



**HAL**  
open science

# Sensibilisation allergénique au cours des huit premières années de vie, facteurs et morbidité associés dans la cohorte de naissances PARIS

Stephan Gabet

► **To cite this version:**

Stephan Gabet. Sensibilisation allergénique au cours des huit premières années de vie, facteurs et morbidité associés dans la cohorte de naissances PARIS. Allergologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. NNT : 2017USPCB031 . tel-01908958

**HAL Id: tel-01908958**

**<https://theses.hal.science/tel-01908958>**

Submitted on 30 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Université Paris Descartes

École doctorale 393

EA 4064 – *Épidémiologie environnementale : Impact sanitaire des pollutions*

## **Sensibilisation allergénique au cours des huit premières années de vie, facteurs et morbidité associés dans la cohorte de naissances PARIS**

Par Stephan GABET

Thèse de Doctorat en Épidémiologie

Dirigée par le Professeur Isabelle MOMAS  
Codirigée par le Professeur Nathalie SETA

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2017

Devant un jury composé de :

Rapporteurs      Monsieur le Professeur Frédéric DE BLAY  
*Université de Strasbourg*

Madame le Docteur Valérie SIROUX  
*Université Grenoble Alpes*

Examineurs      Madame le Docteur Isabella ANNESI-MAESANO  
*Université Pierre et Marie Curie*

Madame le Professeur Sylvie CHOLLET-MARTIN  
*Université Paris Sud*

Monsieur le Docteur Nhàn PHAM-THI  
*MD, PhD, Pasteur, Paris*



# LABORATOIRE D'ACCUEIL



EA 4064  
Épidémiologie  
environnementale :  
Impact sanitaire  
des pollutions

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité  
Faculté de Pharmacie de Paris  
Département Produits de santé et santé publique  
EA 4064, Épidémiologie environnementale : Impact sanitaire des pollutions  
4 avenue de l'Observatoire  
75270 Paris Cedex 06  
France  
Tel : +33 1 53 73 97 28



# FINANCEMENTS

Les travaux présentés dans cette thèse n'auraient pu être réalisés sans le soutien financier, logistique et humain de la Mairie de Paris, dont la Cellule Cohorte, sous la tutelle de la Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé (DASES), assure le suivi de la cohorte *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* (PARIS).

Le bilan clinico-biologique à 18 mois a eu lieu au Centre des examens de santé de l'enfant de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) et, pour les enfants ne relevant pas du régime général de la sécurité sociale, au Centre Médico-Social Saint-Marcel de la Mairie de Paris. Ce dernier a également assuré la constitution des biothèques tandis que le Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire de l'Hôpital Armand-Trousseau (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP) a eu en charge le dosage des IgE.

Le bilan clinico-biologique à 8/9 ans a été réalisé au sein du service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) de l'Hôpital Armand-Trousseau ainsi qu'au sein du service de Pneumo-pédiatrie et du Centre d'Investigation Clinique (CIC) de l'Hôpital Necker-Enfants Malades. Selon le lieu du bilan, les biothèques ont été constituées et conservées au service d'Hématologie biologique de l'Hôpital Armand-Trousseau ou au Centre Médico-Social Saint-Marcel de la Mairie de Paris. À présent, la biothèque est centralisée au Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP). J'ai eu personnellement en charge la gestion de la biothèque et le dosage des IgE totales et spécifiques à 8/9 ans. Les tests utiles à ces dosages ont été financés par le projet *Mechanisms of the Development of ALLergy* (MeDALL).

La première année de cette thèse a été financée dans le cadre de mes fonctions de pharmacien-coordonateur du bilan de santé à 8/9 ans, attaché à la Cellule Cohorte de la Mairie de Paris. Les deux années suivantes ont fait l'objet d'un financement de l'Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail (Anses) dans le cadre de l'appel à propositions de recherche 2015 du Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail (PNREST).





# RÉSUMÉ

## Titre

Sensibilisation allergénique au cours des huit premières années de vie, facteurs et morbidité associés dans la cohorte de naissances PARIS

## Résumé

Contexte. Les premières années de vie apparaissent particulièrement propices au développement de la sensibilisation allergénique.

Objectifs. Cette thèse vise à : i) décrire les profils de sensibilisation allergénique chez le nourrisson et l'enfant, ii) étudier l'association entre ces profils et la morbidité allergique et iii) identifier les facteurs de risque de cette sensibilisation.

Méthodes. Dans le cadre du suivi de la cohorte prospective de naissances en population générale *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* (PARIS), la sensibilisation allergénique a été évaluée chez 1 860 nourrissons à 18 mois et 1 007 enfants à 8/9 ans par dosage des IgE spécifiques dirigées contre 16 et 19 allergènes, respectivement. Les informations concernant la santé et le cadre de vie des enfants ont été recueillies par questionnaires standardisés répétés. Des profils de sensibilisation et des profils de morbidité ont été identifiés par classification non supervisée et mis en relation par régression logistique multinomiale. Enfin, les facteurs associés à la sensibilisation allergénique chez le nourrisson ont été étudiés par régression logistique multivariée.

Résultats. Dès 18 mois, 13,8% des enfants étaient sensibilisés et 6,2%, multi-sensibilisés. À 8/9 ans, ces prévalences étaient de 34,5% et 19,8%, respectivement. Les profils de sensibilisation identifiés chez le nourrisson (3) et dans l'enfance (5) différaient au regard de la morbidité allergique. L'analyse étiologique a permis de préciser le rôle des expositions précoces aux allergènes et aux microorganismes sur la sensibilisation allergénique.

Conclusion. Cette thèse contribue à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique, et ce, dès les premières années de vie. Cette connaissance est essentielle à la prévention des maladies allergiques qui en découlent.

## Mots clés

Cohorte de naissances, concentrations sériques en IgE spécifiques, facteurs de risque, méthodes non supervisées, morbidité allergique, sensibilisation précoce.





# ABSTRACT

## Title

Allergic sensitization over the first eight years of life, associated factors and morbidity in PARIS birth cohort

## Abstract

**Background.** The first years of life appear to be critical for the development of allergic sensitization.

**Objectives.** This thesis aims: i) to describe allergic sensitization profiles in infants and children, ii) to assess the link between these sensitization profiles and allergic morbidity, and iii) to identify risk factors for allergic sensitization.

**Methods.** This work concerns children involved in the *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* (PARIS) population-based prospective birth cohort. Allergic sensitization was assessed in 1,860 18-month-old infants and 1,007 8/9-year-old children by specific IgE measurements towards 16 and 19 allergens, respectively. Lifelong health and living condition data were collected by repeated standardized questionnaires. Sensitization profiles and morbidity profiles were identified using unsupervised classification, and related to each other by multinomial logistic regression. Finally, risk factors for early allergic sensitization were assessed by multivariate logistic regression.

**Results.** As soon as 18 months of age, 13.8% of children were sensitized and 6.2%, multi-sensitized. When 8/9 years old, corresponding prevalence was 34.5% and 19.8%, respectively. Sensitization profiles identified in infancy (3) and in childhood (5) differed in terms of allergic morbidity. Risk factor analysis allowed to clarify the role of early exposure to allergens and microorganisms on allergic sensitization.

**Conclusion.** This thesis improves the natural history of allergic sensitization understanding, as soon as the first years of life. This knowledge is essential for subsequent disease preventing.

## Keywords

Allergic morbidity, birth cohort, data driven approach, early allergic sensitization, risk factors, specific IgE levels.



# VALORISATION SCIENTIFIQUE

## Articles

### Articles publiés dans des revues scientifiques à comité de lecture

Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in PARIS birth cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219:792–800.

Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:831–837.

### Article en cours de finalisation

Gabet S, Rancière F, Just J, de Blic J, Amat F, Lezmi G, Seta N, Momas I. Allergic sensitization and morbidity pathways in childhood in PARIS birth cohort.

## Communications

### Communication orale courte

Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Early polysensitisation is a risk factor for allergic multimorbidity in the PARIS birth cohort. In: 2016 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) International Congress. Vienna (Austria); June 11–15 2016.

### Communications affichées

Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in a French birth cohort. In: 2016 International Society for Environmental Epidemiology (ISEE) International Congress. Roma (Italy); September 1–4 2016.

Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Sensibilisation allergénique chez le nourrisson : prévalence et facteurs associés dans la cohorte de naissances PARIS. Séminaire annuel de l'ED 393. Saint-Malo, du 19 au 21 octobre 2015.

Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Sensibilisation allergénique précoce : facteur de risque de multi-morbidité allergique dans l'enfance ? Séminaire annuel de l'ED 393. Saint-Malo, du 24 au 26 octobre 2016.



# REMERCIEMENTS

Au Professeur Isabelle MOMAS,

Au Professeur Nathalie SETA,

Directrice et Codirectrice de thèse,

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mon parcours, tout d'abord en Master, puis en Doctorat. Pendant ces trois années de thèse passées auprès de vous, j'ai eu l'honneur de bénéficier de votre expérience, de votre rigueur scientifique, de votre encadrement et de vos conseils. Nos réunions de travail et nos nombreuses conversations ont toujours été riches en partage et en bonne humeur. Je vous en suis infiniment reconnaissant.

Au Professeur Frédéric DE BLAY,

Au Docteur Valérie SIROUX,

Rapporteurs,

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour le temps que vous avez consacré à l'évaluation de mon manuscrit et l'intérêt que vous avez porté à mon travail en acceptant cette charge.

Au Docteur Isabella ANNESI-MAESANO,

Au Professeur Sylvie CHOLLET-MARTIN,

Au Docteur Nhàn PHAM-THI,

Examineurs,

Je vous suis reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté à mon travail en participant à mon jury de thèse, c'est un honneur pour moi.

Par ailleurs, je remercie chaleureusement le Professeur Jocelyne JUST pour sa disponibilité, sa bienveillance et ses précieux éclairages sur le plan clinique. J'en profite pour remercier aussi tous ceux qui m'ont aidé dans mes travaux.

Un grand merci à l'ensemble des membres de l'EA 4064, Cristina, Dorota, Fanny, Gabrielle, Gaëlle, Jean, Lynda, Malika, Nicolas, Sophie et Vanessa, aux côtés de qui j'ai eu la chance de passer ces trois années. Je vous remercie profondément pour votre accueil et votre bonne humeur au quotidien. Mention spéciale pour Lynda et Vanessa qui m'ont beaucoup aidé pour l'impression du manuscrit et la logistique de la soutenance. Grâce à vous tous, cette thèse a été une expérience joyeuse, enrichissante et épanouissante.

Un grand merci également à l'équipe de la Cohorte PARIS, Bruno, Dominique et Marianne. Je vous remercie pour le travail formidable que vous faites. C'est toujours un plaisir de revenir vous voir à Chaligny.

De même, un grand merci à l'équipe de choc du bilan de santé de la Cohorte PARIS, Adèle, Anne, Bernard, Dorothée, Eve, Mathieu et Patricia, pour votre enthousiasme et votre sympathie. Merci pour tous ces bons moments passés à l'occasion du bilan ou autour d'un bon repas.

Bien sûr, la Cohorte PARIS ne serait rien sans la participation des familles, que je remercie de leur engagement au fil des années.

Je tiens aussi à remercier les membres d'ASPERISK, Gaëlle, Laura, Mahsa, Mathilde et Robin. Qu'il est bon de vivre cette aventure associative en votre compagnie. Merci pour nos échanges toujours fructueux et amicaux.

Je remercie tout autant mes chers confrères de l'*International Journal of the Pedagogical Committee*. Merci pour tous ces actes manqués, ces projets avortés et ces rêves envolés.

Un immense merci également à tous mes amis. Vous êtes pour moi une source intarissable de joie, de rires et de bonheur. La vie serait bien triste sans vous.

Je remercie de tout cœur mes parents, André et Claudine, mes sœurs, Charlotte et Christelle, et toute ma famille de leur amour et de m'avoir toujours soutenu dans mes projets.

