

COMMUNICATION

Lors de la séance délocalisée de l'Académie nationale de médecine, à Nancy

Genèse de l'allergie alimentaire du nourrisson : possibilité d'une prophylaxie partielle

MOTS-CLÉS : HYPERSENSIBILITE ALIMENTAIRE. LYMPHOCYTES AUXILIAIRES TH2. GÉNÉTIQUE. ENVIRONNEMENT. FACTEURS DE RISQUE

Genesis of food allergy in infancy

KEY-WORDS (Index medicus) : FOOD HYPERSENSITIVITY. TH2 CELLS. GENETICS. ENVIRONMENT. RISK FACTORS

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Denise-Anne MONERET-VAUTRIN *

RÉSUMÉ

La genèse de l'allergie alimentaire prend origine dans la polarisation Th2 du fœtus. Chez le nourrisson atopique la balance vers une prédominance Th1 dans les premiers mois est défaillante. Les facteurs critiques orientant vers l'allergie alimentaire sont multiples. L'influence de la génétique connue par les études d'agrégation familiale indique le rôle de gènes candidats, de leurs polymorphismes et de leurs interactions avec l'environnement, concourant à la programmation fœtale. Les modifications épigénétiques, héritables, adaptent rapidement l'organisme aux modifications environnementales et expliquent l'augmentation récente des allergies alimentaires et autres maladies atopiques. L'environnement atmosphérique comme la nutrition de la femme enceinte comportent des facteurs de risque. Chez le nourrisson, les conditions de naissance, des particularités du microbiote intestinal, l'âge de la diversification alimentaire, les expositions aux allergènes et polluants par ingestion, contact, inhalation contribuent à la prévalence de l'allergie alimentaire. Une prophylaxie partielle devient possible, nécessitant une information détaillée des familles à risque atopique pour leur descendance.

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : pramoneret@hotmail.com
Tirés à part : Professeur Denise-Anne MONERET-VAUTRIN

SUMMARY

Food allergy originates from physiological fetal Th2 polarization. The normal shift towards Th1 dominance during the first months of life is defective in the atopic infant. Several factors are critical for the development of food allergy. The influence of genetic factors has been shown by familial aggregation studies, and numerous candidate genes have been identified. Gene polymorphisms interact with the environment, contributing to fetal programming. Heritable epigenetic modifications occur rapidly in response to environmental factors and may explain the recent increase in food allergies and other atopic diseases. Atmospheric agents and the maternal diet during pregnancy may either increase or decrease the risk. Birth conditions, the intestinal microbiota, age at which food diversification begins, and exposure to food allergens and pollutants by inhalation, ingestion and skin contact may all contribute to the onset of food allergy in infancy. Partial prophylaxis is now within reach. Preventive information must be provided to families at high risk of atopy in their offspring.

INTRODUCTION

Dans le cadre des hypersensibilités alimentaires, l'allergie alimentaire (AA) est sous-tendue par une réponse immunitaire liée à l'expression d'IgE spécifiques et/ou des lymphocytes T spécifiques des allergènes alimentaires. Elle constitue un problème de santé publique dans les pays occidentaux ainsi que dans ceux connaissant un développement rapide, en raison de sa fréquence : 6 % à 10 % en population pédiatrique, et de ses conséquences [1, 2]. Elle altère la qualité de vie des familles et induit des coûts économiques. Elle ouvre la « carrière de l'atopique », car l'allergie respiratoire fait suite dans un nombre élevé de cas [1, 3].

La tolérance aux antigènes alimentaires est la qualité fondamentale du système immunitaire. La sensibilisation caractérise des sujets génétiquement prédisposés dits atopiques. L'évolution marquante des concepts reconnaît l'importance de facteurs environnementaux atmosphériques et nutritionnels qui exercent une pression sur la génétique, en modulant l'expression des gènes par méthylation du DNA (épigénétique). L'accent est mis sur le risque que cette pression se traduise par des modifications d'expression des gènes qui deviennent transgénérationnelles. [4, 5]. Les facteurs critiques orientant vers l'allergie alimentaire sont donc multiples : outre la prédisposition génétique, il faut prendre en considération les conditions de la naissance, le régime alimentaire, l'interférence de polluants et médicaments, des particularités de la flore intestinale, l'environnement atmosphérique, et, de façon générale, le style de vie.

