

PRÉVENTION DES ALLERGIES CHEZ LES NOURRISSONS ET LES JEUNES ENFANTS – UN APERÇU DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES POUR LA SUISSE

Groupe de travail composé de (par ordre alphabétique) :

- Alena Kuhn, Abteilung für Allergologie und Forschungszentrum für das Kind, Universitäts-Kinderspital Zürich, Universität Zürich (UZH), Abteilung für pädiatrische Allergologie, Kinderklinik, Kantonsspital Aarau, Schweiz
- Avigael Benhamou Senouf, Cabinet privé d'Allergologie et Unité d'allergologie pédiatrique, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse
- Marcel Bergmann, Centro Pediatrico del Mendrisiotto, Mendrisio, Faculty of Biomedical Science, Università della Svizzera Italiana (USI), Lugano et Unité d'allergologie pédiatrique, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse
- Matthias Volkmar Kopp, Kinderklinik Inselspital, Universität Bern
- Caroline Roduit, Abteilung für pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Kinderklinik Inselspital, Universität Bern
- Caroline Schnider, Unité d'immuno-allergologie et rhumatologie pédiatrique, Division de pédiatrie, Département femme-mère-enfant, Hôpital universitaire de Lausanne, Lausanne, Suisse
- Johannes Trück, Abteilung für Allergologie und Forschungszentrum für das Kind, Universitäts-Kinderspital Zürich, Universität Zürich (UZH)
- Felicitas Bellutti Enders, Abteilung für pädiatrische Allergologie und klinische Immunologie, Universitätskinderspital beider Basel

Introduction

Les maladies allergiques posent un problème de santé publique important à l'échelle mondiale. Leur augmentation rapide au cours des dernières décennies est une préoccupation croissante dans le monde entier, y compris en Suisse, où les maladies allergiques touchent désormais environ 30 % de la population⁽¹⁻⁴⁾ et ont un impact significatif sur la qualité de vie. Les causes sont complexes et multifactorielles et divers facteurs environnementaux jouent un rôle significatif à la fois pendant la période prénatale et au début de la vie. Par conséquent, il est important de se concentrer non seulement sur le traitement des maladies allergiques, mais aussi sur la prévention primaire. Des facteurs tels que la nutrition, la composition du microbiome^(5,6), la pollution de l'air⁽⁷⁾, le mode de vie urbain⁽⁸⁾ et le dysfonctionnement de la barrière épithéliale⁽⁹⁾ ont été associés au développement de maladies allergiques. Le moment de l'introduction des aliments allergènes est également apparu comme un facteur important^(10,11).

A travers cette publication, qui se réfère aux lignes directrices de l'EAACI sur la prévention des allergies alimentaires⁽¹²⁾, nous voulons résumer les connaissances actuelles sur les facteurs modifiables et pertinents pour la prévention des allergies ainsi que discuter de la manière dont ils peuvent être appliqués en Suisse par les pédiatres et les médecins de premier recours.

Prévention des allergies pendant la grossesse et la période néonatale

Régime alimentaire maternel

Pendant la grossesse et l'allaitement, il est conseillé aux mères de maintenir un régime alimentaire équilibré et diversifié qui réponde à tous les besoins nutritionnels⁽¹²⁾. Les régimes spéciaux, comme ceux riches en poisson ou impliquant l'élimination de certains aliments allergènes, n'ont pas démontré d'effet protecteur pour la progéniture⁽¹³⁻¹⁵⁾. Par conséquent, les recommandations préconisant des régimes d'exclusion ont été abandonnées il y a des années, et aujourd'hui il n'est pas recommandé aux femmes d'éviter les potentiels allergènes alimentaires pendant la grossesse et l'allaitement pour la prévention des allergies^(12,16,17).

Une revue systématique de l'EAACI a montré que la supplémentation prénatale en vitamine D pouvait avoir des effets bénéfiques sur la prévention de l'asthme⁽¹⁷⁾. Cependant, les résultats concernant l'association entre la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse et le développement de maladies allergiques pendant l'enfance restent contradictoires. Les recommandations de l'EAACI et de l'Allemagne ne se prononcent ni en faveur ni contre la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse dans le cadre de la prévention des allergies⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Mode d'accouchement

Le microbiote intestinal du nouveau-né varie au cours des premières semaines de vie en fonction du mode d'accouchement⁽²¹⁾. Les études ont démontré que le microbiome intestinal en période néonatale joue un rôle crucial dans le développement et la maturation du tissu lymphoïde intestinal⁽⁵⁾. Les bébés nés par voie vaginale sont immédiatement exposés à la flore vaginale maternelle, tandis que ceux qui sont mis au monde par césarienne ont tendance à héberger le microbiote cutané maternel. Plusieurs études montrent un risque accru d'asthme⁽²²⁻²⁵⁾, de rhinite allergique⁽²⁶⁾ et d'eczéma⁽²⁷⁾ chez les enfants nés par césarienne, bien que son association avec les allergies alimentaires reste moins évidente⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Les parents doivent donc être informés du risque accru d'asthme, de rhinite allergique et d'eczéma en cas de césarienne électorale.