Enfin, merci à toi, nicoB, pour ton soutien sans faille et tes conseils toujours avisés. Merci aussi pour toute cette charge mentale que tu supportes. Merci pour ces moments heureux que nous vivons ensemble, pour nos conversations passionnantes et *farandolesques*, et pour ta curiosité qui nous emmène aux quatre coins du monde. Merci pour ton amour, tout simplement.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>1</b>
<b>ÉTAT DE L'ART .....</b>	<b>5</b>
<b>I. MALADIES ALLERGIQUES.....</b>	<b>7</b>
I.1. PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE À L'ÉCHELLE MONDIALE.....	7
I.2. DÉFINITIONS ET SYMPTÔMES DES MALADIES ALLERGIQUES.....	8
Asthme .....	8
Rhinite ou rhino-conjonctivite allergique .....	8
Dermatite atopique.....	8
Allergie alimentaire .....	9
I.3. PRÉVALENCES.....	9
<b>II. SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE .....</b>	<b>10</b>
II.1. PREMIER PAS VERS LA MALADIE ALLERGIQUE.....	10
II.2. CARACTÉRISATION DES ALLERGÈNES .....	10
II.3. PHYSIOPATHOLOGIE .....	11
Phase de sensibilisation .....	11
Phase effectrice .....	11
II.4. EXPLORATION DE LA SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE .....	12
<b>III. SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.....</b>	<b>14</b>
III.1. PRÉVALENCES.....	14
Chez le nourrisson et le jeune enfant .....	14
Chez l'enfant et l'adolescent.....	15
Chez l'adulte .....	15
III.2. HISTOIRE NATURELLE DE LA SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE.....	16
Temporalité de la sensibilisation aux allergènes .....	16
Précocité de la sensibilisation allergénique .....	16
Mono- et multi-sensibilisation .....	17
Concentrations sériques en IgE.....	18
Profils et trajectoires de sensibilisation allergénique.....	18
<b>IV. SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE : FACTEURS DE RISQUE .....</b>	<b>24</b>
IV.1. FACTEURS INDIVIDUELS.....	24
Sexe.....	24
Génétique et épigénétique.....	24
Antécédents familiaux de maladie allergique .....	27
Âge gestationnel et poids de naissance .....	27
Saison de naissance.....	28
Surcharge pondérale .....	28



IV.2. FACTEURS EN LIEN AVEC L'HYPOTHÈSE HYGIÉNISTE .....	29
Environnement rural .....	29
Exposition aux microorganismes environnementaux .....	30
Césarienne.....	31
Contact avec d'autres enfants .....	31
Infections .....	32
Vaccination .....	33
Anthroposophie.....	33
Mode et cadre de vie .....	33
IV.3. MICROBIOTE INTESTINAL.....	34
IV.4. FACTEURS EN LIEN AVEC LA NUTRITION .....	35
Allaitement.....	35
Diversification alimentaire et exposition aux trophallergènes .....	35
Régimes alimentaires et apports en antioxydants .....	36
Acides gras.....	36
Vitamine D.....	38
Acide folique.....	39
Alcool.....	39
Probiotiques et prébiotiques.....	39
IV.5. EXPOSITION AUX ALLERGÈNES .....	40
Voies d'exposition aux allergènes .....	40
Exposition aux allergènes via le lait maternel .....	41
Exposition aux acariens .....	42
Exposition aux blattes .....	43
Exposition aux allergènes d'animaux domestiques .....	43
Exposition aux pollens et aux végétaux.....	44
IV.6. EXPOSITION AUX POLLUANTS CHIMIQUES .....	45
Exposition à la fumée de tabac .....	45
Exposition à la pollution liée au trafic automobile .....	46
Exposition à d'autres polluants.....	47
<b>V. SYNTHÈSE DE L'ÉTAT DE L'ART .....</b>	<b>48</b>
<b><u>OBJECTIFS DE LA THÈSE .....</u></b>	<b><u>51</u></b>
<b><u>MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</u></b>	<b><u>55</u></b>
<b>I. POPULATION.....</b>	<b>57</b>
I.1. PRÉSENTATION DE LA COHORTE DE NOUVEAU-NÉS PARIS.....	57
I.2. MÉTHODE ET PARTICIPATION.....	57
I.3. ÉTHIQUE ET CONSENTEMENTS .....	58
<b>II. DONNÉES RECUEILLIES .....</b>	<b>59</b>
II.1. À LA MATERNITÉ .....	59
II.2. LORS DU SUIVI PROSPECTIF DES ENFANTS .....	59
Suivi sanitaire par questionnaires .....	59
Bilans clinico-biologiques .....	59
Suivi environnemental et comportemental .....	60

---

<b>III. DONNÉES DE SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE .....</b>	<b>61</b>
III.1. DOSAGE DES IGE .....	61
III.2. TESTS CUTANÉS ALLERGOLOGIQUES .....	62
<b>IV. EXPLOITATION DES DONNÉES .....</b>	<b>64</b>
IV.1. ESTIMATION DE PRÉVALENCES .....	64
IV.2. IDENTIFICATION DE PROFILS PAR MÉTHODE NON SUPERVISÉE .....	64
Profils allergiques précoces .....	65
Profils de sensibilisation allergénique au cours de l'enfance .....	65
Profils de morbidité allergique au cours de l'enfance .....	67
IV.3. MISE EN RELATION DES PROFILS DE SENSIBILISATION ET DES PROFILS DE MORBIDITÉ IDENTIFIÉS SUR LES HUIT PREMIÈRES ANNÉES DE VIE.....	67
IV.4. IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE CHEZ LE NOURRISSON .....	68
<b><u>RÉSULTATS .....</u></b>	<b><u>69</u></b>
<b>I. SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE ET FACTEURS ASSOCIÉS CHEZ LE NOURRISSON .....</b>	<b>73</b>
<b>II. SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE PRÉCOCE ET MORBIDITÉ ALLERGIQUE CHEZ L'ENFANT .....</b>	<b>85</b>
<b>III. SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE DANS L'ENFANCE ET MORBIDITÉ ALLERGIQUE ASSOCIÉE.....</b>	<b>95</b>
<b>IV. CONCORDANCE ENTRE DEUX TECHNIQUES D'EXPLORATION DE LA SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE CHEZ L'ENFANT À 8/9 ANS .....</b>	<b>117</b>
<b><u>DISCUSSION GÉNÉRALE .....</u></b>	<b><u>119</u></b>
<b><u>CONCLUSION.....</u></b>	<b><u>135</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE .....</u></b>	<b><u>141</u></b>
<b><u>ANNEXES.....</u></b>	<b><u>169</u></b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I.</b> Revue des études d'identification non supervisée de profils et de trajectoires de sensibilisation allergénique .....	20
<b>Tableau II.</b> Revue des facteurs de risque avérés et potentiels de la sensibilisation allergénique .....	25
<b>Tableau III.</b> Liste des IgE spécifiques dosées à 18 mois et à 8/9 ans.....	62
<b>Tableau IV.</b> Présentation des différentes méthodes de classification non supervisées utilisées dans cette thèse.....	66
<b>Tableau V.</b> Concordance entre les dosages des IgE spécifiques et les résultats des tests cutanés allergologiques, réalisés chez l'enfant à 8/9 ans .....	118

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> De l'allergène à l'allergie.....	11
<b>Figure 2.</b> Physiopathologie des hypersensibilités allergiques IgE dépendantes .....	12
<b>Figure 3.</b> Prévalences de la sensibilisation aux allergènes (bleu), aux pneumallergènes (jaune) et aux trophallergènes (vert), estimées par dosage des IgE spécifiques ( $\geq 0,35$ kU <sub>A</sub> /L) (a) à 4/6 ans et (b) à 8/10 ans dans 5 cohortes de naissances européennes .....	15
<b>Figure 4.</b> Suivi de la cohorte de naissances PARIS .....	60
<b>Figure 5.</b> Suivi, participation aux bilans de santé et inclusion dans cette thèse des enfants de la cohorte de naissances PARIS .....	72

---

## LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1.** Contrôle de la comparabilité des résultats des dosages des IgE sériques, par répétition des dosages d'une vingtaine d'aliquotes de sérum prélevé à 18 mois ..... 173
- Annexe 2.** Communication affichée des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique et les facteurs associés chez le nourrisson (Étude 1), présentée à l'occasion du Congrès International 2016 organisé par l'*International Society for Environmental Epidemiology* (ISEE), à Rome (Italie), du 1<sup>er</sup> au 4 septembre 2016 ..... 175
- Annexe 3.** Communication orale courte des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique précoce et la morbidité allergique chez l'enfant (Étude 2), présentée à l'occasion du Congrès International 2016 organisé par l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), à Vienne (Autriche), du 11 au 15 juin 2016 ..... 179
- Annexe 4.** Communication affichée des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique et les facteurs associés chez le nourrisson (Étude 1), présentée à l'occasion du séminaire annuel de l'ED 393, à Saint-Malo, du 19 au 21 octobre 2015..... 183
- Annexe 5.** Communication affichée des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique précoce et la morbidité allergique chez l'enfant (Étude 2), présentée à l'occasion du séminaire annuel de l'ED 393, à Saint-Malo, du 24 au 26 octobre 2016 ..... 187
- Annexe 6.** Maquette de kakemono des résultats des dosages d'IgE spécifiques à 18 mois et à 8/9 ans, préparée en vue d'une vulgarisation de ces résultats auprès des familles participant au suivi de la cohorte PARIS, lors de la Journée Cohorte du 9 décembre 2016.. 191
- Annexe 7.** Exemple du Journal n°4 - septembre 2016, envoyé par courrier aux familles, afin de les informer de l'évolution du suivi des enfants et de leur présenter les derniers résultats scientifiques de la cohorte PARIS ..... 195

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

25(OH)D : 25-hydroxy-vitamine D

ACL : analyse en classes latentes

ACM : analyse des correspondances multiples

ACP : analyse en composantes principales

AIC : Akaike information criterion

ALADDIN : Assessment of Lifestyle and Allergic Disease During INfancy

ALSPAC : Avon Longitudinal Study of Parents and Children

AMICS : Asthma Multicentre Infant Cohort Study

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail

AP-HP : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

BAMSE : Stockholm Children Allergy and Environmental Prospective Birth Cohort

BIC : Bayes information criterion

CAH : classification ascendante hiérarchique

CAPS : Childhood Asthma Prevention Study

CCCEH : Columbia Center for Children's Environmental Health

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CHCP : classification hiérarchique sur composantes principales

CHEER : Children's Health and Environmental Research

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CLA : acide linoléique conjugué

CMV : cytomégalovirus

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

COAST : Childhood Origins of ASThma

COPSAC<sub>2000</sub> : Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood 2000

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPP : Comité de Protection des Personnes

DASES : Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé de la Mairie de Paris

DHA : acide docosahexaénoïque

DNA : acide désoxyribonucléique

EA : Équipe d'accueil

EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EBV : virus d'Epstein-Barr

ECRHS : European Community Respiratory Health Survey

ED : École doctorale

---

EDEN : Étude de cohorte généraliste, menée en France sur les Déterminants pré et post natal  
précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'ENfant

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

EGEA : Étude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme,  
l'hyperréactivité bronchique et l'atopie

ELFE : Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

ENNS : Étude Nationale Nutrition Santé

ENRIECO : Environmental Health Risk in European Birth Cohorts

EPA : acide eicosapentaénoïque

ESPGHAN : European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition

FeNO : fraction expirée de monoxyde d'azote

FR : Facteur de risque

GA<sup>2</sup>LEN : Global Allergy and Asthma European Network

GABRIELA : Multidisciplinary Study to Identify the Genetic and Environmental Causes of  
Asthma in the European Community [GABRIEL] Advanced

GINI : German Infant Nutritional Interventions-Study

HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

HLA : human leukocyte antigen

IgE : immunoglobulines E

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

INMA : INfancia y Medio Ambiente

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IOTF : International Obesity Task Force

IoW : Isle of Wight

ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood

ISAC : Immuno Solid-phase Allergy Chip

ISEE : International Society for Environmental Epidemiology

KOALA : Child, Parent and Health: Lifestyle and Genetic Constitution

kU/L : kilo-unité par litre

kU<sub>A</sub>/L : kilo-unité d'anticorps par litre

LARS : Leipzig Allergy High-Risk Children Study

LHVP : Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris

LISA : Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of  
Allergies in Childhood

MAAS : Manchester Asthma and Allergy Study

MACS : Melbourne Atopy Cohort Study

MAS : Multicenter Allergy Study

MeDALL : Mechanisms of the Development of ALLergy

MOCEH : MOthers and Children's Environmental Health

NFBC : Northern Finland Birth Cohort

NHANES : National Health and Nutrition Examination Surveys

NO : monoxyde d'azote

NO<sub>2</sub> : dioxyde d'azote

NO<sub>x</sub> : oxydes d'azote

nsLTP : protéines non spécifiques de transfert de lipides

O<sub>3</sub> : ozone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : odd ratio

ORa : odd ratio ajusté

ORCA : Observatory of Respiratory risks linked with Cutaneous Atopy

PARIS : Pollution and Asthma Risk: an Infant Study

PARSIFAL : Prevention of Allergy-Risk Factors for Sensitization in Children Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle

PASTURE : Protection Against Allergy: Study in Rural Environments

PCS : Professions et catégories socioprofessionnelles

PÉLAGIE : Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance

PIAMA : Dutch Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy

PM<sub>10</sub> : particulate matter <10 µm

PM<sub>2,5</sub> : particulate matter <2,5 µm

PNREST : Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail

PR-10 : pathogenesis-related protein

ROR : rougeole-oreillons-rubéole

RSV : virus respiratoire syncytial

TCA : tests cutanés allergologiques

TCEAS : Taiwan Childhood Environment and Allergic diseases Study

Th : Lymphocyte T helper

UE : Union Européenne

URECA : URban Environment and Childhood Asthma

UV : ultra-violets

WAO : World Allergy Organisation

WHEALS : Wayne County Health, Environment, Allergy and Asthma Longitudinal Study

# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

---





# INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les maladies allergiques telles que l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires constituent un problème majeur de santé publique. Leurs prévalences ne cessent d'augmenter dans le monde, chez l'adulte (1–3) comme chez l'enfant (4,5). Aujourd'hui, les allergies sont les pathologies chroniques les plus fréquentes dans l'Union Européenne (UE), concernant un tiers de la population (6). L'impact économique des maladies allergiques dans l'UE, en additionnant les coûts directs et indirects, est estimé entre environ 50 et 150 milliards d'euros par an (6).

Ces maladies allergiques sont la résultante d'un problème sous-jacent au niveau du système immunitaire, nommé sensibilisation allergénique, qui se traduit par une production anormalement élevée en immunoglobulines E (IgE) spécifiquement dirigées contre un ou plusieurs allergènes. Ces derniers sont des éléments de notre environnement (protéines alimentaires, acariens, poils de chat, pollens, ...), normalement inoffensifs et tolérés par le plus grand nombre. Pourtant, suite à une exposition à ces allergènes, une partie de la population se sensibilise et fait ainsi le premier pas biologique vers l'allergie clinique.

Cette frontière entre tolérance et sensibilisation est toujours en discussion dans la littérature. De plus, les individus qui se sensibilisent ne déclarent pas de façon systématique une maladie allergique. L'identification de profils et de trajectoires de sensibilisation allergénique – dès le plus jeune âge – apparaît comme une approche indispensable à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique. Mieux appréhendée, la sensibilisation allergénique pourrait être mieux anticipée et mieux prise en charge, et ce, dans une démarche de prévention des maladies allergiques subséquentes.