CARACTÉRISTIQUES DE LA RÉPONSE AUX ANTIGÈNES ALIMENTAIRES CHEZ LE FOETUS ET LE NOURRISSON

Le fœtus est continuellement exposé aux allergènes alimentaires, par voie sanguine transplacentaire, comme par ingestion de liquide amniotique, et élabore une

réponse immunitaire dont témoigne la réponse proliférative lymphocytaire du sang du cordon à ces allergènes [6]. La sensibilisation in utero est possible quoique rare.

La sensibilisation alimentaire, IgE-dépendante, est favorisée par le status immunitaire fœtal, caractérisé par une prépondérance des lymphocytes Th2, sur les Th1, fait physiologique nécessaire à l'établissement d'une tolérance materno-fœtale. Un troisième type de lymphocytes, les Tregs FOXP3+, exerce un rôle régulateur sur les Th1 et Th2. L'expression de FOXP3 dans le tissu fœtal placentaire, comme dans le sang du cordon, est diminuée chez les fœtus qui développeront ultérieurement une allergie alimentaire [7, 8]. Chez les nourrissons atopiques, la balance vers une suppression de la prédominance Th2 au profit du phénotype mature Th1 ne se produit pas dans les premiers mois de la vie [9]. Ces nourrissons expriment dès la naissance une hyperactivité de l'immunité innée qui diminue avec le temps, selon une trajectoire inverse de celle des enfants non atopiques. Les cytokines pro-inflammatoires pourraient contribuer à briser la tolérance aux antigènes alimentaires, en même temps qu'elles aggraveraient l'inflammation allergique [10].

L'INFLUENCE DE LA GÉNÉTIQUE est démontrée par les études d'agrégation familiale pour de nombreux allergènes alimentaires [11]. Les études de vrais jumeaux estiment l'héritabilité à 81,6 % [12]. Le risque d'allergie à l'arachide est multiplié par sept dans une famille avec antécédents similaires [13].

Les allergiques à l'arachide ont une fréquence significativement élevée de variants du gène filaggrine responsables d'une perte de fonction [14]. Cette protéine intervient dans la cohésion et la fonction de barrière épithéliale cutanée. L'anomalie favorise la sensibilisation transcutanée. le syndrome IPEX lié à l'absence de gène codant pour FOXP3, comporte entre autres anomalies des allergies alimentaires multiples [15].

Les gènes candidats et leurs polymorphismes sont multiples [16]. Les interactions complexes entre des polymorphismes des gènes, les facteurs environnementaux ou nutritionnels, et l'effet résultant sur la sensibilisation, sont documentés : la sensibilisation n'est accrue chez les nourrissons exposés aux polluants du trafic que s'ils sont porteurs de certains polymorphismes du gène de la glutathion-transférase [17]. De même, la déficience en vitamine D n'augmente la fréquence de sensibilisation que chez les enfants porteurs de certains polymorphismes d'IL-4 [18].

L'INFLUENCE DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE paraît majeure. L'épigénétique constitue un pont entre les expositions environnementales et l'expression des gènes. Le mécanisme général est une méthylation du DNA inversement associée à l'expression des gènes. Elle peut être induite par le tabac, les PCB, les pesticides organo-chlorés les particules de diesel [4, 19]. Ces dernières expérimentalement induisent une augmentation des IgE, une diminution de cytokines Th1 (INF-gamma), une augmentation d'IL-4 (cytokineTh2) [19].

LES EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES DU FŒTUS concourent à cette programmation fœtale par épigénèse. Le fait que l'atopie maternelle (et non

paternelle) prédispose significativement le nourrisson à l'allergie alimentaire, indique l'extrême importance de l'environnement materno- fœtal [2]. Celui-ci est modulé par l'âge maternel : le risque d'allergie alimentaire de l'enfant croît au-dessus de trente ans [20]. L'hypothèse est celle d'une perméabilité placentaire accrue.