Allaitement

En Suisse, 95 % des nouveau-nés sont allaités au cours de la première semaine de vie, et plus de 50 % d'entre eux le sont exclusivement pendant au moins douze semaines⁽³¹⁾. L'OMS recommande l'allaitement maternel en raison de ses nombreux avantages pour la mère et l'enfant. Pour des raisons éthiques, il est impossible de mener des études randomisées et contrôlées, ce qui conduit à s'appuyer sur des données d'observation. Il existe des preuves contradictoires concernant les avantages de l'allaitement maternel dans la prévention de la dermatite atopique⁽³²⁾, de la rhinite allergique, de l'asthme ou des allergies alimentaires chez l'enfant^(33,34). En outre, la composition du lait maternel varie considérablement d'une mère à l'autre⁽³⁵⁾ ainsi qu'entre les mères souffrant ou non d'allergies⁽³⁶⁾. Une causalité inverse pourrait expliquer le risque accru d'allergies observé chez les nourrissons allaités dans certaines études, où les mères atopiques, qui ont un risque plus élevé d'avoir des enfants souffrant d'allergies, pourraient allaiter plus longtemps dans le but de protéger leurs enfants des maladies allergiques⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Selon la récente étude et la prise de position de l'EAACI, l'allaitement maternel devrait être encouragé en raison de ses nombreux avantages pour la mère et l'enfant, tels qu'une interaction positive entre la mère et l'enfant et la réduction des risques d'obésité⁽⁴⁰⁾. Cependant, l'influence de l'allaitement sur le développement des allergies reste incertaine⁽¹²⁾.

Complément alimentaire chez les nouveau-nés de mères allaitantes

Les premières études prospectives ont indiqué un risque accru d'allergie au lait de vache chez les nourrissons exposés aux préparations à base de lait de vache au cours de leur première semaine de vie, en particulier s'ils ne sont pas exposés de manière constante au cours des mois suivants^(41,42). Des recherches ont montré que chez les bébés nourris exclusivement au sein, l'utilisation d'une préparation fortement hydrolysée ou d'une préparation à base

d'acides aminés au lieu d'une préparation ordinaire au lait de vache pendant les premiers jours de vie réduisait considérablement la probabilité de développer une allergie au lait de vache pendant l'enfance^(41,43).

Par conséquent, les recommandations européennes et allemandes actuelles déconseillent l'utilisation de lait infantiles à base de lait de vache chez les nouveau-nés dont les mères souhaitent allaiter exclusivement, bien que le niveau de certitude de cette recommandation reste faible^(12,20) et la question du choix de la formule de complément à utiliser n'est toujours pas résolue. Compte tenu des données disponibles, nous recommandons d'éviter la supplémentation en lait pendant les premiers jours de vie des nourrissons nourris exclusivement au sein par la suite. Cependant, nous ne pouvons pas fournir de recommandation définitive sur l'utilisation de préparations fortement hydrolysées ou à base d'acides aminés comme alternative à la supplémentation pendant cette période. Changer l'approche actuelle présente des défis pratiques, et plusieurs facteurs, y compris le coût et la disponibilité, doivent être soigneusement pris en compte.

Choix du lait maternisé chez les nourrissons non allaités ou partiellement allaités

L'efficacité du lait partiellement ou fortement hydrolysé dans la prévention des maladies allergiques fait l'objet d'un débat permanent depuis plusieurs décennies. Diverses études ont mis en évidence des résultats variés à court et à long terme dans la prévention des allergies, en fonction de la composition spécifique de la formule et du moment de l'introduction⁽⁴³⁻⁴⁷⁾. Par conséquent, les directives européennes ne donnent pas de recommandation pour ou contre l'utilisation de préparations partiellement ou fortement hydrolysées chez les nourrissons qui ne sont pas allaités ou qui le sont partiellement⁽¹²⁾. De même, les directives suisses sur l'alimentation des nouveau-nés en bonne santé ne recommandent pas l'utilisation de préparations partiellement ou fortement hydrolysées pour la prévention des allergies⁽⁴⁸⁾.

