹Une bibliographie plus complète peut être obtenue en contactant l'auteur correspondant.

22. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. Effects of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007;335:815 [Epub 2007 September 11].
23. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995;346:1065-9.
24. Lucas A, Brooke OG, Morley R, et al. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ* 1990;300:837-40.
25. Gdalevich M, Mimouni D, David M, et al. 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.
26. van Odijk J, Kull I, Borres MP, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;58:833-43.
27. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life - results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr* 2004;144:602-7.
28. 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.
29. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002;32:205-9.
30. Snijders BE, Thijs C, Kummeling I, et al. Breastfeeding and infant eczema in the first year of life in the KOALA birth cohort study: a risk period-specific analysis. *Pediatrics* 2007;119:e137-41.
31. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261-6.
32. Kull I, Almqvist C, Lilja G, et al. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:755-60.
33. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-7.
34. 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.
35. Jakobsson I. Food antigens in human milk. *Eur J Clin Nutr* 1991;45(Suppl 1):29-33.
36. Vadas P, Wai Y, Burks W, et al. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001;285:1746-8.
37. Järvinen KM, Laine ST, Järvenpää AL, et al. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res* 2000;48:457-62.
38. Kalliomäki M, Ouwehand A, Arvilommi H, et al. 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.
39. Saarinen KM, Vaarala O, Klemetti P, et al. Transforming growth factor-beta 1 in mothers' colostrum and immune responses to cows' milk proteins in infants with cows' milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1093-8.
40. Rautava S, Kalliomäki 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.
41. Das UN. Breast-feeding, atopy, and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1002.
42. Hoppu U, Rinne M, Lampi AM, et al. Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:335-8.
43. Hattevig G, Kjellman B, Johansson SG, et al. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. *Clin Allergy* 1984;14:551-9.
44. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, et al. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol* 2000;478:121-30.
45. Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics* 1983;71:268-71.
46. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:558-60.
47. Lifschitz CH, Hawkins HK, Guerra C, et al. Anaphylactic shock due to cow's milk protein hypersensitivity in a breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:141-4.
48. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000132.
49. Dean T, Pollard C, Bevin S, et al. Influence of maternal dietary restriction during lactation on infants T-cell responses and IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:240.
50. Bresson JL, Rey J. Femmes enceintes et allaitantes. In: Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3^e ed., AFSSA, CNERNA-CNRS, Tec & Doc; 2001: p. 293-305.
51. Hourihane JO. Peanut allergy: current status and future challenges. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1240-6.
52. AFSSA. Guides alimentaires du programme national nutrition santé : La santé vient en mangeant et en bougeant. Livret d'accompagnement du guide nutrition des enfants et ados pour tous les parents, destiné aux professionnels de santé. 2004. <http://www.gouv.sante.fr>, thème « nutrition ».
53. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 1997; 100: 1035-9.
54. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breast-feeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD003517.
55. Oldaeus G, Bradley CK, Björkstén B, et al. Allergenicity screening of "hypoallergenic" milk-based formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:133-5.
56. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics* 1992;90:463-5.
57. Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Utilisation des formules à charge antigénique réduite. *Arch Pediatr* 2000; 7: 302-6.
58. Oldaeus G, Björkstén B, Einarsson R, et al. Antigenicity and allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infant feeding. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:156-64.
59. Directive 96/4/CE de la Commission du 16 février 1996 modifiant la directive 91/321/CEE concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite. *J Off Commun Eur* 1996; 39: 12-6.
60. Host A, Husby S, Hansen LG, et al. Bovine beta-lactoglobulin in human milk from atopic and non-atopic mothers. Relationship to maternal intake of homogenized and unhomogenized milk. *Clin Exp Allergy* 1990;20:383-7.
61. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, et al. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy* 1992;68:419-24.

62. Oldaeus G, Anjou K, Björkstén B, et al. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997;77:4-10.
63. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:149-61.
64. Hide DW, Matthews S, Tariq S, et al. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996;51:89-93.
65. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003664.
66. Baumgartner M, Brown CA, Exl BM, et al. Controlled trials investigating the use of one partially hydrolyzed whey formula for dietary prevention of atopic manifestations until 60 months of age: an overview using meta-analytical techniques. *Nutr Res* 1998;18:1425-42.
67. von Berg A, Koletzko S, Grühl A, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-40.
68. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003664.
69. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pitroff B, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:718-25.
70. Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines de soja : données actuelles. *Arch Pediatr* 2001; 8: 1226-33.
71. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219-24.
72. Bruno G, Milita O, Ferrara M, et al. Prevention of atopic diseases in high risk babies (long-term follow-up). *Allergy Proc* 1993;14:181-7.
73. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003741.
74. Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie et Groupe « nutrition » de l'Association française de pédiatrie ambulatoire. Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Alimentation du nourrisson et de l'enfant en bas âge. Réalisation pratique. *Arch Pediatr* 2003; 10: 76-81.
75. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86:541-6.
76. Kajosaari M. Atopy prophylaxis in high-risk infants. Prospective 5-year follow-up study of children with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. *Adv Exp Med Biol* 1991;310:453-8.
77. Halken S, Host A, Hansen LG, et al. 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.
78. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, et al. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:502-7.
79. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics* 2006;117:401-11.
80. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004;89:303-8.
81. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007;151:352-8.
82. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S, et al. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:10-20.
83. Sprickelman AB, Heymans HS, Van Aalderen WM. Development of allergic disorders in children with cow's milk protein allergy or intolerance in infancy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1358-63.
84. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, et al. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997;27:240-5.
85. Debarry J, Garn H, Hanuszkiewicz A, et al. *Acinetobacter lwoffii* and *Lactococcus lactis* strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1514-21.
86. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, et al. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
87. Kalliomäki M, Kirjavainen PV, Eerola E, et al. Distinct pattern of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
88. Matricardi PM. Probiotics against allergy: data, doubts, and perspectives. *Allergy* 2002;57:185-7.
89. Murch SH. Toll of allergy reduced by probiotics. *Lancet* 2001;357:1057-9.
90. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:184-91.
91. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192-8.
92. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006;91:814-9.
93. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
94. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD001283.
95. Miharshahi S, Peat JK, Marks GB, et al. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:162-8.
96. Almqvist C, Garden F, Xuan W, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1438-44.