Depuis les travaux de Strachan, tendant à montrer que les infections ainsi qu'une hygiène de vie précaire pourraient conférer une protection vis-à-vis des maladies atopiques, l'hypothèse de l'hygiène a été explorée au niveau de l'environnement auquel sont soumis le fœtus et le nourrisson [21-23]. L'environnement rural (avec présence de bétail), se caractérisant par un « fardeau microbien » exerce un effet protecteur sur la prévalence de la rhinite et de l'asthme ainsi que sur celle des sensibilisations aux allergènes alimentaires et aéro-allergènes, explorées chez des enfants de 5 à 13 ans (OR de 0,53 (IC 95 % : 0,42-0,67)) [22]. L'exposition aux endotoxines stimule l'immunité innée par la surexpression de récepteurs TOLL. Les mécanismes de cet effet protecteur se mettent en place dès la vie fœtale : l'étude au niveau du sang du cordon de nouveaux-nés issus d'un environnement rural montre l'augmentation des Tregs FOXP3 et une balance favorable Th1-Th2 [23]. Le gène du récepteur de l'immunité innée, CD14 qui influence la susceptibilité allergique, est moins méthylé dans le placenta des mères vivant à la ferme que dans ceux d'autres mères [24].

La supplémentation en **folates**, mise en place vers 1990 afin d'éviter le défaut de fermeture du tube neural éveille l'attention, en raison de leur rôle de donneurs de méthyle pouvant par méthylation du DNA de certains gènes moduler l'expression de l'atopie [25]. Cet effet a été documenté chez la femme [26]. Une étude mesurant la teneur en folates du sang du cordon en relation avec la prise de folates au troisième trimestre de grossesse, indique que les valeurs basses et hautes correspondent à une plus grande fréquence d'eczéma, et d'allergie alimentaire (évalués à l'âge de un an). Les suppléments médicamenteux seraient plus en cause que les folates alimentaires [27]. Toutefois, une étude portant sur 1 300 enfants allergiques à l'arachide et 113 contrôles ne conclue pas que la prise d'acide folique augmente le risque d'allergie à l'arachide [28].

Le rôle du **tabac** chez la femme enceinte est un facteur reconnu d'augmentation des sensibilisations alimentaires chez le jeune enfant. il est mis en relation avec un moindre taux de Tregs FOXP3 dans le sang du cordon [8].

Les impacts de la nutrition de la femme enceinte sur les risques de sensibilisation et d'allergie alimentaire pour son enfant sont débattus : un régime riche en acides gras polyinsaturés (huile de poisson), ou un régime méditerranéen à base de fruits, légumes, céréales et poissons, exerceraient un rôle protecteur vis-à-vis de la dermatite atopique et de la sensibilisation à l'œuf. Les conséquences de la consommation courante ou de l'éviction d'arachide pendant la grossesse sur le risque d'allergie du nourrisson sont controversées. L'abstention ne conférerait pas de protection significative [27, 29]. L'étude appariant 202 enfants allergiques et 201 non allergiques indique inversement que la consommation d'arachide pendant la grossesse rend compte d'un risque élevé avec un OR de 4,2 (IC95 % : 1,57-11,3). La consommation de soja serait aussi à risque [30].

FACTEURS MIS EN CAUSE CHEZ LE NOURRISSON (Figure 1)

Il convient d'examiner le rôle de la période de naissance, de la césarienne, de la flore intestinale, de l'allaitement ou ses substituts, le régime maternel pendant l'allaitement, le rôle d'un environnement rural, l'interférence de polluants atmosphériques.