L'étude de cette sensibilisation allergénique est d'autant plus essentielle que la prévalence de la sensibilisation allergénique a fortement augmenté dans les 30 dernières années. Or, cet accroissement ne saurait s'expliquer uniquement par une amélioration de son exploration. Il est clair, en effet, que la sensibilisation est multifactorielle et que de nombreux facteurs peuvent influencer son développement et son évolution. Cependant, ces facteurs, individuels, comportementaux et environnementaux, nécessitent d'être mieux documentés et les fenêtres d'exposition, mieux caractérisées. Cette connaissance est un prérequis à l'identification des populations vulnérables et à une meilleure maîtrise des expositions.

Enfin, les premières années de vie constituent une fenêtre immunologique propice au développement de la sensibilisation allergénique. Il semble donc pertinent de considérer cette période de la vie avec une attention particulière. La littérature traitant de la sensibilisation

allergénique chez le nourrisson est cependant lacunaire. Dans ce contexte, les cohortes de nouveau-nés, au suivi longitudinal et prospectif dès la naissance, offrent un support d'étude de choix pour une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique.

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans le cadre de la cohorte de nouveau-nés *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* (PARIS). Le suivi de cette cohorte francilienne, prospective et en population générale, est spécialement destiné à étudier l'histoire naturelle des maladies respiratoires et allergiques, de la naissance jusqu'à l'adolescence. Cette étude longitudinale, menée depuis 2003 sous la responsabilité du Professeur Isabelle MOMAS, offre l'opportunité d'étudier les relations qui existent entre le développement de ces maladies et les caractéristiques de l'environnement, du mode et du cadre de vie des enfants.

Ce manuscrit de thèse s'articule autour de plusieurs parties. La première dresse un état des connaissances ayant trait à la sensibilisation allergénique, ainsi qu'aux facteurs et aux morbidités associés. Les objectifs de cette thèse, ainsi que les outils utilisés et les méthodes mises en œuvre pour y répondre, seront ensuite détaillés. Les résultats des études menées au travers de cette thèse seront présentés en quatre volets, qui s'intéressent successivement : à la description de la sensibilisation allergénique chez le nourrisson et aux facteurs de risque associés, à la mise en évidence par une approche non supervisée de groupes d'enfants présentant des caractéristiques biologiques et phénotypiques communes, tout d'abord dans la petite enfance, puis au cours des huit premières années de vie, et enfin à la concordance des résultats obtenus par deux techniques d'exploration de la sensibilisation allergénique chez l'enfant. Ces différents travaux seront ensuite discutés dans leur ensemble. Enfin, une dernière partie sera consacrée aux conclusions et aux perspectives qui peuvent être tirées de cette thèse.

# ÉTAT DE L'ART

---



# ÉTAT DE L'ART

La première partie de cette thèse est consacrée à un état des connaissances portant sur la sensibilisation allergénique, ainsi que sur les facteurs et les morbidités qui lui sont associés. Un premier chapitre présentera les différentes maladies allergiques et leur impact dans le monde en matière de santé publique. Ensuite, un second chapitre introduira la sensibilisation allergénique, sa définition, sa physiopathologie et son exploration. Un troisième chapitre détaillera les données épidémiologiques relatives à la sensibilisation allergénique. L'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique, en lien avec la morbidité allergique, sera également abordée dans ce chapitre. Enfin, un quatrième et dernier chapitre fera l'inventaire des facteurs de risque potentiels ou avérés de la sensibilisation allergénique.

## I. Maladies allergiques

### I.1. Problème de santé publique à l'échelle mondiale

Sous le terme de maladies allergiques sont désignés l'asthme, la rhinite ou rhino-conjonctivite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires. Ces maladies constituent un problème majeur de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les classe en effet en quatrième position au regard du nombre de cas dans le monde après les cancers, les pathologies cardiovasculaires et le Sida (7). De plus, dans l'UE, avec environ un tiers de la population concernée, les allergies représentent les maladies chroniques les plus fréquentes (6).

Les maladies allergiques citées précédemment sont toutes répertoriées dans la catégorie des « hypersensibilités de type I ou immédiates » selon la classification proposée par Gell et Coombs en 1975 (8) et dans la catégorie des « hypersensibilités allergiques IgE dépendantes » selon la classification établie par l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) en 2000 (9).

Passons à présent en revue les définitions de ces maladies, établies par l'EAACI et la *World Allergy Organisation* (WAO) (9,10), ainsi que leurs traductions cliniques, avant d'en aborder les aspects épidémiologiques.

## I.2. Définitions et symptômes des maladies allergiques

### Asthme

L'asthme est défini comme un syndrome inflammatoire chronique des voies aériennes, associé à une hyperréactivité bronchique, à une réduction du calibre des voies respiratoires et à une diminution de l'écoulement de l'air qui se traduit par des épisodes de sifflements. D'un point de vue fonctionnel, l'asthme est un trouble obstructif expiratoire variable, en rapport avec un rétrécissement diffus des bronches de petit et moyen calibre, dans lequel les polynucléaires éosinophiles, les lymphocytes T et les mastocytes jouent un rôle déterminant. D'un point de vue clinique, c'est un syndrome fait d'au moins trois accès de dyspnée expiratoire sifflante, réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement, quels que soient l'âge et les facteurs déclenchant les symptômes. Bien que tous les asthmes ne soient pas allergiques, on estime qu'environ 80% des asthmes chez l'enfant sont IgE-médiés.

### Rhinite ou rhino-conjonctivite allergique

La rhinite allergique est définie comme une inflammation des muqueuses nasales provoquée par une réaction d'hypersensibilité IgE-médiée, suite à une exposition à des allergènes. Les muqueuses nasales sont infiltrées par différentes cellules inflammatoires telles que des polynucléaires éosinophiles, des mastocytes et des macrophages. Lorsque le mécanisme immunologique est aussi localisé dans la conjonctive, on parle alors de rhino-conjonctivite allergique. Ces affections peuvent être différenciées en deux types, intermittentes ou persistantes, à l'aune de la durée des symptômes, qui peuvent être des éternuements, un nez qui coule clair ou un nez bouché, conjugués en cas de rhino-conjonctivite, à des larmoiements et des démangeaisons oculaires.

### Dermatite atopique

La dermatite atopique (ou eczéma atopique) est caractérisée par une dermatose inflammatoire chronique et récurrente et par une perturbation de la fonction de barrière de l'épiderme, associées à une sensibilisation allergénique. Sur le plan histologique, la dermatite atopique se traduit par un œdème intercellulaire épidermique et un important infiltrat péri-vasculaire de cellules dendritiques, de lymphocytes et de macrophages. Le développement initial de la dermatite atopique peut aussi être favorisé intrinsèquement (mutation du gène codant pour la filaggrine, protéine structurelle de l'épiderme). Les symptômes de dermatite atopique, à savoir des plaques sèches et prurigineuses de boutons, avec une localisation typique et pouvant apparaître et disparaître sur de longues périodes, peuvent se manifester dès les premiers mois de vie. Néanmoins, la localisation des lésions varie avec l'âge : principalement sur les zones convexes du visage et des membres chez le nourrisson, au niveau des zones de flexion, des fesses et autour du cou, des yeux et des oreilles chez l'enfant, puis au niveau des zones de flexion, sur la tête et dans le cou chez les patients plus âgés.

## Allergie alimentaire

L'allergie alimentaire correspond à un ensemble de réactions IgE-dépendantes provoquées par l'ingestion mais aussi par l'inhalation ou au contact d'un aliment. La majorité des allergies alimentaires surviennent au cours des premières années de vie, principalement au lait de vache, au blanc d'œuf, à l'arachide et aux fruits à coque. Sur le plan clinique, les symptômes diffèrent en matière de localisation et de sévérité : picotements sur les lèvres, la langue ou le pharynx, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, ...), démangeaisons et éruptions cutanées, urticaire, gêne respiratoire, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

### I.3. Prévalences

Les prévalences, très hétérogènes entre les pays, indiquent que : 4 à 18% de la population serait concernée par un asthme (2,11,12), 17 à 30% par une rhinite allergique (1,13), environ 10% par une dermatite atopique (14) et 2 à 4% par une allergie alimentaire (15,16) (ces données sont exclusivement des prévalences de maladie actuelle).

Chez l'enfant et l'adolescent, les données épidémiologiques en population générale – issues majoritairement d'enquêtes transversales à grande échelle comme le programme *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) ou de cohortes de naissances – indiquent des prévalences de 2,6 à 12,9% pour l'asthme (17–21), de 4,0 à 32,8% pour la rhinite allergique (17–20), de 8,1 à 28,2% pour la dermatite atopique (17–19,22,23) et entre 3 et 8% pour les allergies alimentaires (16,24). Les allergies respiratoires représentent les pathologies chroniques les plus fréquentes chez l'enfant (25).

De plus, comme l'a souligné le projet *Mechanisms of the Development of ALLergy* (MeDALL) – consortium d'une vingtaine de cohortes de naissances européennes – la multimorbidité est un aspect important dans les maladies allergiques (18,26,27). Ainsi, au moins deux maladies allergiques différentes sont diagnostiquées chez 12,1% des jeunes adultes (28).

Les maladies allergiques sont un problème d'autant plus inquiétant que de nombreuses études épidémiologiques ont observé une augmentation des prévalences à travers le monde au cours des trente dernières années, chez l'adulte (1–3,13) comme chez l'enfant (4,5,20,28–30). L'OMS estime qu'au vu des tendances actuelles, les allergies devraient concerner la moitié de la population mondiale d'ici 2050. Néanmoins, plusieurs études ont rapporté des courbes de prévalence tendant à se stabiliser voire à s'infléchir (16,17,31,32), notamment pour l'asthme dans les pays industrialisés et à forte prévalence (1,5,29).

Or, la sensibilisation allergénique – thématique centrale de cette thèse – est un préalable à l'apparition des signes de la maladie allergique. Nous allons donc à présent nous intéresser à cette sensibilisation allergénique, premier pas biologique vers la maladie clinique.



## II. Sensibilisation allergénique

### II.1. Premier pas vers la maladie allergique

La sensibilisation allergénique est définie comme une réponse immunologique inadaptée de l'organisme face à son environnement. Elle se traduit biologiquement par une production élevée en IgE spécifiquement dirigées contre un allergène auquel le sujet a été exposé. La sensibilisation allergénique est à distinguer de l'atopie qui désigne une prédisposition génétiquement déterminée à synthétiser des IgE, aptitude se manifestant le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence (Figure 1) (10).

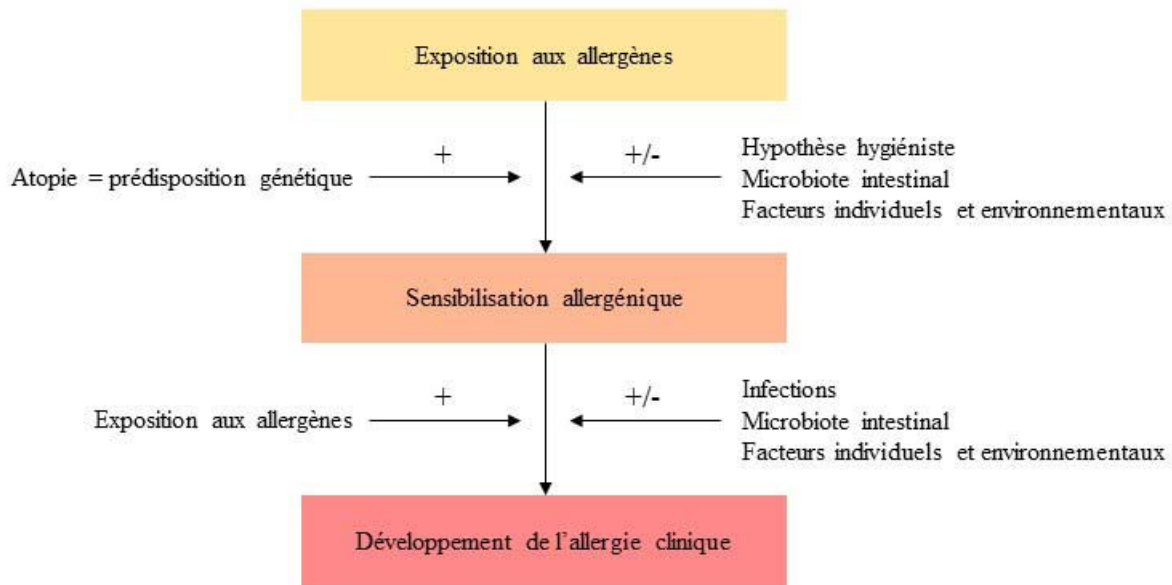
La sensibilisation allergénique apparaît comme prédictive de ces maladies dans de nombreuses études menées, soit en population générale chez l'adulte (33–35) ou chez l'enfant (36,37), soit chez des enfants à risque d'allergie (i.e. dont l'un ou les deux parents sont atteints d'une maladie allergique) (38–40). Il est estimé que 30 à 56%, 40 à 46% et 19 à 32% des cas d'asthme, de rhinite et de dermatite atopique sont attribuables à la sensibilisation allergénique, respectivement (41–44). De plus, Pinart *et al.* (2014) (18) ont estimé dans le cadre du projet MeDALL que 38% des cas de comorbidité allergique chez l'enfant lui sont attribuables.

Toutefois, la sensibilisation allergénique ne conduit pas de façon systématique à l'allergie, et de nombreux sujets sensibilisés demeurent asymptomatiques (27,43,45,46). Il est aussi bon de remarquer que tous les patients symptomatiques ne sont pas sensibilisés (i.e. maladie allergique non IgE-médiée) (18,19,27,47).