En ce qui concerne les préparations à base de soja, en raison du manque de preuves de leur utilité dans la prévention des allergies et compte tenu des effets indésirables potentiels sur la santé, leur utilisation n'est pas recommandée pour les nourrissons en bonne santé^(44,49). De même, il n'existe aucune indication médicale démontrée pour l'utilisation d'autres sources de lait de mammifères, comme le lait de chèvre, de jument ou de brebis.

Diversification alimentaire

Les connaissances en matière de prévention des allergies liées à l'introduction d'aliments ont considérablement évolué ces dernières années. Il est désormais bien admis qu'il n'est plus recommandé d'éviter les allergènes alimentaires dans l'enfance pour prévenir les allergies⁽⁵⁰⁾. En outre, des preuves de plus en

plus nombreuses suggèrent que l'introduction précoce d'aliments allergènes, de préférence entre l'âge de quatre à six mois, peut réduire efficacement le risque de développer des allergies alimentaires^(10,51). S'il existe des preuves claires pour les arachides et les œufs, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour les autres aliments⁽⁵²⁾.

L'étude LEAP (Learning Early about Peanut Allergy) a démontré que l'introduction précoce de l'arachide chez les nourrissons présentant un risque élevé d'allergie réduisait significativement le risque d'allergie à l'arachide⁽¹¹⁾. Cette constatation est particulièrement pertinente dans les populations où la prévalence de l'allergie à l'arachide est élevée. Par conséquent, dans les familles qui consomment régulièrement des arachides, il est recommandé d'introduire les arachides tôt et de maintenir une consommation régulière sur une base hebdomadaire par la suite.

Lorsque l'on introduit des œufs, il est conseillé de le faire sous forme cuite au four ou bien cuite, comme dans des muffins, du pain ou des œufs durs^(12,53) plutôt que sous forme d'œufs crus ou partiellement cuits⁽⁵⁴⁾. Bien que certains pays étendent les recommandations d'introduction précoce à d'autres aliments allergènes, il n'existe pas encore de preuves claires au-delà des produits à base d'œufs cuits et des arachides⁽¹⁰⁾. L'introduction d'aliments allergènes doit s'aligner sur les habitudes alimentaires de la famille, qui peuvent varier considérablement en Suisse, afin d'assurer une consommation régulière après l'introduction.

Des études suggèrent également que l'introduction d'une gamme variée d'aliments dans l'alimentation du nourrisson peut contribuer de manière significative à la prévention des allergies⁽⁵⁵⁾. Roduit et al. ont démontré qu'une plus grande diversité d'aliments complémentaires introduits au cours de la première année de vie est en corrélation avec une incidence plus faible des maladies^(56,57). Ces résultats ont été parmi les premiers à suggérer un effet protecteur sur les maladies allergiques d'une plus grande diversité alimentaire au début de la vie. Des études épidémiologiques ont par la suite confirmé l'idée qu'une alimentation diversifiée dans la petite enfance pouvait constituer une stratégie efficace de prévention des allergies⁽⁵⁵⁾.

Il est essentiel d'introduire les aliments allergènes en fonction de l'aptitude de l'enfant à manger des aliments solides et d'une manière adaptée à son âge. Il est conseillé de minimiser le contact avec la peau, en particulier chez les enfants souffrant déjà de dermatite atopique (*voir le chapitre ci-dessous*). Les stratégies de prévention des allergies peuvent être adaptées en fonction des facteurs de risque individuels, tels que les antécédents familiaux d'allergies ou la présence d'un eczéma^(12,51). Les pédiatres ou les allergologues peuvent évaluer le risque et prodiguer des conseils sur le moment et la méthode d'introduction des aliments. Cette dernière doit se faire progressivement et un nouvel aliment à la fois, ce qui permet de surveiller attentivement toute réaction allergique

potentielle. Si une allergie alimentaire spécifique a été diagnostiquée chez un enfant, une évaluation par un allergologue pédiatrique certifié ou un pédiatre expérimenté est recommandée pour détecter d'éventuelles allergies alimentaires co-existantes à des aliments qui n'ont pas encore été introduits.

Prévenir les allergies grâce aux soins de la peau

Les enfants atteints de dermatite atopique (DA) ont un risque plus élevé de développer des allergies alimentaires, une rhinite allergique et de l'asthme en grandissant, un phénomène connu sous le nom de « marche atopique »⁽⁵⁸⁾. Ce risque est particulièrement élevé chez les enfants atteints de dermatite atopique précoce et persistante^(11,59). L'altération de la barrière épithéliale est considérée comme un facteur clé de la sensibilisation allergique⁽⁶⁰⁾ et des anomalies immunitaires. Elle est observée à la fois dans la peau affectée et non affectée des enfants atteints de DA^(61,62). L'exposition cutanée peut déclencher une réponse immunitaire de type Th2, tandis qu'une exposition précoce aux allergènes par le biais du tube digestif semble favoriser la tolérance^(11,60). Par conséquent, la restauration de la barrière épithéliale peut contribuer à prévenir les allergies alimentaires et d'autres affections allergiques. En effet, un traitement proactif précoce avec des dermocorticoïdes chez les enfants atteints de DA a été associé à un risque plus faible d'allergies alimentaires, bien que des doses plus élevées de stéroïdes puissent affecter la croissance^(63,64).