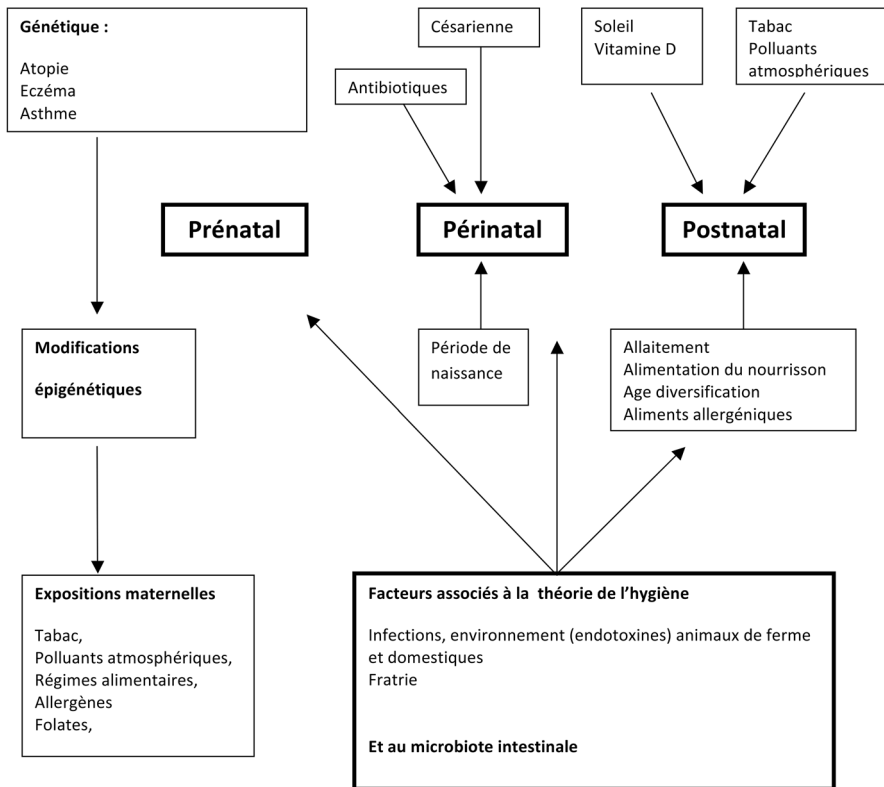


FIG. 1. — Facteurs génétiques, épigénétiques, influence de l'environnement et du style de vie intervenant dans la sensibilisation et l'allergie alimentaire.

Les enfants caucasiens naissant à l'automne ont plus d'allergies alimentaires. Les hypothèses retenues sont le moindre ensoleillement responsable d'un déficit en vitamine D, et les infections virales [31]. La césarienne chez les mères atopiques uniquement, semble accentuer le risque d'allergie alimentaire chez le nourrisson. L'allergie au lait est anormalement persistante [32]. Ce fait est mis en relation avec la flore intestinale, le nourrisson né par césarienne naissant avec un intestin stérile dont l'ensemencement ultérieur diffère de celui du nourrisson né par voie vaginale, plus

riche en espèces probiotiques protectrices. Bien que l'on insiste sur la participation de la microflore intestinale à l'immunité innée, à l'immunité adaptative et à l'immunité muqueuse participant aux processus de tolérance alimentaire, les relations entre des profils de microflore et la prévalence de l'allergie alimentaire du nourrisson ne sont pas appréhendés [33].

Il n'y a pas de certitude d'un rôle protecteur de l'**allaitement** vis-à-vis des allergies alimentaires, quoique le lait maternel soit riche en prébiotiques et bifidobactéries et concoure également à l'immunité muqueuse par ses IgA sécrétaires. Le fait que le lait maternel concentre jusqu'à dix fois les concentrations sanguines de substances chimiques (pesticides organo-chlorés etc...) doit être gardé en mémoire... [34].

Les alternatives à l'allaitement utilisent des formules infantiles adaptées. Le risque d'allergie au lait de vache n'est pas diminué par l'emploi d'hydrolysats partiels. Par contre les hydrolysats poussés de caséine paraissent réduire le risque d'allergie au lait de plus de moitié [35]. Un lait fermenté ne modifie pas la prévalence de l'APLV mais diminue les symptômes respiratoires et digestifs [36].