### II.2. Caractérisation des allergènes

Les allergènes sont des protéines ou des glycoprotéines, parfois des glycanes (constituant des parois des microorganismes fongiques). Il peut s'agir d'un trophallergène, allergène d'origine alimentaire, ou d'un pneumallergène, allergène aéroporté. Il existe aussi des composants allergéniques ubiquitaires, avec une structure conservée entre les différentes sources, appelés panallergènes. Ces derniers sont impliqués dans les allergies croisées (syndrome pollen-aliment par exemple).

Selon la nomenclature des allergènes établie par l'OMS, chaque allergène est désigné d'après le nom taxonomique de sa source : les trois premières lettres du genre, puis la première lettre de l'espèce, puis le rang d'identification (48). Ainsi *Der p 1* désigne le premier allergène



**Figure 1.** De l'allergène à l'allergie (inspiré de Halken (2004) (49)).

identifié de *Dermatophagoides pteronyssinus* (acariens). De plus, un allergène est qualifié de « majeur » lorsque plus de 50% des sujets sensibilisés à la source présentent des IgE spécifiquement dirigées contre l'allergène en question.

### II.3. Physiopathologie

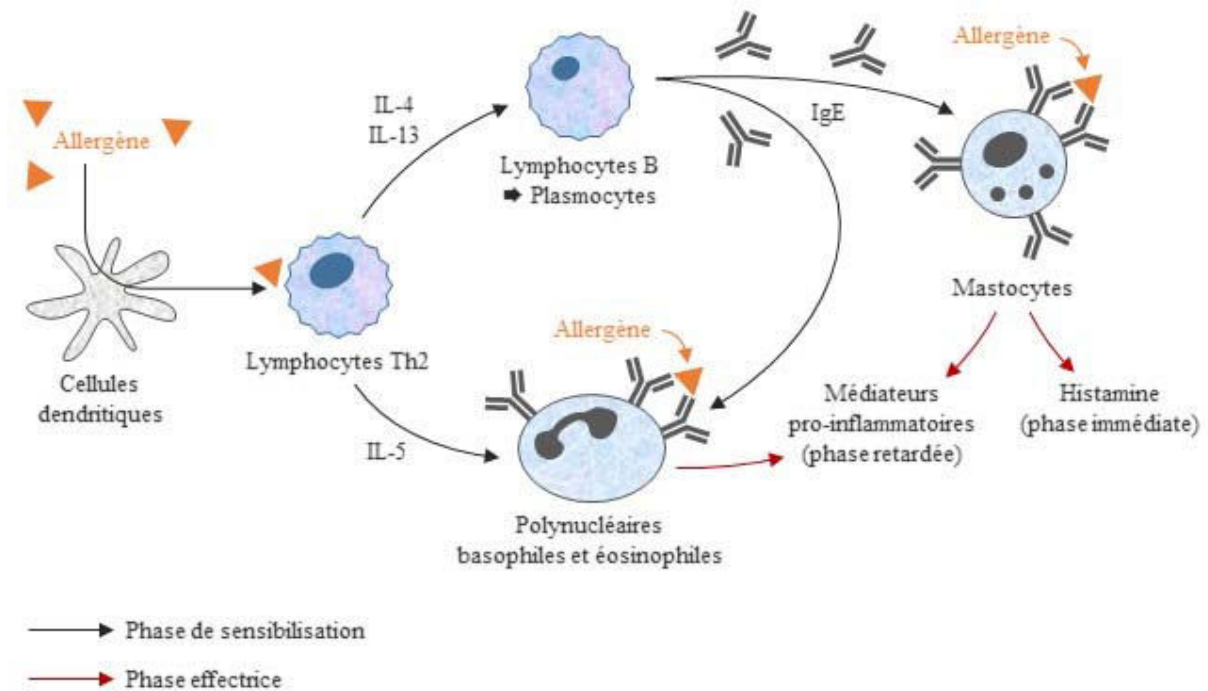
La réaction clinique IgE-médiée est décomposée en deux phases (Figure 2) : d'abord une « phase de sensibilisation » à l'allergène, puis une « phase effectrice » avec expression des symptômes cliniques.

#### Phase de sensibilisation

Lors du premier contact, l'antigène est pris en charge au niveau de la peau et des muqueuses par les cellules dendritiques qui, après migration vers les ganglions lymphatiques, le présentent aux lymphocytes Th2. Ces derniers, par l'intermédiaire d'interleukines, induisent la maturation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgE spécifiquement dirigées contre l'antigène (IL-4 et IL-13) et une élévation des concentrations sanguines en polynucléaires basophiles et éosinophiles (IL-5). Libérées dans la circulation sanguine, la majeure partie des IgE se fixent à la surface des mastocytes et des polynucléaires par le biais des récepteurs FcεRI. Le sujet est alors dit sensibilisé à l'antigène, nommé dès lors allergène.

#### Phase effectrice

Lors d'un second contact, l'allergène est directement reconnu par les IgE. La formation de pontages allergéniques à la surface des mastocytes entraîne la libération rapide dans le milieu



**Figure 2.** Physiopathologie des hypersensibilités allergiques IgE dépendantes.

extracellulaire du contenu des granulocytes mastocytaires (principalement de l'histamine). Surviennent alors les premiers symptômes allergiques cliniquement observables : c'est la phase immédiate. La reconnaissance de l'allergène par les IgE induit également la production et le relargage de médiateurs pro-inflammatoires (leucotriènes, cytokines, facteurs de croissance, ...) par les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles jusqu'à 24 heures plus tard : c'est la phase retardée. Ces médiateurs, à l'origine de lésions et de remodelages tissulaires, sont impliqués dans la chronicité de la maladie allergique.

Ainsi, les IgE apparaissent comme un maillon primordial dans le développement des maladies telles que l'asthme allergique, la rhinite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires.

## II.4. Exploration de la sensibilisation allergénique

Cette exploration repose essentiellement sur le dosage des IgE sériques circulantes (i.e. non fixées à la surface des cellules effectrices). Celles-ci sont couramment dosées par technique immuno-enzymatique (anciennement par tests radio-immunologiques). L'allergène, couplé à un support solide, est ici incubé avec le sérum du sujet. Les IgE spécifiques sont ensuite révélées et quantifiées par un anticorps anti-IgE couplé à un marqueur fluorescent (seuil de positivité communément admis :  $\text{IgE} \geq 0,35 \text{ kUA/L}$ ).

Basé sur la même technique, un dosage quantitatif des IgE totales est aussi couramment réalisé. Cependant, en raison de grandes variabilités interindividuelles, la pertinence clinique de ce dosage est discutable chez l'enfant après 2 ans et jusqu'à l'adolescence (50,51). De nombreux tests de criblage permettent un dosage qualitatif (positif ou négatif) des IgE dirigées contre un panel d'allergènes.

De plus, les deux dernières décennies ont vu le développement de puces à protéines permettant le dosage semi-quantitatif de plus d'une centaine d'IgE spécifiques de façon simultanée dans de très faibles volumes de sérum (52). Basée sur la détection des IgE spécifiques de composants allergéniques, cette technique est à ce jour la plus sensible, la plus spécifique, la plus informative et la mieux adaptée dans la discrimination des allergies croisées (53).

Parallèlement, des tests cutanés allergologiques (TCA) tels que le prick test – méthode de référence chez les cliniciens, rapide et économique – sont également réalisés pour explorer la sensibilisation allergénique et évaluer la capacité d'un sujet à réagir à un allergène. Dans les études épidémiologiques, les TCA et les dosages d'IgE sont alternativement utilisés malgré l'existence de discordances entre les résultats (54–56).

## III. Sensibilisation allergénique : données épidémiologiques

Cette section est consacrée à la revue de la littérature ayant trait à la description de la sensibilisation allergénique. Les connaissances actuelles sur l'histoire naturelle, la caractérisation, les profils et les trajectoires de la sensibilisation seront abordées au regard de leur pertinence sur le plan clinique. Mais avant toute chose, commençons par des données de prévalence de cette sensibilisation allergénique.

### III.1. Prévalences

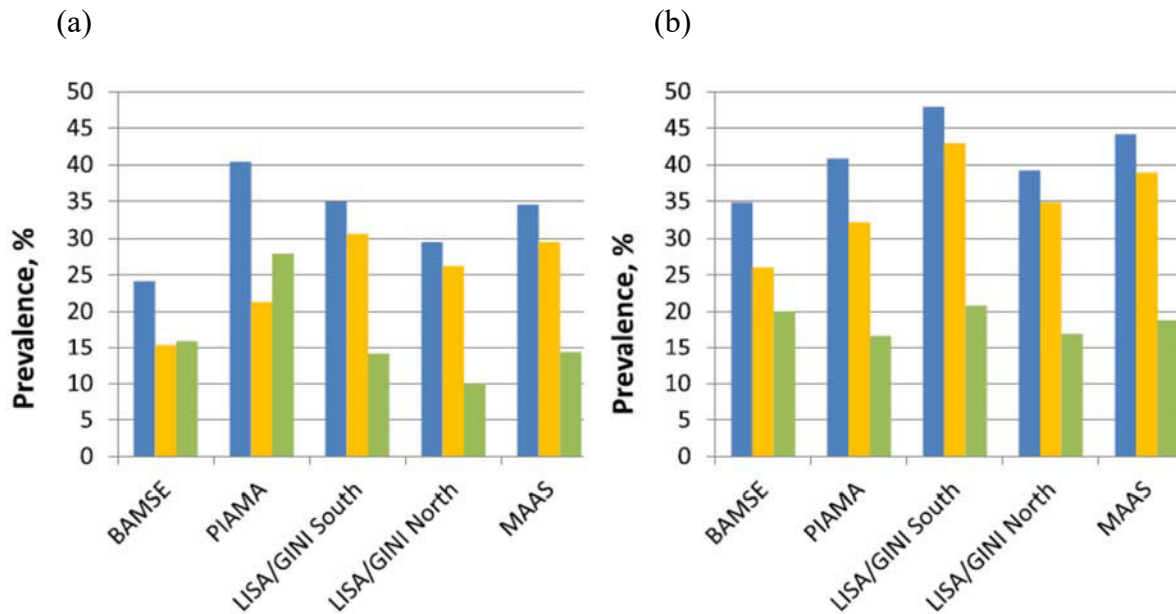
Comme nous le verrons plus loin, l'âge du sujet est une composante importante dans la sensibilisation allergénique et son histoire naturelle. Pour cette raison, les prévalences présentées ci-après – toutes issues d'études en population générale – ont été rassemblées par tranches d'âge : nourrissons et jeunes enfants (0-6 ans), enfants et adolescents (6-18 ans) et adultes.

La grande variabilité des données disponibles au sein de chaque groupe d'âge peut s'expliquer par les disparités méthodologiques entre les études sources, telles que la diversité des allergènes testés ou les caractéristiques des populations étudiées (57). Quoiqu'il en soit, les études s'accordent sur une stabilisation des courbes de prévalence après un fort accroissement à la fin du XX<sup>e</sup> siècle (29,32,58,59), hormis pour les sensibilisations aux pollens qui continuent d'augmenter (29,58,60).

#### Chez le nourrisson et le jeune enfant

Au regard de la littérature, comptant peu de données de prévalence chez les plus jeunes, entre 8 et 26% des nourrissons seraient sensibilisés à au moins un allergène (dosage des IgE exclusivement) (61–64). Il en serait de même pour 24 à 40% (par dosage des IgE, Figure 3a) (61,64–66) et pour 19 à 33% (par TCA) (41,67) des enfants âgés de 2 à 6 ans. Chez les plus jeunes, les sensibilisations spécifiques aux trophallergènes, majoritaires, toucheraient 2 à 22% des sujets (16,61,63,67,68) alors que celles aux pneumallergènes n'excèderaient pas les 11% (68).

Les allergènes les plus souvent incriminés sont le blanc d'œuf (69), le lait de vache (69) et plus tardivement, les acariens (41,67,69).



**Figure 3.** Prévalences de la sensibilisation aux allergènes (bleu), aux pneumallergènes (jaune) et aux trophallergènes (vert), estimées par dosage des IgE spécifiques ( $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/L) (a) à 4/6 ans et (b) à 8/10 ans dans 5 cohortes de naissances européennes (source Gruzieva *et al.* (2014) (65)).

### Chez l'enfant et l'adolescent

Les prévalences de sensibilisation allergénique oscillent entre 24 et 48% chez les enfants (Figure 3b) (29,62,65,70) et entre 34 et 54% chez les adolescents (19,62,66,71,72). Tandis que la prévalence de la sensibilisation aux trophallergènes est similaire entre enfants et adolescents, de 2 à 16% (16,73,74), la prévalence de la sensibilisation aux pneumallergènes augmente sensiblement avec l'âge : entre 20 et 35% chez les 7–8 ans (65,75) et entre 31 et 53% chez les adolescents (43,75).

Les sensibilisations spécifiques les plus souvent rapportées chez les 6–18 ans sont celles aux acariens, aux pollens de graminées et au chat (43,66,71), avec de grandes variations géographiques (43,71,76,77).

### Chez l'adulte

D'après les études basées sur des dosages d'IgE, entre 2 et 22% (16) et entre 16 et 50% (55,58) des adultes seraient sensibilisés aux trophallergènes et aux pneumallergènes, respectivement. Les études basées sur des TCA, qui explorent en général un panel d'allergènes plus large, estiment quant à elles que 31 à 54% de la population adulte serait sensibilisée aux pneumallergènes (55,59,60,78).

Les sensibilisations aux allergènes aéroportés sont en effet celles les plus fréquemment rencontrées chez l'adulte avec des prévalences allant de 9 à 23% pour les animaux domestiques

(58–60,78), de 13 à 28% pour les acariens (58–60,78) et jusqu'à 34% pour les pollens tous confondus (58–60).