L'utilisation d'émollients a été étudiée pour son impact sur le développement de DA et des allergies alimentaires^(65,66) mais jusqu'à présent, les études n'ont pas montré de bénéfice clair dans la prévention de la DA ou des allergies alimentaires chez les enfants en bonne santé⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Une étude suggère même une augmentation du risque d'allergie alimentaire avec l'utilisation d'émollients, peut-être en raison d'un contact accru avec les allergènes par les mains des soignants⁽⁶⁹⁾. Pour la même raison, les produits de soin de la peau contenant des allergènes alimentaires doivent être évités⁽⁷⁰⁾. Cependant, l'utilisation précoce d'émollients chez les nourrissons à haut risque et l'utilisation de certains émoullents contenant des céramides a donné des résultats prometteurs dans la réduction de la sensibilisation aux allergènes alimentaires ou de l'incidence de la DA^(71,72). Sur la base de ces résultats contradictoires, l'emploi des émoullents dans le traitement de la DA reste crucial.

Utilisation d'antibiotiques

L'utilisation d'antibiotiques modifie considérablement la composition du microbiote, en particulier lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse ou l'enfance⁽⁷³⁾, perturbant ainsi le microbiote pendant une phase critique du développement du système immunitaire. Cela

soulève des questions quant à son influence potentielle sur le développement des maladies allergiques. Plusieurs études ont montré une corrélation positive entre l'utilisation anténatale et postnatale d'antibiotiques et l'incidence de la rhinite allergique, de l'asthme, des allergies alimentaires et de la dermatite atopique⁽⁷⁴⁾. En outre, une relation dose-dépendante a été observée, indiquant qu'un plus grand nombre de traitements antibiotiques est associé à un risque accru d'eczéma et de rhinite allergique^(75,76). L'exposition anténatale aux antibiotiques a été associée à la dermatite atopique, aux allergies alimentaires, à l'eczéma et à la rhinite allergique^(75,76) et à l'asthme⁽⁷⁷⁾. L'utilisation d'antibiotiques au cours de la première année de vie a également été associée au développement d'épisode transitoire de respiration sifflante et d'asthme persistant^(78,79). Ces résultats suggèrent un impact potentiel à long terme de l'utilisation d'antibiotiques au début de la vie. Par conséquent, lors de l'évaluation des risques et des avantages d'une antibiothérapie, l'impact sur le développement d'éventuelles allergies devrait également être pris en compte.

Probiotiques, prébiotiques et suppléments

Les probiotiques et les prébiotiques ont attiré l'attention en raison de leur capacité à moduler le microbiome^(80,81), mais leur impact sur la prévention des allergies reste un sujet de débat⁽⁸²⁾. En ce qui concerne les allergies respiratoires (rhinite et asthme), les études randomisées ont donné des résultats contradictoires quant aux effets protecteurs des prébiotiques et des probiotiques^(83,84). Si les premiers résultats prometteurs ont été obtenus avec *Lactobacillus GG* pendant la grossesse et l'allaitement, suggérant un effet préventif sur la DA chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'allergies⁽⁸⁵⁾, ces résultats n'ont pas été systématiquement reproduits^(84,86). Bien que certaines études indiquent un potentiel préventif pour la DA avec des mélanges spécifiques de probiotiques⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾, d'autres n'ont pas réussi à démontrer d'effet sur la prévalence de la DA, de l'asthme ou de l'allergie alimentaire⁽⁹¹⁻⁹³⁾. Des facteurs tels que la formulation, le dosage, la durée, le moment et la diversité des populations contribuent à ces divergences. En outre, une étude faisant état d'un effet préventif sur la DA a mis en évidence une augmentation significative de la rhinite allergique⁽⁹⁴⁾. Les préoccupations en matière de sécurité, en particulier pour les populations vulnérables présentant des conditions médicales sous-jacentes, comprennent les cas de septicémie associés à l'utilisation de probiotiques et un risque de transmission de la résistance aux antibiotiques par le biais de plasmides^(95,96).