La diversification de l'alimentation du nourrisson est très étudiée. Elle a longtemps été retardée. Il est maintenant démontré que l'introduction précoce, entre 4 et 6 mois réduit significativement le risque d'allergie à l'œuf [37]. De même l'introduction précoce d'arachide (beurre de cacahuète), en usage en Israël, réduit l'allergie à l'arachide d'un facteur 10 [38]. Inversement le lait de soja augmente le risque d'allergie à l'arachide : OR 2,6 (IC 95 % ; 1,3-5,2) [29]. Les nutritionnistes pédiatres recommandent une diversification après 17 semaines de régime lacté exclusif.

La consommation de **lait non pasteurisé** réduit significativement la survenue de la dermatite atopique et de l'atopie (sensibilisation aux allergènes). L'effet serait lié à la présence dans ce lait de Gram négatifs et leurs liposaccharides, stimulant l'immunité innée, et de probiotiques dont l'effet protecteur a été avancé. On ne saurait cependant le recommander en raison des risques de contamination bactérienne... [39].

L'étude suédoise (cohorte BAMSE) indique que la **supplémentation multivitaminée** avant l'âge de quatre ans entraîne une diminution de la sensibilisation aux allergènes alimentaires avec un OR de 0,60 (IC95 % : 0.39-0,97). Les effets anti-oxydants et immunomodulateurs de certaines vitamines (D et A) seraient en cause [40]. Pour Milner la supplémentation induirait au contraire un risque accru d'allergie alimentaire [41].

La **supplémentation en probiotiques** a suscité de multiples études dont les résultats sont éminemment variables.

L'inhalation et le contact cutané avec les allergènes alimentaires influent aussi sur la sensibilisation et l'allergie alimentaire. En raison du rôle connu des polluants atmosphériques comme les particules de diesel, pouvant altérer l'expression des gènes d'I κ B et INF-gamma, et entraîner une orientation vers une réponse Th2 à risque de sensibilisation accrue, l'exposition respiratoire dans les zones de trafic

automobile (par la déglutition) pourrait comporter un certain risque. Il a été montré expérimentalement que leur ingestion rompt la tolérance alimentaire. L'inhalation de la tabagie parentale est un facteur certain d'augmentation du risque allergique alimentaire [42]. De même, l'inhalation d'allergènes d'arachide passant dans l'atmosphère des habitats où la consommation est courante augmente le risque d'allergie à l'arachide du nourrisson [43].

Les soins de peau contenant de l'huile d'arachide entraînent un fort risque d'allergie à l'arachide OR : 6,8 (IC 95 %M : 1,4-32,9) [29]. De façon générale les crèmes contenant des protéines alimentaires sont déconseillées.

CONCLUSION

La programmation de l'atopie, certes d'origine génétique, est largement tributaire de l'effet exercé par les facteurs environnementaux : agents infectieux, apports nutritionnels, expositions respiratoires diverses chez la femme enceinte. Nombre de ces facteurs interagissent avec les gènes et leurs variants et peuvent de surcroît en inhiber l'expression par méthylation du DNA, avec effet trans-générationnel. L'atopie du nourrisson est ultérieurement influencée par les expositions respiratoires au tabac et polluants atmosphériques, par l'hygiène de vie et le style de vie familiale, par les modalités de diversification alimentaire. Une prophylaxie partielle devient possible, si des structures éducatives se mettent en place pour dispenser une information détaillée dans le cadre d'une véritable médecine préventive. L'action, faute de moyens, est actuellement limitée à des familles à haut risque d'atopie, ayant déjà consulté pour un enfant atteint de dermatite atopique sévère et/ou d'allergies alimentaires chroniques ou sévères, et se fonde sur des centres d'éducation à la prévention et au traitement des allergies alimentaires dans de rares services hospitalo-universitaires [44].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MONERET-VAUTRIN D.A., KANNY G., MORISSET M. — Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. *Paris, Masson, 2006.*
- [2] PRESCOTT S., ALLEN JK. — Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr. All. Immunol.*, 2011, 22, 155-60.
- [3] LINNEBERG A. — The allergic march in early childhood and beyond. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, 38, 1419-21.
- [4] PRESCOTT S., SAFFERY R. — The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clin. Epigenetics*, 2011, 2, 223-232.
- [5] TAN T.H., ELLIS J.A., SAFFERY R., ALLEN K.J. — The role of genetics and environment in the rise of childhood food allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 2012, 42, 20-9.