## III.2. Histoire naturelle de la sensibilisation allergénique

### Temporalité de la sensibilisation aux allergènes

De façon générale, la prévalence de la sensibilisation allergénique (sensibilisation spécifique à au moins un allergène) (79–81) et les concentrations sériques en IgE totales et spécifiques (50,82) augmentent continuellement de la naissance à la fin de l'adolescence avant de décroître lentement tout au long de la vie adulte. En outre, les premières années de vie apparaissent particulièrement propices à la sensibilisation allergénique (62,68,83,84).

Les sensibilisations aux trophallergènes – et particulièrement à l'œuf et au lait (40) – sont prédominantes dans les premières années de vie. D'après une étude longitudinale de Alduraywish *et al.* (2016) (40) dans la cohorte de nouveau-nés à risque d'allergie *Melbourne Atopic Cohort Study* (MACS), se sensibiliser à des allergènes alimentaires serait même exceptionnel après l'âge de 2 ans. Chez l'enfant, les sensibilisations aux trophallergènes disparaissent fréquemment (67,85), en particulier celles à l'œuf (86) et au lait (87) en l'absence de concentrations sériques élevées en IgE spécifiques (86,87) et de dermatite atopique sévère (86,87). Concernant l'arachide, Salo *et al.* (2014) (66) ont cependant rapporté dans l'étude *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) 2005-2006 des prévalences et des concentrations sériques en IgE spécifiques similaires entre les différents groupes d'âge.

Tandis que l'enfant grandit, les sensibilisations aux trophallergènes sont peu à peu supplantées par les sensibilisations aux pneumallergènes, en population générale (64,68,69,77, 79,85,90,91), comme dans des groupes spécifiques (82,85,90). Selon l'étude, ce basculement interviendrait entre 3 et 6 ans (62,66,67,82). La prévalence des sensibilisations aux pneumallergènes croît jusqu'à la fin de l'adolescence (67,91) et les sensibilisations aux pneumallergènes en air intérieur précéderaient celles aux pneumallergènes en air extérieur (66). Leur rémission peut être, selon l'étude, rare (75) ou assez fréquente (92).

À l'âge adulte, la prévalence de la sensibilisation allergénique et les concentrations sériques en IgE décroissent lentement d'année en année (59,78,93–97), pour atteindre les niveaux les plus faibles chez les plus de 50 ans (59,93,98). Les sensibilisations spécifiques isolées disparaîtraient plus facilement avec le temps (99). Ceci dit, quelques études ont rapporté un maintien singulier des sensibilisations spécifiques au chat (93) et aux pollens (95,100).

### Précocité de la sensibilisation allergénique

La précocité des sensibilisations aux trophallergènes a été décrite comme un facteur prédictif de leur persistance (40,83) et d'une sensibilisation subséquente à des pneumallergènes (37,61).

De plus, les sujets sensibilisés précocement sont plus à risque de multiplier les sensibilisations spécifiques dans leur vie future (68,75,89).

D'une part, les prévalences d'asthme (39,83), de rhinite allergénique (39), de dermatite atopique (39,83) et d'allergies alimentaires (101) sont augmentées chez l'enfant en cas de sensibilisation précoce aux trophallergènes (<12 mois ou <18 mois selon l'étude). Une méta-analyse d'études de cohortes de naissances a récemment confirmé ces résultats (102). D'autre part, une sensibilisation précoce aux pneumallergènes augmente les prévalences chez l'enfant de l'asthme (89,103) et de la rhinite allergénique (89). Rubner *et al.* (2016) (84) ont d'ailleurs montré dans la cohorte de nouveau-nés à risque d'allergie *Childhood Origins of ASThma* (COAST) que plus la sensibilisation aux pneumallergènes survient précocement, plus la prévalence d'asthme chez l'adolescent augmente. Alduraywish *et al.* (2017) (69) ont très récemment montré que le risque d'asthme et de rhinite allergique chez les préadolescents est maximal en cas de sensibilisation conjointe aux trophallergènes et aux pneumallergènes, dès l'âge de 24 mois.

### **Mono- et multi-sensibilisation**

Les individus peuvent se sensibiliser à un nombre variable d'allergènes : tandis que certains réagissent à un allergène unique (mono-sensibilisation), d'autres se sensibilisent à plusieurs allergènes (multi-sensibilisation). Une nomenclature proposée par le projet MeDALL distingue au sein des sujets multi-sensibilisés ceux sensibilisés spécifiquement à quelques (pauci-sensibilisation) ou à de nombreux (poly-sensibilisation) allergènes (26,85). Cependant, celle-ci est peu appliquée ; les termes multi- et poly-sensibilisation sont indifféremment employés dans la littérature.

La période de vie allant de la petite enfance à la préadolescence apparaît propice à la sensibilisation allergénique multiple (67,104) dont les prévalences augmentent tout au long de l'enfance (67,77,105–107), avec un pic autour de 10 ans (85,104). Selon la population considérée, la multi-sensibilisation représente entre un tiers et la moitié des cas de sensibilisation allergénique (41,55,108) et cette proportion est doublée chez les patients atteints de maladie allergique (47,109,110).

Une sensibilisation multiple aux trophallergènes dès les premières années de vie a été montrée comme fortement prédictive de la persistance de ces sensibilisations (40) et d'une sensibilisation future aux pneumallergènes (90). Les enfants sensibilisés à un pneumallergène demeurent rarement mono-sensibilisés et acquièrent rapidement de nouvelles sensibilisations aux pneumallergènes (89). Au contraire, les adultes mono-sensibilisés apparaissent peu enclins à développer de nouvelles sensibilisations spécifiques (100). Enfin, le nombre de sensibilisations spécifiques tend à diminuer avec l'âge (111,112) et les plus de 50 ans sont bien plus rarement poly-sensibilisés que les jeunes adultes (97).

Sur le plan clinique, les multi-sensibilisés sont plus fréquemment symptomatiques (39,46,106,109,113–116). Le risque de survenue de symptômes d'asthme (97) ou de rhinite allergique (97,107) augmente avec le nombre de sensibilisations spécifiques. Chez des



asthmatiques, Toppila-Salmi *et al.* (2017) (112) ont relié la multi-sensibilisation allergénique à la précocité du développement de la maladie. De plus, la sensibilisation multiple a été quelques fois associée à la persistance des maladies allergiques (90,117) et à une multi-morbidité allergique (114,115,118). Enfin, la multi-sensibilisation a été plusieurs fois reliée à la sévérité des symptômes allergiques (106,118–121). Cependant, d'autres études n'ont pas rapporté de différence entre mono- et multi-sensibilisés (109,122), ou au contraire, ont observé que des adultes mono-sensibilisés aux pollens d'ambrosie (100) ou de bouleau (123) déclaraient des symptômes plus sévères en période de pollinisation.

### Concentrations sériques en IgE

Dans la littérature, la question des niveaux de concentrations sériques en IgE spécifiques n'est abordée que dans peu d'études, pour la plupart récentes. Historiquement, seules les concentrations sériques en IgE totales étaient étudiées alors que les variables relatives aux sensibilisations spécifiques étaient essentiellement dichotomisées par rapport à un seuil admis de positivité (IgE  $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/L, le plus communément). Or, de plus en plus d'études indiquent que l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique peut également être dictée par les concentrations sériques en IgE spécifiques.

Les IgE totales croissent de la petite enfance jusqu'à la fin de l'adolescence (82) avec de grandes variabilités interindividuelles (50). Just *et al.* (2014) (90) ont observé dans la cohorte d'enfants atteints de dermatite atopique *Observatory of Respiratory risks linked with Cutaneous Atopy* (ORCA) que les concentrations sériques en IgE totales élevées dès les premières années de vie le restent à 6 ans. De même, les concentrations sériques élevées en IgE totales tendraient à se maintenir à l'âge adulte (96). Des concentrations sériques plus élevées en IgE spécifiques ont été mesurées chez l'enfant multi-sensibilisé (77,116) ou présentant une sensibilisation persistante aux trophallergènes (37,86,87). Par ailleurs, les sensibilisations spécifiques à de fortes concentrations sériques en IgE persisteraient plus facilement à travers l'enfance (89).

Des concentrations sériques élevées en IgE spécifiques ont été associées à une augmentation de la prévalence des allergies alimentaires (124), de la rhinite allergique (107) et de l'asthme (125,126). Plusieurs travaux au sein de la cohorte de naissances *Multicenter Allergy Study* (MAS) ont mis en évidence que, au-delà des niveaux des concentrations sériques en IgE spécifiques, le risque de sifflements (50) ou de rhume de foins (127) augmente en cas d'accroissement des concentrations. Enfin, les concentrations sériques en IgE spécifiques ont été positivement associées à la sévérité de la rhinite allergique (107) et de l'asthme (91,126,128).

### Profils et trajectoires de sensibilisation allergénique

Depuis une dizaine d'années, dans le but de mieux comprendre l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique et son implication dans le développement et l'évolution des maladies allergiques, de plus en plus d'équipes ont recours à des méthodes de classification non supervisées afin d'identifier des groupes homogènes de sujets. Ces études peuvent être

transversales (exploration ponctuelle unique de la sensibilisation allergénique) ou longitudinales (exploration à plusieurs points de suivi), et mettre en lumière, respectivement, des profils ou des trajectoires de sensibilisation allergénique.

D'une part, cette approche offre l'avantage de laisser parler les données et de regrouper sans *a priori* des individus présentant des caractéristiques communes. D'autre part, ces méthodes statistiques s'avèrent incontournables pour étudier un large panel d'allergènes. Par la possibilité d'étudier de façon simultanée plusieurs facettes de la sensibilisation allergénique (précocité, multi-sensibilisation, concentrations sériques en IgE, ...), on peut espérer décrire au mieux la réalité.

Les profils et trajectoires peuvent être basés sur des données de sensibilisation allergénique utilisées seules ou en association à des données de santé (Tableau I). Les études disponibles dans la littérature ont été quasi-exclusivement menées chez l'enfant, période cruciale pour le développement de la sensibilisation allergénique. Sur l'ensemble des études existantes, plusieurs ne seront pas abordées dans cette section : bien que les auteurs aient utilisé des données de sensibilisation dans l'identification des clusters, leur objectif était de décrire des profils de morbidité allergique et non de sensibilisation allergénique.

Peters *et al.* (2015) (129) se sont intéressés aux profils de sensibilisation aux trophallergènes et d'allergie alimentaire chez plus de 5 000 nourrissons âgés de 12 mois inclus dans la cohorte australienne en population générale *HealthNuts*. Une analyse en classes latentes a mis en évidence 5 profils : sains (70%), eczéma non atopique (16%), allergie alimentaire unique (9%) ou multiple avec dominance de l'arachide (3%) ou de l'œuf (2%).

Havstad *et al.* (2014) (130) ont identifié, grâce à une analyse en classes latentes basée sur les dosages d'IgE à 24 mois chez près de 600 nourrissons inclus dans la cohorte de naissances *Wayne County Health, Environment, Allergy and Asthma Longitudinal Study* (WHEALS), 4 profils de sensibilisation précoce : faible ou nulle (77%), à l'œuf et au lait (15%), arachide et pneumallergènes (5%) et multi-sensibilisation (3%). Le dernier profil était le seul à être relié à l'asthme à 4 ans.

Une méthode *k-means*, appliquée aux données cliniques et de sensibilisation d'environ 200 nourrissons eczémateux de l'étude ORCA, a permis à Amat *et al.* (2015) (117) d'identifier 3 profils allergiques : peu ou pas sensibilisés avec dermatite faible (44%), mono-sensibilisés aux trophallergènes avec antécédents parentaux d'asthme et dermatite modérée (17%) et multi-sensibilisés avec dermatite sévère (39%). La prévalence de l'asthme était significativement plus élevée à 6 ans chez les enfants appartenant aux 2 derniers groupes.

Mastorilli *et al.* (2016) (118) ont réalisé une classification hiérarchique ascendante en deux étapes sur les données de sensibilisation aux panallergènes de près de 300 enfants âgés de 4 à 18 ans et présentant un syndrome pollen-aliment. La 1<sup>ère</sup> étape de classification a identifié un groupe de multi-sensibilisés aux panallergènes (26%) tandis que la 2<sup>e</sup> étape a révélé 4 groupes supplémentaires : spécifiquement sensibilisés aux PR-10 (13%), aux nsLPT (20%), aux profilines (15%) et non sensibilisés aux panallergènes (24%). Les enfants du 1<sup>er</sup> groupe

**Tableau I.** Revue des études d'identification non supervisée de profils et de trajectoires de sensibilisation allergénique.