La supplémentation en vitamine D dans différents groupes, y compris les femmes qui allaitent, les nourrissons et les enfants plus âgés, ne semble pas affecter de manière significative le développement de maladies allergiques chez les enfants⁽¹²⁾. Cependant, l'interprétation des résultats des études sur la vitamine D

est difficile en raison de l'hétérogénéité des populations, notamment en ce qui concerne le statut initial en vitamine D⁽²⁰⁾. En ce qui concerne la supplémentation en d'autres vitamines (A, E, C et acide folique) et en huile de poisson chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les nourrissons, l'insuffisance d'études exhaustives empêche d'établir des associations concluantes avec les maladies allergiques^(12,20).

En résumé, les données disponibles sont insuffisantes pour étayer l'utilisation de prébiotiques, de probiotiques et de suppléments vitaminiques en tant que mesures efficaces de prévention des allergies chez les enfants. Conformément aux recommandations actuelles^(12,20), il n'existe aucune recommandation explicite soutenant ou déconseillant l'utilisation de ces compléments alimentaires chez les femmes enceintes ou allaitantes ou chez les nourrissons.

Les principaux sujets sont résumés dans l'encadré ci-dessous. Les professionnels de la santé, notamment les sages-femmes, les néonatalogues, les pédiatres et les infirmiers, jouent un rôle crucial en guidant le choix d'une alimentation complémentaire appropriée dans les premiers jours de la vie. Les médecins de premier recours sont essentiels pour soutenir les familles lors de l'introduction des aliments et sont souvent le premier point de contact pour le traitement de la dermatite atopique. Cela souligne l'importance de la prévention des allergies, non seulement chez les allergologues, mais aussi dans de nombreuses disciplines de santé, les médecins de premier recours jouant un rôle essentiel.

Ces recommandations pourront être adaptées dans le futur en fonction des nouvelles avancées dans la prévention des allergies.

Conclusions

Bien que de nombreuses questions restent sans réponse, il existe des mesures efficaces qui devraient être recommandées pour la prévention des allergies.

Cet article a été rédigé par les membres du groupe d'intérêt «prévention d'allergie» (voir liste d'auteurs) de la Société suisse d'allergologues et immunologues pédiatriques (PIA-CH). Avant publication, l'article a été envoyé à tous les membres de la société pour information.

Résumé des recommandations	Niveau de recommandation
Il n'est pas recommandé d'éviter les allergènes alimentaires pendant la grossesse et l'allaitement pour prévenir les allergies	Moyen – Haut
Les parents devraient être informés du risque accru d'asthme, de rhinite allergique et d'eczéma avant une césarienne élective	Faible – Moyen
Éviter les préparations à base de lait de vache pendant la première semaine de vie si poursuite d'un allaitement exclusif	Moyen – Haut
Introduire les produits à base d'œufs cuits au four ou bien cuits dans l'alimentation du nourrisson à l'âge de quatre à six mois et maintenir une consommation régulière.	Haut
Envisager une introduction précoce des arachides, en particulier dans les familles qui en consomment régulièrement, et viser une consommation régulière sur une base hebdomadaire	Moyen – Haut
Encourager une alimentation diversifiée pour favoriser la santé globale et potentiellement réduire le risque d'allergie	Moyen
Référer à un spécialiste pour une évaluation individuelle et complète de l'allergie alimentaire et des co-sensibilisations et co-allergies potentielles en cas de réaction allergique	Haut
Pas de recommandation pour ou contre l'utilisation d'émollients pour prévenir les allergies alimentaires chez les nourrissons	Faible
Conseiller aux parents de se laver les mains avant d'appliquer des produits de soin sur la peau afin de prévenir les infections cutanées et la sensibilisation transcutanée aux allergènes	Moyen
Éviter les produits de soin pour la peau contenant des allergènes alimentaires	Moyen – Haut
Assurer un traitement précoce et efficace des lésions eczémateuses chez les enfants atteints de dermatite atopique	Haut
Pas de recommandation spécifique concernant l'utilisation de prébiotiques, de probiotiques, de symbiotiques et de suppléments vitaminiques pour la prévention des allergies chez les femmes qui allaitent ou les nourrissons	Faible
Lors de la prescription d'antibiotiques à un stade précoce de la vie, il faut tenir compte du risque d'augmentation du risque de développement de maladies allergiques	Moyen