- [6] JONES C.A., HOLLOWAY J.A., WARNER J.O. — Does atopic disease start in fetal life ? *Allergy*, 2000, 55, 2-10.
- [7] PRESCOTT S.L., TULIC M., KUMAH A.O., RICHMAN T., CROOK M., MARTINO D., et al. — Reduced placental FOXP3 associated with subsequent infant allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, 128, 886-887.
- [8] HINZ D., BAUER M., RÖDER S., OLEK S., HUEHN J., SACK U. and al. — LINA study group. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy*, 2012, 67, 380-9.
- [9] PRESCOTT S.L., MACAUBAS C., SMALLACOMBE T., HOLT B.J., SLY P.D., HOLT P.G. — Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet*. 1999, 353, 196-200.
- [10] TULIC M.K., HODDER M., FORSBERG A., MCCARTHY S., RICHMAN T., D'VAZ N., et al. — Differences in innate immune function between allergic and non-allergic children, new insights into immune ontogeny. *J Allergy Clin. Immunol.*, 2011, 127, 470-478.
- [11] TSAI H.J., KUMAR R., PONGRACIC J., LIU X., STORY R. YU Y. et al. — Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens, a family-based study. *Clin. Exp Allergy.*, 2009, 39, 101-9.
- [12] SICHERER S.H., FURLONG T.J., MAES H.H, DESNICK R.J., SAMPSON H.A, GELB B.D. — Genetics of peanut allergy, a twin study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 106, 53-6.
- [13] HOURIHANE J.O., DEAN T.P., WARNER J.O. — 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, 518-521.
- [14] BROWN S.J., ASAI Y., CORDELL H.J., CAMPBELL L.E., ZHAO Y., LIAO H., NORTHSTONE K. et al. — Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, 127, 661-7.
- [15] TORGERSON T.R., LINANE A., MOES N., ANOVER S., MATEO V., RIEUX-LAUCAT F. et al. — Severe Food Allergy as a Variant of IpeX Syndrome Caused by a Deletion in a Noncoding Region of the Foxp3 Gene. *Gastroenterology.*, 2007, 132, 1705-1717.
- [16] HONG X., TSAI H.J., WANG X. — Genetics of Food allergy. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2009, 21, 770-776.
- [17] MELÉN E., NYBERG F., LINDGREN C.M., BERGLIND N., ZUCHELLI M., NORDLING E. et al. — Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease. *Environ Health Perspect.*, 2008, 116, 1077-84.
- [18] VIMALESWARAN K.S., CAVADINO A., HYPONEN E. — Evidence for a genetic interaction in allergy-related responsiveness to vitamin D deficiency. *Allergy*, 2012, 67, 1033-40.
- [19] LIU J., BALLANEY M., AL-ALEM U., QUAN C., JIN X., PERERA F. et al. — Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production *in vivo*. *Toxicol. Sci.*, 2008, 102, 76-81.
- [20] DIOUN A.F., HARRIS S.K., HIBBERD P.L. — Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2003, 14, 307-11.
- [21] VON MUTIUS E. — 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders : Farm lifestyles and the hygiene hypothesis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010, 160, 130-5.
- [22] ALFVEN T., BRAUN-FAHLÄNDER C., BRUNEKREEF B., VON MUTIUS E., RIEDLER J., SCHEYNIUS A. et al. — Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthropogenic lifestyle-the PARSIFAL study. *Allergy*, 2006, 61, 414-21.