Auteurs de l'étude	Identification Âge	Population Effectif d'étude	Méthode de classification	Données utilisées
Peters <i>et al.</i> (2015) (129)	<b>Profils</b> à 11–15 mois	Cohorte en population générale <i>HealthNuts</i> $n = 5\,276$	Analyse en classes latentes	IgE spécifiques de 3 trophallergènes + données cliniques
Havstad <i>et al.</i> (2014) (130)	<b>Profils</b> à 24 mois	Cohorte de nouveau-nés WHEALS $n = 594$	Analyse en classes latentes	IgE spécifiques de 7 pneumallergènes et 3 trophallergènes
Amat <i>et al.</i> (2015) (117)	<b>Profils</b> <12 mois	Cohorte de nourrissons avec dermatite atopique ORCA $n = 214$	<i>k-means</i>	IgE spécifiques de 7 pneumallergènes et 6 trophallergènes + données cliniques
Mastrorilli <i>et al.</i> (2016) (118)	<b>Profils</b> à 4–18 ans	Enfants atteints d'un syndrome pollen-aliment $n = 294$	Classification hiérarchique ascendante	IgE spécifiques de 3 panallergènes
Chen <i>et al.</i> (2016) (131)	<b>Profils</b> à 7–8 ans	Étude cas-témoins (asthme) $n = 332$	Analyse en classes latentes	IgE spécifiques de 112 antigènes par puce ISAC
Simpson <i>et al.</i> (2015) (72)	<b>Profils</b> à 11 ans	Cohorte de nouveau-nés MAAS $n = 221$ (tous sensibilisés)	Inférences bayésiennes	IgE spécifiques de 71 antigènes par puce ISAC
Custovic <i>et al.</i> (2015) (119)	<b>Trajectoires</b> en 3 points : 5, 8, 11 ans	Cohorte de nouveau-nés MAAS $n = 235$	Analyse en classes latentes	IgE spécifiques de 15 antigènes par puce ISAC
Lee <i>et al.</i> (2017) (132)	<b>Trajectoires</b> en 3 points sur 4 ans âge moyen = 7,4 ans	Cohorte CHEER $n = 616$ (tous sensibilisés)	Analyse en classes latentes	TCA de 18 pneumallergènes et 4 trophallergènes
Simpson <i>et al.</i> (2010) (106)	<b>Trajectoires</b> en 4 points : 1, 3, 5, 8 ans	Cohorte de nouveau-nés MAAS $n = 1\,053$	Modèle de Markov caché	TCA et/ou IgE spé. de 4 pneumallergènes et 3 trophallergènes
Lazic <i>et al.</i> (2013) (108)	<b>Trajectoires</b> en 3 points : 4, 10, 18 ans	Cohorte de nouveau-nés <i>Isle of Wight</i> $n = 1\,226$	Modèle de Markov caché	TCA de 5 pneumallergènes et 3 trophallergènes
Garden <i>et al.</i> (2013) (133)	<b>Trajectoires</b> en 4 points : 1½, 3, 5, 8 ans	Cohorte de nouveau-nés à risque d'allergie CAPS $n = 509$	Analyse en classes latentes	TCA de 6 pneumallergènes et 4 trophallergènes
Schoos <i>et al.</i> (2017) (134)	<b>Trajectoires</b> en 4 points : ½, 1½, 4, 6 ans	Cohorte de nouveau-nés à risque d'allergie COPSAC <sub>2000</sub> $n = 398$	Méthode <i>sparse</i>	IgE spécifiques de 8 pneumallergènes et 5 trophallergènes
Hose <i>et al.</i> (2017) (135)	<b>Trajectoires</b> MAS en 6 points : 1, 2, 3, 5, 6, 7 ans PASTURE en 4 points : 0, 1, 4½, 6 ans	Cohorte de nouveau-nés MAS $n = 680$ et cohorte de nouveau-nés en milieu rural PASTURE $n = 766$	Analyse en classes latentes	MAS : IgE spé. de 4 pneumallergènes et 3 trophallergènes PASTURE : IgE spé. de 5 pneumallergènes et 4 trophallergènes

avaient des concentrations en IgE totales augmentées, présentaient plus fréquemment plusieurs allergies et exprimaient des symptômes plus sévères.

Suite à une analyse en classes latentes des dosages par puce à protéines des IgE dirigées contre un large panel d'allergènes chez environ 300 enfants de 7/8 ans atteints ou non d'asthme, Chen *et al.* (2016) (131) ont rapporté les profils de sensibilisation suivants : i) faible, ii) aux allergènes intérieurs uniquement et iii) à tout type de pneumallergène. Le risque d'asthme augmentait significativement de groupe en groupe.

Simpson *et al.* (2015) (72) ont modélisé par inférences bayésiennes des groupes de sensibilisation allergénique chez environ 200 enfants sensibilisés âgés de 11 ans, de la cohorte de naissances en population générale *Manchester Asthma and Allergy Study* (MAAS), pour lesquels les dosages d'IgE par puce à protéines étaient disponibles. Sur les 71 composés allergéniques testés, 86% ont été rassemblés en 3 groupes connexes : i) pollens, ii) pollens, animaux et moisissures et iii) acariens. Les enfants sensibilisés aux allergènes du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>e</sup> groupe étaient fortement plus à risque de présenter un rhume des foins et un asthme, respectivement. Une sensibilisation aux allergènes du 3<sup>e</sup> groupe augmentait modérément le risque de rhume des foins et d'asthme.

Toujours dans la cohorte MAAS, Custovic *et al.* (2015) (119) ont mené une analyse en classes latentes à deux niveaux ciblée sur les IgE de 15 composés allergéniques de la phléole et des acariens dosées chez 235 enfants à 5, 8 et 11 ans : un 1<sup>er</sup> niveau afin d'identifier de façon transversale des classes de sensibilisation à chaque âge et un 2<sup>e</sup> niveau pour tracer des trajectoires entre les classes précédemment identifiées. Les trajectoires présentées par les auteurs étaient fondamentalement différentes en fonction de la source des composés allergéniques : 3 trajectoires pour la phléole, distinctes en termes de précocité de sensibilisation (non, avant ou après 5 ans), et 4 trajectoires pour les acariens, distinctes en termes de nombre de sensibilisation (0, 1, 2 ou  $\geq 3$ ). En comparaison au groupe non sensibilisé, les risques d'asthme et de rhinite étaient augmentés chez les enfants sensibilisés à la phléole avant et après 5 ans, respectivement. L'asthme était plus fréquent, plus sévère et plus fréquemment associé à une rhinite allergique et à une dermatite atopique chez les enfants suivant la 4<sup>e</sup> trajectoire de sensibilisation aux acariens.

Lee *et al.* (2017) (132), par analyse en classes latentes basée sur des tests cutanés, ont établi 4 trajectoires de sensibilisation allergénique sur 4 ans, chez 616 écoliers sensibilisés inclus dans la cohorte *Children's Health and Environmental Research* (CHEER) : 1) sensibilisation tardive aux allergènes en air intérieur, 2) sensibilisation dès le recrutement aux allergènes en air intérieur suivie d'une sensibilisation aux pollens, 3) multi-sensibilisation dès le recrutement et 4) sensibilisation aux moisissures. En comparaison aux 665 enfants non sensibilisés de la cohorte CHEER, l'asthme était plus fréquent dans les groupes 3 et 4 et plus sévère dans le 4<sup>e</sup> tandis que la rhinite allergique était plus fréquente dans les groupes 2 et 3.

Simpson *et al.* (2010) (106) ont mis en évidence, grâce à un modèle de Markov caché appliqué aux données de sensibilisation recueillies à 1, 3, 5 et 8 ans chez un millier d'enfants de la cohorte MAAS, 5 trajectoires : sensibilisation faible ou nulle (59%), mono-sensibilisation

aux acariens (5%), autres mono-sensibilisations (10%), multi-sensibilisation (>3 ans) (16%) et multi-sensibilisation précoce ( $\leq 3$  ans) (11%). Les enfants suivant cette dernière trajectoire étaient les plus à risque d'asthme à 8 ans et étaient plus sévèrement atteints. Ces résultats ont ensuite été confirmés par Lazic *et al.* (2013) (108) chez plus de 1 200 enfants de la cohorte de naissances en population générale *Isle of Wight* (IoW).

Garden *et al.* (2013) (133) ont identifié 4 trajectoires de sensibilisation allergénique grâce à une analyse en classes latentes basée sur des tests cutanés réalisés à 1½, 3, 5 et 8 ans chez environ 500 enfants de la cohorte de nouveau-nés à risque d'asthme *Childhood Asthma Prevention Study* (CAPS) : absence de sensibilisation (68%), mono-sensibilisation aux acariens (17%), multi-sensibilisation aux pneumallergènes après 3 ans (11%) et multi-sensibilisation à tout type d'allergène dès 18 mois (4%). En comparaison au groupe de référence, les 3 autres trajectoires étaient reliées, et plus fortement encore la dernière, à l'asthme, à l'eczéma et à la rhinite à 8 ans.

Schoos *et al.* (2017) (134) ont quant à eux appliqué une méthode *sparse* afin d'identifier des trajectoires de sensibilisation chez 400 enfants à risque d'allergie de la cohorte de naissances *Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood 2000* (COPSAC<sub>2000</sub>) chez qui les IgE spécifiques dirigées contre une trentaine d'allergènes ont été dosées à ½, 1½, 4 et 6 ans. Par cette approche, 7 trajectoires, principalement dictées par la sensibilisation à 4 et 6 ans, ont été identifiées : 1) animaux (16%), 2) phléole et/ou bouleau (10%), 3) moisissures (7%), 4) acariens (7%), 5) armoise (11%), 6) arachide et/ou soja (10%) et 7) œuf et/ou lait (8%). L'asthme à 7 ans était associé uniquement à la 1<sup>ère</sup> trajectoire, la rhinite allergique à 7 ans avec les trajectoires 1, 2, 3, 4 et 6 et la dermatite atopique pendant les 7 premières années de vie à toutes les trajectoires exceptée la 4<sup>e</sup>. Ces trajectoires ont ensuite été vérifiées dans la cohorte de naissances en population générale *Stockholm Children Allergy and Environmental Prospective Birth Cohort* (BAMSE).

Enfin, Hose *et al.* (2017) (135) ont identifié des trajectoires de sensibilisation sur les 6 premières années de vie au sein de 2 cohortes de naissances, MAS et *Protection Against Allergy: Study in Rural Environments* (PASTURE), en réalisant une analyse en classes latentes basée sur les concentrations sériques en IgE mesurées chez 680 et 766 enfants, respectivement. Les enfants étaient partagés dans les deux cas en 5 groupes : i) dans la cohorte MAS : peu ou pas sensibilisés (71%), sensibilisés aux trophallergènes (11%), aux pollens (9%), aux acariens (5%) et multi-sensibilisés (4%) et ii) dans la cohorte PASTURE : peu ou pas sensibilisés (54%), sensibilisés au lait uniquement (19%) ou en association à d'autres trophallergènes (7%), sensibilisés aux pneumallergènes (16%) et multi-sensibilisés (5%). Dans les deux cohortes, les trajectoires de sensibilisation aux pneumallergènes augmentaient fortement le risque d'asthme à 6/7 ans. De plus, les trajectoires de multi-sensibilisation, qui présentaient les concentrations sériques en IgE les plus élevées, étaient les plus à risque d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique. L'asthme était également plus sévère dans ce dernier cas.

Au travers de ce chapitre, on a vu qu'entre un quart et la moitié des enfants et qu'entre un tiers et plus de la moitié des adultes sont sensibilisés. De plus, les individus peuvent se sensibiliser à des allergènes et à des degrés différents (en nombre de sensibilisations spécifiques et en niveau de concentrations sériques en IgE). La sensibilisation allergénique peut apparaître à divers moments de la vie, mais de manière générale : l'incidence est plus élevée dans l'enfance et les sensibilisations spécifiques aux trophallergènes tendent à précéder celles aux pneumallergènes.

La précocité d'apparition serait prédictive de la persistance et de la multiplicité de la sensibilisation allergénique. Le degré de la sensibilisation allergénique a aussi été associé positivement à sa persistance. D'un point de vue clinique, la précocité de la sensibilisation allergénique a été clairement reliée à une augmentation du risque de maladie allergique. Les symptômes des formes respiratoires seraient quant à eux plus fréquents et plus sévères en cas de concentrations élevées en IgE totales et spécifiques. Enfin, un lien entre multi-sensibilisation et morbidité et multi-morbidité allergiques a été plusieurs fois rapporté.

La plupart des études se sont focalisées sur l'un ou l'autre de ces aspects de la sensibilisation allergénique, mais rares (une douzaine) sont les équipes ayant cherché à les étudier de façon globale et simultanée. Par classification non supervisée, méthode de choix dans cette démarche, le rôle des sensibilisations précoces et multiples dans le développement des maladies allergiques, et particulièrement l'asthme, a ainsi été plusieurs fois mis en avant. Néanmoins, les liens entre le degré de sensibilisation allergénique et la sévérité des symptômes et la multi-morbidité allergique demeurent incertains.

Au total, la sensibilisation allergénique est une thématique qui a été de nombreuses fois abordée en épidémiologie. Cependant, des zones d'ombre persistent dans la caractérisation de l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique et du risque de développement des maladies allergiques.

## IV. Sensibilisation allergénique : facteurs de risque

On a vu que l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique diffère entre les individus. Premièrement, tous ne se sensibilisent pas, d'où une notion de terrain. Deuxièmement, ils peuvent se sensibiliser à différentes périodes de la vie, à un ou plusieurs allergènes et à des concentrations sériques en IgE variables. Il est clair que ces spécificités sont dictées par les expositions aux allergènes comme par des facteurs endogènes ou des facteurs en lien avec le mode et le cadre de vie. Ce chapitre fait l'inventaire des connaissances sur les facteurs potentiellement déterminants de l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique (Tableau II).

### IV.1. Facteurs individuels

#### Sexe

L'impact du sexe sur la sensibilisation allergénique est très bien documenté. Les garçons apparaissent plus fréquemment sensibilisés (81,85,136) aux trophallergènes (62,66,137) et aux pneumallergènes (43,66,137–140). La majoration du risque de sensibilisation serait plus forte chez les plus jeunes enfants (75,88). De plus, le sexe masculin a été associé à des concentrations sériques plus élevées en IgE totales dans l'enfance (141), parfois uniquement en cas d'antécédents maternels de maladie allergique (142). La multi-sensibilisation serait, mais pas toujours (109), plus fréquente chez les garçons (85,105). Avec l'âge, la différence entre sexes semble s'estomper (75). Néanmoins, hormis quelques études n'ayant pas rapporté d'association significative (99), les hommes à l'âge adulte demeurent plus à risque d'être sensibilisés (59,66,143) et de présenter des concentrations sériques plus élevées en IgE totales (144).