Referenzen

- 1) Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Jan;141(1):41–58.
- 2) Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023 Feb;78(2):351–68.
- 3) Shin YH, Hwang J, Kwon R, Lee SW, Kim MS, GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators, et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023 Aug;78(8):2232–54.
- 4) Schweizerische Eidgenossenschaft Eidgenössisches Departement des Inneren EDI Bundesamt für Statistik. Schweizerische Gesundheitsbefragung 2022.
- 5) Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):539–44.
- 6) Zimmermann P, Messina N, Mohn WW, Finlay BB, Curtis N. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Feb;143(2):467–85.
- 7) Liu W, Huang C, Cai J, Fu Q, Zou Z, Sun C, et al. Prenatal and postnatal exposures to ambient air pollutants associated with allergies and airway diseases in childhood: A retrospective observational study. *Environment International*. 2020 Sep;142:105853.
- 8) Bahna SL. The impact of modernization on allergy and asthma development. *allergy asthma proc*. 2023 Jan 1;44(1):15–23.
- 9) Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*. 2022 May;77(5):1418–49.
- 10) Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*. 2016 May 5;374(18):1733–43.
- 11) Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):803–13.
- 12) Halken S, Muraro A, De Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). Kalaycı Ö, editor. *Pediatric Allergy Immunology*. 2021 Jul;32(5):843–58.
- 13) Abrams EM, Shaker MS, Chan ES, Brough HA, Greenhawt M. Prevention of food allergy in infancy: the role of maternal interventions and exposures during pregnancy and lactation. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023 May;7(5):358–66.
- 14) Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2012 Sep 12 [cited 2025 Jan 28];2012(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000133.pub3>
- 15) Khakoo A, Lack G. Preventing food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 Jan;4(1):36–42.
- 16) Venter C, Palumbo MP, Glueck DH, Sauder KA, O'Mahony L, Fleischer DM, et al. The maternal diet index in pregnancy is associated with offspring allergic diseases: the Healthy Start study. *Allergy*. 2022 Jan;77(1):162–72.
- 17) Venter C, Agostoni C, Arshad SH, Ben-Abdallah M, Du Toit G, Fleischer DM, et al. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Peters R, editor. *Pediatric Allergy Immunology*. 2020 Nov;31(8):889–912.
- 18) Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O'Connor GT, et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):525–33.
- 19) Brustad N, Eliassen AU, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Asthma in Offspring at the Age of 6 Years. *JAMA*. 2019 Mar 12;321(10):1003.
- 20) Kopp MV, Muehle-Borowski C, Abou-Dakn M, Ahrens B, Beyer K, Blümchen K, et al. S3 Guideline Allergy Prevention. *ALS*. 2022 Jan 1;6(01):61–97.
- 21) Adlerberth I, Wold A. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatrica*. 2009 Feb;98(2):229–38.
- 22) Chu S, Chen Q, Chen Y, Bao Y, Wu M, Zhang J. Cesarean section without medical indication and risk of childhood asthma, and attenuation by breastfeeding. Faragher EB, editor. *PLoS ONE*. 2017 Sep 18;12(9):e0184920.
- 23) Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, James K, Escobar G, Gebretsadik T, et al. Correction: Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma. *PLoS ONE*. 2016 May 24;11(5):e0156473.
- 24) Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *The Journal of Pediatrics*. 2016 Apr;171:38–42.e4.
- 25) Roduit C, Scholtens S, De Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postma DS, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*. 2009 Feb 1;64(2):107–13.
- 26) Brandão HV, Vieira GO, De Oliveira Vieira T, Camargos PA, De Souza Teles CA, Guimarães AC, et al. Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: a cross-sectional study nested in a birth cohort. *BMC Pediatr*. 2016 Dec;16(1):57.
- 27) Xiong Z, Zhou L, Chen Y, Wang J, Zhao L, Li M, et al. Prevalence of eczema between cesarean-born and vaginal-born infants within 1 year of age: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2022 Jun;181(6):2237–47.
- 28) McGowan EC, Bloomberg GR, Gergen PJ, Visness CM, Jaffee KF, Sandel M, et al. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Jan;135(1):171–178.e4.
- 29) Marrs T, Jo JH, Perkin MR, Rivett DW, Witney AA, Bruce KD, et al. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Feb;147(2):613–621.e9.
- 30) Sikorska-Szaflik H, Sozańska B. Primary Prevention of Food Allergy—Environmental Protection beyond Diet. *Nutrients*. 2021 Jun 12;13(6):2025.
- 31) Gross K, Späth A, Dratva J, Zemp Stutz E. SWIFS – Swiss Infant Feeding Study. Eine nationale Studie zur Säuglingsernährung und Gesundheit im ersten Lebensjahr. 2014
- 32) 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001 Oct;45(4):520–7.
- 33) Van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, 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 Sep;58(9):833–43.
- 34) Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, Van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 May;125(5):1013–9.
- 35) Oddy WH, Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF- β on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatric Allergy Immunology*. 2010 Feb;21(1-Part-I):47–59.
- 36) Laiho K, Lampi AM, Hämäläinen M, Moilanen E, Piironen V, Arvola T, et al. Breast Milk Fatty Acids, Eicosanoids, and Cytokines in Mothers with and without Allergic Disease. *Pediatr Res*. 2003 Apr;53(4):642–7.
- 37) Wetzig H, Schulz R, Diez U, Herbarth O, Viehweg B, Borte M, 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. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2000 Jan;203(1):17–21.
- 38) Mhrshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Experimental Allergy*. 2007 May;37(5):671–9.
- 39) Pesonen M, Kallio MJT, Ranki A, Siimes MA. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin Experimental Allergy*. 2006 Aug;36(8):1011–8.
- 40) Azad MB, Vehling L, Chan D, Klopp A, Nickel NC, McGavock JM, et al. Infant Feeding and Weight Gain: Separating Breast Milk From Breastfeeding and Formula From Food. *Pediatrics*. 2018 Oct 1;142(4):e20181092.
- 41) Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity

- hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999 Aug;104(2):457–61.
- 42) Høst A, Husby S, Østerballe O. A Prospective Study of Cow's Milk Allergy in Exclusively Breast-Fed Infants: Incidence, Pathogenetic Role of Early Inadvertent Exposure to Cow's Milk Formula, and Characterization of Bovine Milk Protein in Human Milk. *Acta Paediatrica*. 1988 Sep;77(5):663–70.
 - 43) Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019 Dec 1;173(12):1137.
 - 44) Kjellman N-I M, Johansson SGO. Soy versus cow's milk in infants with a biparental history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. *Clin Experimental Allergy*. 1979 Jul;9(4):347–58.
 - 45) Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organization Journal*. 2017;10:27.
 - 46) Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 8;974.
 - 47) Dävisse-Paturet C, Raherison C, Adel-Patient K, Divaret-Chauveau A, Bois C, Dufourg M, et al. Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. *Pediatric Allergy Immunology*. 2019 Sep;30(6):614–23.
 - 48) Arbeitsgruppe Säuglingsernährung, Swiss Society of Neonatology. Ernährung des gesunden Neugeborenen. *Pädiatrie Schweiz*. 2023;
 - 49) Osborn D, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2025 Jan 28]. p. CD003741.pub2. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003741.pub2>
 - 50) ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J pediatr gastroenterol nutr*. 2008 Jan;46(1):99–110.
 - 51) Roberts G, Bahnson HT, Du Toit G, O'Rourke C, Sever ML, Brittain E, et al. Defining the window of opportunity and target populations to prevent peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023 May;151(5):1329–36.
 - 52) Scarpone R, Kimkool P, Ierodiakonou D, Leonardi-Bee J, Garcia-Larsen V, Perkin MR, et al. Timing of Allergenic Food Introduction and Risk of Immunoglobulin E-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2023 May 1;177(5):489.
 - 53) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017 Jan;389(10066):276–86.
 - 54) Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 May;139(5):1600-1607.e2.
 - 55) Spolidoro GCI, Azzolino D, Cesari M, Agostoni C. Diet Diversity Through the Life-Course as an Opportunity Toward Food Allergy Prevention. *Front Allergy*. 2021 Sep 24;2:711945.
 - 56) Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Apr;133(4):1056-1064.e7.
 - 57) Roduit C, Frei R, Loss G, Büchele G, Weber J, Depner M, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Jul;130(1):130-136.e5.
 - 58) Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):17–27.
 - 59) Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrlander C, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr*. 2017 Jul 1;171(7):655.
 - 60) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Jun;121(6):1331–6.
 - 61) Pavel AB, Renert-Yuval Y, Wu J, Del Duca E, Diaz A, Lefferdink R, et al. Tape strips from early-onset pediatric atopic dermatitis highlight disease abnormalities in nonlesional skin. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):314–25.
 - 62) Sasaki M, Sundberg M, Frei R, Ferstl R, Heye KN, Willems EP, et al. Electrical impedance spectroscopy detects skin barrier dysfunction in childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2024 Jan;79(1):142–52.
 - 63) Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 May;8(5):1721-1724.e6.
 - 64) Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Mikami M, Williams HC, Saito H, Saito-Abe M, et al. Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023 Jul;152(1):126–35.
 - 65) Bradshaw LE, Wyatt LA, Brown SJ, Haines RH, Montgomery AA, Perkin MR, et al. Emollients for prevention of atopic dermatitis: 5-year findings from the BEEP randomized trial. *Allergy*. 2023 Apr;78(4):995–1006.
 - 66) Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10228):962–72.
 - 67) Skjerven HO, Rehbindler EM, Vettukattil R, LeBlanc M, Granum B, Haugen G, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10228):951–61.
 - 68) Zhong Y, Samuel M, Van Bever H, Tham EH. Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022 Jun;77(6):1685–99.
 - 69) Perkin MR, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Boyle RJ, et al. Association of frequent moisturizer use in early infancy with the development of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Mar;147(3):967-976.e1.
 - 70) Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, Akdis CA, Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Jan;141(1):30–40.
 - 71) Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, Abramson MJ, Cranswick N, Robertson CF, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2025 Jan 29];178(1). Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/178/1/e19/6668395>
 - 72) Ní Chaoimh C, Lad D, Nico C, Puppels GJ, Wong XFCC, Common JE, et al. Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants—The STOP-AD randomised controlled trial. *Allergy*. 2023 Apr;78(4):984–94.
 - 73) Kwon Y, Cho YS, Lee YM, Kim S jin, Bae J, Jeong SJ. Changes to Gut Microbiota Following Systemic Antibiotic Administration in Infants. *Antibiotics*. 2022 Mar 31;11(4):470.
 - 74) Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, De Boer A, Lang JE, Garssen J, et al. Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: A meta-analysis. *Allergy*. 2018 May;73(5):971–86.
 - 75) Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJW. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: A dose-dependent relationship. *Pediatric Allergy Immunology*. 2013 Dec;24(8):762–71.
 - 76) Metzler S, Frei R, Schmaußer-Hechfellner E, Von Mutius E, Pekkanen J, Karvonen AM, et al. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatric Allergy Immunology*. 2019 Jun;30(4):423–33.
 - 77) Stokholm J, Sevelsted A, Bønnelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014 Aug;2(8):631–7.
 - 78) Ong MS, Umetsu DT, Mandl KD. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014 May;112(5):441-445.e1.
 - 79) Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, Zanier L, Zanotti R, Simonato L, et al. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur J Epidemiol*. 2016 Jan;31(1):85–94.