- [23] SCHAUB B., LIU J., HÖPPLER S., SCHLEICH I., HUEHN J., OLEK S. *et al.* — Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, 123, 774-82.
- [24] SLAATS G.G., REINIUS L.E., ALM J., KERE J., SCHEYNIUS A., JOERINK M. — DNA methylation levels within the CD14 promoter region are lower in placentas of mothers living on a farm. *Allergy.*, 2012, 67, 895-903.
- [25] HOLLINGSWORTH J.W., MARUOKA S., BOON K., GARANTZIOTIS S., LI Z., TOMFOHR J., *et al.* — In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J. Clin. Invest.*, 2008, 118, 3462-9.
- [26] JIANG Y.H., BRESSLER J., BEAUDET A.L. — Epigenetics and human disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2004, 5, 479-510.
- [27] BINKLEY K.E., LEAVER C., RAY J.G. — Antenatal risk factors for peanut allergy in children. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2011, 7, 17.
- [28] DUNSTAN J.A., WEST C., MCCARTHY S., METCALFE J., MELDRUM S., ODDY W.H. *et al.* — The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy.*, 2012, 67, 50-7.
- [29] LACK G., FOX D., NORTHSTONE K., GOLDING J. — Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 977-85.
- [30] DESROCHES A., INFANTE-RIVARD C., PARADIS L., PARADIS J., HADDAD E. — Peanut allergy, is maternal transmission of antigens during pregnancy and breastfeeding a risk factor? *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.*, 2010, 20, 289-94.
- [31] KEET C.A., MATSUI E.C., SAVAGE J.H., NEUMAN-SUNSHINE D.L., SKRIPAK J., PENG R.D. *et al.* — Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy.*, 2012, 67, 775-82.
- [32] EGGESBO M., BOTTEN G., STIGUM H., NAFSTAD P., MAGNUS P. — Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 112, 420-6.
- [33] GIGANTE G., TORTORA A., IANIRO G., OJETTI V., PURCHIARONI F., CAMPANALE M. *et al.* — Role of gut microbiota in food tolerance and allergies. *Dig. Dis.*, 2011, 29, 540-9.
- [34] NOAKES P.S., TAYLOR P., WILKINSON S., PRESCOTT S.L. — The relationship between persistent organic pollutants in maternal and neonatal tissues and immune responses to allergens, A novel exploratory study. *Chemosphere*, 2006, 63, 1304-11.
- [35] BERG A., KRÄMER U., LINK E., BOLLRATH C., HEINRICH J., BROCKOW I. *et al.* — GINIplus study group. Impact of early feeding on childhood eczema, development after nutritional intervention compared with the natural course — the GINIplus study up to the age of 6 years. *Clin. Exp. Allergy*, 2010, 40, 627-36.
- [36] MORISSET M., AUBERT-JACQUIN C., SOULAINES P., MONERET-VAUTRIN D.A., DUPONT C. — A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2011, 65, 175-83.
- [37] KOPLIN J.J., OSBORNE N.J., WAKE M., MARTIN P.E., GURRIN L.C., ROBINSON M.N. *et al.* — Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 126, 807-13.
- [38] DU TOIT G., KATZ Y., SASIENI P., MESHER D., MALEKI S.J., FISHER H.R. *et al.* — Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, 122, 984-91.
- [39] PERKIN M.R., STRACHAN D.P. — Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, 117, 1374-1381.

- [40] MARMSJÖ K., ROSENLUND H., KULL I., HÅKANSSON N., WICKMAN M., PERSHAGEN G. *et al.* — Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009 Dec., 90, 1693-8.
- [41] MILNER J.D., STEIN D.M., MCCARTER R., MOON R.Y. — Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics*, 2004, 114, 27-32.
- [42] KULIG M., LUCK W., LAU S., NIGGEMANN B., BERGMANN R., KLETTKE U. *et al.* — Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy*, 1999, 54, 220-8.
- [43] FOX A.T., SASIENI P., DU TOIT G., SYED H., LACK G. — Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, 123, 417-23.
- [44] CASTELAIN-HACQUET C., ANTON M., BOCQUEL N., CORDEBAR V., DAVID V., HOPPE A. *et al.* — Éducation thérapeutique en allergie alimentaire: les outils éducatifs. *Rev. Fr. Allergol.*, 2011, 51, 664-668.