#### Génétique et épigénétique

Des études récentes suggèrent des associations fortes entre certains variants HLA des cellules présentatrices d'antigène, telles que les cellules dendritiques, et le développement de la sensibilisation allergénique et de l'allergie à l'arachide (145). De plus, une région du chromosome 11 (C11orf30-LRRC32), déjà associée à la dermatite atopique par le passé, a été récemment reliée aux concentrations sériques en IgE totales chez des asthmatiques (146). L'expression du locus C11orf30 a aussi été positivement corrélée à la fréquence de la polysensibilisation dans l'étude ECRHS (147). La méthylation des locus riches en sites CpG au

**Tableau II.** Revue des facteurs de risque avérés et potentiels de la sensibilisation allergénique.

Catégories de facteurs	Facteurs de risque (FR)	Modalité/Caractérisation de l'exposition	Sens de l'association	Degré de certitude
Facteurs individuels	Sexe	Masculin	FR délétère	Certain
	Génétique et épigénétique	Expression du locus C11orf30	FR délétère	Possible
	Antécédents familiaux de maladie allergique	Antécédents familiaux	FR délétère	Certain
		Maternels > Paternels	FR délétère	Possible
	Âge gestationnel et poids de naissance	Gros poids	FR délétère	Probable
		Petit poids	FR délétère	Controversé
	Saison de naissance	Pendant la période d'exposition (en hiver pour acariens/en été pour pollens)	FR délétère	Possible
Poids	Surcharge pondérale	FR délétère	Controversé	
Facteurs en lien avec l'hypothèse hygiéniste	Environnement de vie	Milieu rural	FR protecteur	Certain
		Précocité du contact rural	FR protecteur	Probable
	Exposition aux microorganismes bactériens	Diversité des germes	FR protecteur	Possible
		Exposition aux endotoxines	FR délétère	Controversé
	Exposition aux microorganismes fongiques	Présence d'humidité/de moisissures dans le logement	FR délétère	Probable
		Diversité des germes	FR protecteur	Controversé
	Accouchement	Naissance par césarienne	FR délétère	Probable
	Contact précoce avec d'autres enfants	Fratrie/Parité	FR protecteur	Probable
		Garde collective	FR protecteur	Possible
	Agents infectieux	Infections bactériennes	FR protecteur	Controversé
		Infections parasitaires	FR délétère	Probable
	Vaccination	Respect des recommandations	Absence d'association	Probable
	Mode de vie	Anthroposophie	FR protecteur	Possible
Origine ethnique	Non caucasiens	FR délétère	Probable	
Professions et catégories socioprofessionnelles	Classe élevée	FR délétère	Possible	
Microbiote intestinal	Flore intestinale	Riche et diversifiée	FR protecteur	Possible

(suite ➔)



Tableau II. Suite.

Catégories de facteurs	Facteurs de risque (FR)	Modalité/Caractérisation de l'exposition	Sens de l'association	Degré de certitude
Facteurs en lien avec la nutrition	Allaitement	Oui (exclusif ou non)	FR protecteur	Probable
		Durée $\geq 6$ mois	FR délétère	Possible
	Diversification alimentaire et exposition aux trophallergènes	Introduction de toutes les catégories d'aliments avant l'âge de 6 mois	FR protecteur	Probable
	Apports alimentaires	Régime méditerranéen	FR protecteur	Possible
		Apports en antioxydants	FR protecteur	Possible
	Acides gras	Apports en oméga-3	FR protecteur	Possible
		Apports en oméga-6	FR délétère	Possible
		Apports chez la femme enceinte	FR protecteur	Controversé
	Vitamine D	Apports	FR protecteur	Controversé
		Apports chez la femme enceinte	FR protecteur	Controversé
	Acide folique	Apports chez la femme enceinte	FR protecteur	Controversé
	Alcool	Consommation élevée	FR délétère	Possible
Probiotiques et prébiotiques	Probiotiques seuls	FR protecteur	Controversé	
	Probiotiques et prébiotiques en association	FR protecteur	Possible	
Exposition aux pneumallergènes	Exposition aux acariens	Oui (en études de cohorte)	FR délétère	Probable
		Exposition précoce	FR délétère	Controversé
	Exposition aux allergènes de chat	Oui (en études de cohorte)	FR protecteur	Controversé
	Exposition aux allergènes de chien	Oui (en études de cohorte)	FR protecteur	Possible
Exposition aux pollens	Oui	FR délétère	Controversé	
Exposition aux polluants chimiques	Exposition à la fumée de tabac	Tabagisme passif chez l'enfant	FR délétère	Probable
		Tabagisme gestationnel	FR délétère	Controversé
	Exposition à la pollution liée au trafic automobile	NO <sub>2</sub>	FR délétère	Probable
		PM <sub>10</sub> et PM <sub>2,5</sub>	FR délétère	Probable

FR délétère : association statistique positive. FR protecteur : association statistique négative. Certain : homogénéité des résultats et preuve suffisante pour conclure. Probable : homogénéité des résultats et preuve insuffisante à l'heure actuelle pour conclure/hétérogénéité légère. Possible : hétérogénéité des résultats et preuve insuffisante à l'heure actuelle pour conclure/biais non exclus. Controversé : grande hétérogénéité.

niveau des polynucléaires éosinophiles a par ailleurs été montrée différente entre des patients asthmatiques présentant des concentrations sériques élevées en IgE totales et des sujets sains (148).

### Antécédents familiaux de maladie allergique

Les études de cohortes de naissances en population générale indiquent que 39 à 67% des nouveau-nés ont une mère et/ou un père atteint d'une maladie allergique et que 4 à 10% ont une double hérédité parentale (21,149).

De nombreuses études épidémiologiques (137–140,150) ont relié les antécédents parentaux de maladie allergique à une sensibilisation allergénique chez les descendants, avec parfois des associations statistiques plus fortes lorsque les deux parents sont concernés (151). Certaines équipes ont aussi tenu compte des antécédents de maladie allergique dans la fratrie (138). L'hérédité parentale serait de plus un facteur de risque de multi-sensibilisation parmi les enfants sensibilisés (152). Les antécédents maternels de maladie allergique semblent plus délétères que les antécédents paternels (139,153), bien que l'inverse ait aussi été ponctuellement montré (43,154). Les concentrations en IgE totales dans le sang du cordon sont également plus élevées (155). Une étude a par ailleurs révélé une synergie entre les antécédents maternels et le sexe féminin de l'enfant (156). Néanmoins, un potentiel biais de classification a été mis en avant lors du suivi de la cohorte prospective de naissances MAS : les parents s'attribueraient davantage de maladies allergiques face au développement de maladies allergiques chez leurs enfants (79).

### Âge gestationnel et poids de naissance

Comme l'a mis en avant une revue de la littérature (157), les relations entre l'âge gestationnel et le poids de naissance et la sensibilisation allergénique méritent d'être clarifiées. Plusieurs études précédemment publiées ont positivement associé la durée de la grossesse à la sensibilisation aux pneumallergènes chez l'enfant (158) ou l'adulte (159), d'autres non (142). Le poids de naissance a été tantôt corrélé positivement à la concentration sérique en IgE totales chez l'enfant (158), tantôt pas (142). Un gros poids de naissance a été aussi relié à une augmentation du risque de sensibilisation aux pneumallergènes chez l'enfant (158,160), bien que cette association n'ait pas été constamment observée (142). Des résultats discordants ont également été rapportés chez l'adulte (161). La prématurité et les naissances de petit poids (<2 500 g) ont été alternativement associées à une majoration (161), à une diminution (158) ou à aucune modification du risque de sensibilisation (162). Les prématurés de très petit poids (<1 500 g) apparaissent quant à eux moins à risque d'être sensibilisés aux pneumallergènes, dans l'enfance (163) comme à l'âge adulte (159). Enfin, une étude chez des adultes inclus dans la cohorte prospective de naissances *Northern Finland Birth Cohort 1966* (NFBC 1966) a présenté une courbe en U : petits et gros poids de naissance seraient tous deux plus à risque de se sensibiliser aux pneumallergènes (161).

### Saison de naissance

La saison de naissance peut être vue comme un indicateur du temps passé pendant la période périnatale en extérieur à la belle saison – avec exposition aux pollens et au soleil – ou en intérieur à l'automne et en hiver – avec exposition aux acariens et aux infections. Le risque de développement d'une sensibilisation allergique en lien avec la saison de naissance a été plusieurs fois étudié mais les variations méthodologiques rendent leur synthèse difficile (regroupements de mois, situation géographique, ajustement des modèles).

Des relations entre la saison de naissance et les IgE totales chez le nouveau-né ont quelquefois été décrites mais les résultats sont contradictoires (142,164,165), avec notamment des pics de concentrations sériques en IgE rapportés alternativement au printemps, à l'automne ou en hiver. Les nourrissons nés au printemps seraient plus rarement sensibilisés aux trophallergènes (151,166) ou au contraire plus fréquemment multi-sensibilisés (152). Bien que plusieurs études n'aient pas relié la saison de naissance à la sensibilisation chez les enfants (142,150), naître pendant l'hiver augmenterait leur risque de sensibilisation au chat et, uniquement en cas d'antécédents parentaux de maladie allergique, aux acariens (139). De plus, la sensibilisation aux acariens est plus fréquente chez les adolescents nés à la fin de l'été (167) et plus rare chez ceux nés à la fin de l'hiver (168). Des résultats similaires ont été rapportés pour la sensibilisation aux pollens avec une augmentation des prévalences chez les adolescents nés en amont de la période de pollinisation (168) et une diminution chez les adultes nés en fin de période de pollinisation (169).

### Surcharge pondérale

Dans le monde, 39% des adultes et 23% des enfants sont en surcharge pondérale (170). Le surpoids et l'obésité sont définis chez l'adulte par un indice de masse corporelle (IMC, exprimé en  $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) appartenant à l'intervalle  $[25 ; 30[$  et  $\geq 30$ , respectivement. Chez l'enfant de 2 ans et plus (171), l'IMC est comparé aux seuils de l'*International Obesity Task Force* (IOTF-25 et IOTF-30, respectivement) ou à un percentile. D'autres indicateurs comme des ratios poids-taille comparés à un percentile et des z-scores (ratios de l'écart à la médiane sur l'écart-type) sont aussi utilisés à tout âge.

Malgré un nombre important de travaux, la relation entre surcharge pondérale et sensibilisation allergénique demeure incertaine, en raison notamment des différences méthodologiques entre les études publiées. Tandis qu'un surpoids augmente le risque d'être sensibilisé dans plusieurs études (172,173), aucune association n'est observée dans d'autres (174–177). Une fréquence de sensibilisation significativement moindre a même été rapportée en cas de surpoids chez des enfants asthmatiques (178,179). Quelques études ont associé positivement l'IMC à la concentration sérique en IgE totales (173,180). Certaines études ont tenté d'évaluer l'association entre l'évolution du poids pendant l'enfance et le développement d'une sensibilisation allergénique. Ici encore les conclusions divergent, une prise excessive de poids étant tantôt positivement associée (181), tantôt pas (172,174,182). Par ailleurs, plusieurs

études menées chez l'enfant ont rapporté une synergie entre surpoids et sexe féminin (181,183,184), bien que cet effet modificateur n'ait pas été systématiquement constaté (175).

## IV.2. Facteurs en lien avec l'hypothèse hygiéniste

Selon l'hypothèse hygiéniste, proposée par Strachan dans les années 90 (185), notre système immunitaire, déstabilisé par la modernisation de notre société, l'aseptisation de nos logements et une profonde modification de nos habitudes de vie, serait plus enclin à lutter contre les éléments de notre environnement. Il pourrait donc être bénéfique, vis-à-vis de la sensibilisation allergénique et des maladies allergiques, d'évoluer au contact des allergènes, des microorganismes ou en zone rurale. Autrement dit, posséder des animaux domestiques et limiter l'entretien des logements – indicateurs d'exposition aux allergènes – et grandir avec des frères et sœurs ou être placé en garderie – indicateurs d'exposition aux microorganismes – constituerait un cadre de vie protecteur. Au contraire, la naissance par césarienne, court-circuitant le premier contact du nouveau-né avec la flore vaginale de la mère, serait délétère. Dernièrement, Campbell *et al.* (2017) (186) ont négativement associé la sensibilisation aux pneumallergènes, chez des adultes citadins participant à l'*European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), au degré d'exposition aux allergènes et aux microorganismes durant l'enfance.

### Environnement rural

L'explosion des sensibilisations aux pneumallergènes en l'espace d'une seule génération dans les zones rurales pourrait être attribuée à l'urbanisation rapide de ces zones (187,188). Plusieurs projets européens ont permis d'éclaircir les relations entre ruralité et sensibilisation chez l'enfant : *Multidisciplinary Study to Identify the Genetic and Environmental Causes of Asthma in the European Community [GABRIEL] Advanced* (GABRIELA), *Prevention of Allergy-Risk Factors for Sensitization in Children Related to Farming and Anthroposopic Lifestyle* (PARSIFAL) et la cohorte de naissances PASTURE.

Malgré des résultats quelquefois non significatifs (189,190), les enfants ayant grandi en milieu rural apparaissent moins souvent sensibilisés aux allergènes (aux pneumallergènes principalement) (75,191–194), avec des associations plus fortes en cas d'évolution en milieu rural dès la vie fœtale (195) ou les premières années de vie (192). De surcroît, dans une étude menée en zone rurale, les enfants de fermiers sont plus rarement sensibilisés aux pneumallergènes (196). Des résultats similaires ont été observés chez l'adulte (97,197,198) et un gradient croissant de prévalence de sensibilisation aux pneumallergènes suivant le niveau d'urbanisation du lieu de vie a même été récemment décrit (199,200). Des associations plus fortes chez les femmes (201) ou lorsque la mère a travaillé à la ferme pendant la grossesse ont été rapportées (197,198,202). De plus, les concentrations en IgE dans le sang de cordon sont plus faibles en cas de contact avec des animaux de ferme ou du foin pendant la grossesse (203). Une méta-analyse de Campbell *et al.* (2015) (204) a souligné l'importance de vivre en zone

rurale dans la période périnatale dans la relation avec la sensibilisation allergénique. Quelques études ont néanmoins montré que vivre à la campagne à l'âge adulte, sans y avoir nécessairement grandi, pouvait diminuer le risque de sensibilisation (205) et de multi-sensibilisation (206) aux pneumallergènes. Frossard *et al.* (2017) (207) ont montré un effet immuno-modulateur chez les souris nées et élevées, et à moindre mesure déplacées, en milieu rural en comparaison à un élevage de souris de référence en laboratoire.