- 80) Hornef M, Pabst O, Annesi-Maesano I, Fleddermann M, Von Mutius E, Schaubeck M, et al. Allergic diseases in infancy II – oral tolerance and its failure. *World Allergy Organization Journal*. 2021 Nov;14(11):100586.
- 81) Hua MC, Chen CC, Liao SL, Yao TC, Tsai MH, Lai SH, et al. Increased fecal human beta-defensin-2 expression in preterm infants is associated with allergic disease development in early childhood. *World Allergy Organization Journal*. 2022 May;15(5):100633.
- 82) Fiocchi A, Cabana MD, Mennini M. Current Use of Probiotics and Prebiotics in Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022 Sep;10(9):2219–42.
- 83) Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatric Allergy Immunology*. 2013 Sep;24(6):556–61.
- 84) Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, et al. Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2017 Sep 1;140(3):e20163000.
- 85) Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2001 Apr;357(9262):1076–9.
- 86) Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Probiotics for Primary Prevention: No Clinical Effects of *Lactobacillus* GG Supplementation. *Pediatrics*. 2008 Apr 1;121(4):e850–6.
- 87) Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Jan;119(1):192–8.
- 88) Bertelsen RJ, Brantsæter AL, Magnus MC, Haugen M, Myhre R, Jacobsson B, et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Jan;133(1):165–171.e8.
- 89) Simpson MR, Brede G, Johansen J, Johnsen R, Storø O, Sætrum P, et al. Human Breast Milk miRNA, Maternal Probiotic Supplementation and Atopic Dermatitis in Offspring. Denning PW, editor. *PLoS ONE*. 2015 Dec 14;10(12):e0143496.
- 90) Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Feb;123(2):335–41.
- 91) Boyle RJ, Tang ML-K, Chiang WC, Chua MC, Ismail I, Nauta A, et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016 May;71(5):701–10.
- 92) Sierra C, Bernal MJ, Blasco J, Martínez R, Dalmau J, Ortuño I, et al. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2015 Feb;54(1):89–99.
- 93) Ranucci G, Buccigrossi V, Borgia E, Piacentini D, Visentin F, Cantarutti L, et al. Galacto-Oligosaccharide/Polidextrose Enriched Formula Protects against Respiratory Infections in Infants at High Risk of Atopy: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2018 Mar 1;10(3):286.
- 94) Peldan P, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhino-conjunctivitis was increased. *Clin Experimental Allergy*. 2017 Jul;47(7):975–9.
- 95) Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Mar;111:537–47.
- 96) Daliri EBM, Tango CN, Lee BH, Oh DH. Human microbiome restoration and safety. *International Journal of Medical Microbiology*. 2018 Jul;308(5):487–97.