Plusieurs études ont essayé de déterminer quels éléments caractéristiques de la vie rurale permettent d'expliquer les associations protectrices observées. Ont ainsi été avancés le contact avec des animaux de ferme (43,187,197,208), la diversité des élevages et des cultures (208), l'exposition aux microorganismes environnementaux (193,194,208), et plus particulièrement aux endotoxines (205,208), la rusticité des équipements de chauffage et de cuisson (209) et la consommation de lait cru (210,211). Le caractère immuno-modulateur de ce dernier a d'ailleurs été montré (202) même s'il n'a été relié à aucun composé du lait en particulier (210).

### **Exposition aux microorganismes environnementaux**

Toujours dans le sillage de la théorie hygiéniste, un environnement intérieur riche en microorganismes (bactéries et moisissures (212)) serait relié négativement à la sensibilisation et aux allergies respiratoires. Des associations allant dans ce sens ont en effet été mises en évidence (54,213). De plus, Lynch *et al.* (2016) (214) ont étudié le lien entre l'exposition orale aux microorganismes environnementaux des enfants de la cohorte de naissances en population générale néozélandaise *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* et la sensibilisation aux pneumallergènes à l'adolescence et à l'âge adulte. Ils ont ainsi observé une association négative et la force de l'association augmentait avec l'exposition. Cependant, la littérature n'est pas homogène en la matière. Les enfants vivant dans des logements humides ou dégradés (moisissures visibles) sont potentiellement plus à risque d'être sensibilisés dans plusieurs études (215–217). Enfin, Thacher *et al.* (2017) (218), par une étude longitudinale de la naissance à 16 ans menée chez les enfants de la cohorte BAMSE, n'ont quant à eux pas associé la présence d'humidité et/ou de moisissures dans le logement à la sensibilisation allergénique évaluée à 4, 8 et 16 ans.

Les études comprenant des prélèvements de poussières ou d'air ont aussi produit des résultats hétérogènes : les quantités de microorganismes fongiques sont négativement (219,220), positivement (221,222) ou non reliées à la sensibilisation allergénique (223,224). Toutefois, le sens de l'association serait dépendant des espèces fongiques rencontrées. En effet, dans une étude de Cavaleiro Rufo *et al.* (2017) (225), plus la diversité des espèces augmente, plus le risque de sensibilisation aux pneumallergènes chez des écoliers diminue. De plus, alors qu'une exposition aux genres *Alternaria* ou *Penicillium* augmente le risque de sensibilisation aux pneumallergènes chez l'enfant (219,224,225), une exposition au genre *Cladosporium* diminue ce risque (224). Enfin, une étude *in vivo* a montré une réponse immunologique Th2 et une augmentation des IgE totales chez la souris après exposition au genre *Aspergillus* (226). Les résultats chez l'homme sont cependant antagonistes (193,219,224,225).

Par ailleurs, lorsque la diversité (193,227) des germes bactériens à laquelle les enfants sont exposés à leur domicile augmente, leur risque de sensibilisation aux pneumallergènes diminuerait. Lynch *et al.* (2014) (228) ont mis en lumière, dans une étude cas-témoins d'enfants de 3 ans, siffleurs et sensibilisés aux pneumallergènes, nichée au sein de la cohorte de naissances américaine *URban Environment and Childhood Asthma* (URECA), une exposition moindre des cas aux acariens et aux phylum *Firmicutes* et *Bacteroidetes* pendant la première année de vie. Des associations hétérogènes ont cependant été rapportées au regard de leur exposition aux endotoxines (composés membranaires des bactéries à gram négatif) : parfois positives (225,229), parfois négatives (230,231) et parfois nulles (223,232–234).

### Césarienne

En France, une femme sur cinq accouche par césarienne (235), la médiane des pays industrialisés se situant autour de 25% (236).

De nombreuses études ont relié la naissance par césarienne à une sensibilisation aux trophallergènes chez le nourrisson (237) ou aux pneumallergènes chez l'enfant (238). Cependant, d'autres travaux n'ont pas trouvé de lien significatif chez l'enfant (142) ou l'adulte (239). Une méta-analyse suggère une augmentation possible du risque de sensibilisation restreinte aux trophallergènes (240). Plusieurs études ont mis en évidence un effet modificateur des antécédents parentaux de maladie allergique mais les résultats sont contradictoires : selon l'étude, l'association entre césarienne et sensibilisation allergénique est en effet observée en cas de présence (241) ou d'absence (242) de ces antécédents.

### Contact avec d'autres enfants

Un grand nombre d'études ont négativement associé la parité (43,75,140,143,150,160,243), la présence de frères et sœurs (54,138,188,191,244,245) ou la garde collective (246) avec la sensibilisation allergénique, bien que ces relations n'aient quand même pas toujours été observées (142,247,248). Plusieurs études, dont une méta-analyse (244,249), ont même montré que le risque de sensibilisation aux pneumallergènes diminue lorsque la taille de la fratrie augmente. Les associations sont apparues parfois plus fortes chez l'enfant en milieu rural (188) ou chez les garçons (154). De plus, la parité a été associée à une diminution des concentrations sériques en IgE totales dans le sang du cordon (250) et chez le nouveau-né (164), mais pas de façon systématique (251). Aucune différence n'a été rapportée chez le jeune enfant (142). Des IgE totales en plus faibles concentrations ont également été mesurées chez les jeunes enfants placés en garde collective dans les trois (252) ou douze (253) premiers mois de vie. Enfin, la précocité du contact avec les autres enfants semble jouer sur la force de la relation. Les associations sont en effet plus fortes lorsque les nourrissons sont mis à garder en collectivité précocement (246). De même, elles sont plus faibles (244), voire nulles (143), quand seuls les frères et sœurs cadets sont considérés (i.e. arrivés plus tard dans la fratrie).

## Infections

En cas de faible réponse Th1, la balance Th1/Th2 peut pencher en faveur de Th2 et donc d'une sensibilisation aux allergènes. Ainsi, les infections survenues dans la petite enfance, en stimulant la réponse inflammatoire orientée Th1, pourraient être protectrices vis-à-vis de la sensibilisation allergénique. Au vu des résultats contradictoires disponibles dans la littérature, il est difficile de tirer une conclusion sur le lien pouvant exister entre maladies infectieuses et sensibilisation allergénique subséquente.

Dans l'ensemble, les études plaident plutôt pour une absence d'association (140,254–257) ou un effet délétère (256,258). Il est important de noter que plusieurs de ces études ont utilisé les traitements antibiotiques comme indicateur des épisodes infectieux (255,256), ce qui peut introduire un biais de confusion. En effet, les antibiotiques, par leur action sur le microbiote intestinal du nourrisson, pourraient induire un déséquilibre Th1/Th2 en faveur de Th2 et favoriser la sensibilisation allergénique, comme cela a été montré *in vivo* (259).

Le rapport des maladies infectieuses et des traitements antibiotiques pouvant être imprécis et donc source d'erreur de classement, plusieurs équipes ont opté pour la réalisation de tests de confirmation ou pour un dosage des anticorps. Dans l'ensemble, les infections chez le nourrisson n'ont pas été reliées à la sensibilisation (260,261). Néanmoins, plusieurs de ces études ont associé positivement la survenue d'infections des voies respiratoires inférieures à virus respiratoire syncytial (RSV) dans les premières années de vie à une augmentation du risque de sensibilisation future aux pneumallergènes chez le nourrisson (262), bien que ces résultats n'aient pas été constamment observés (261). Au contraire, les infections systémiques apparaissent plutôt protectrices. En effet, avoir été infecté par le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou le cytomégalovirus (CMV) dans les 2 premières années de vie est négativement associé à la sensibilisation chez l'enfant (54,261,263), et un effet synergique en cas de co-infection à ces virus a également été décrit (261). Quelques études ont observé significativement moins de sensibilisés parmi les survivants de la rougeole, dans des communautés ou pays au sein desquels la couverture vaccinale n'est pas optimale (264,265). Cette association n'est cependant pas systématiquement observée dans ces groupes particuliers de population (254). Par ailleurs, plusieurs études dont une méta-analyse ont rapporté un effet protecteur de l'*Helicobacter pylori* sur la sensibilisation allergénique chez l'adulte comme chez l'enfant (266). Les études s'étant intéressées au rôle potentiel des infections parasitaires s'accordent pour la plupart sur un effet délétère sur la sensibilisation aux acariens et aux blattes (54,267). La forte corrélation entre les expositions à ces allergènes et aux parasites et la possibilité de réactions croisées questionnent cependant ces résultats.

L'ensemble des études ayant trait à la relation entre sensibilisation allergénique chez le nourrisson et infections/antibiothérapie chez la mère pendant la grossesse (153,257,268,269) ou l'allaitement (268) n'ont pas rapporté de lien statistique. Toutefois, Cooper *et al.* (2016) (269) ont négativement associé les infestions parasitaires chez la femme enceinte, et en particulier à l'ascaris, aux sensibilisations spécifiques aux acariens, aux blattes et aux animaux chez plus de 2 000 nourrissons équatoriens.

## Vaccination

Il a été émis l'hypothèse que la vaccination, en prévenant la survenue des maladies infectieuses supposées protectrices contre la sensibilisation allergénique, puisse être un facteur de risque de cette dernière.

La grande majorité des travaux traitant de ce sujet rejette au final cette hypothèse. En effet, l'ensemble des études s'étant intéressées au vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) n'ont pas rapporté d'association (254,265,270), à l'exception d'une étude transversale ayant observé moins de sensibilisés chez des enfants non vaccinés (137). Timmermann *et al.* (2015) (270) ont relié pour leur part la vaccination ROR à une augmentation des concentrations sériques en IgE totales chez des enfants inclus dans une cohorte de naissances. Parallèlement, aucune association n'a été établie entre la sensibilisation allergénique et les vaccinations antituberculeuse (271), anti-diphtérie-tétanos (272) et anti-coqueluche (272).

## Anthroposophie

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, Rudolf Steiner fonde l'anthroposophie, mode de vie prônant en autres l'allaitement, l'agriculture biodynamique et un recours limité à la vaccination et aux traitements antibiotiques.

Les enfants grandissant dans ces familles se sont révélés moins fréquemment sensibilisés aux allergènes (137,254). La cohorte prospective de naissances *Assessment of Lifestyle and Allergic Disease During Infancy* (ALADDIN) (273) a permis de confirmer que la sensibilisation allergénique est plus rare (243,274,275) et plus tardive (243,275) chez ces enfants.

## Mode et cadre de vie

Nous avons donc vu que le mode et le cadre de vie peuvent être liés à la sensibilisation allergénique. L'origine ethnique ainsi que les professions et catégories socioprofessionnelles (PCS), en tant que déterminants de certaines caractéristiques du mode et du cadre de vie telles que l'état du logement, le nombre d'enfants ou le placement en garde collective, peuvent donc également être associées à cette sensibilisation allergénique.

### ▪ Origine ethnique

Plusieurs travaux réalisés dans le cadre du programme NHANES ont révélé aux États-Unis un excès de risque de sensibilisation allergénique chez les non caucasiens en comparaison à la population blanche (59,66). Les nourrissons noirs de la cohorte de naissances WHEALS sont significativement plus souvent sensibilisés que les autres (130). De plus, dans les pays industrialisés, les minorités ethniques comptent davantage de multi-sensibilisés (99) et présentent des profils particuliers de sensibilisation : prédominance des sensibilisations spécifiques aux acariens dans les populations asiatiques et autochtones, aux animaux de compagnie chez les hispaniques, aux pollens et aux moisissures chez les afro-américains et aux blattes dans toutes les minorités (99,276).



- Professions et catégories socioprofessionnelles

Les conclusions des études disponibles dans la littérature sont discordantes (277). Certaines études ont mis en lumière une augmentation du risque de sensibilisation allergénique dans les familles de faibles PCS (66,278,279), et particulièrement aux allergènes de blattes (279). D'autres études ont cependant observé le contraire (66,143), et d'autres encore, aucune association (139,140,150). Le fait que les méthodes d'évaluation des PCS divergent fortement entre les études pourrait expliquer, en partie, ces discordances. Néanmoins, Uphoff *et al.* (2014) (277) plaident, au travers d'une revue systématique, pour une augmentation du risque de sensibilisation allergénique dans les familles de PCS élevées, et s'inscrivent ainsi dans le sillage de la théorie hygiéniste.

### IV.3. Microbiote intestinal

La colonisation microbienne de la lumière intestinale débute à la naissance, sous influence de la flore intestinale maternelle et de divers facteurs périnataux (parité, accouchement, allaitement, traitements antibiotiques, ...). Malgré une colonisation très rapide, quelques mois sont nécessaires pour que la flore intestinale du nourrisson ne soit globalement stable. Les caractéristiques du microbiote intestinal pendant cette période de transition (richesse, diversité, composition, ...) pourraient jouer un rôle dans l'équilibre Th1/Th2 (280) et dans la tolérance allergénique du nourrisson à l'introduction des aliments solides (281).

Plusieurs études longitudinales, incluant des analyses de selles par coproculture ou plus récemment par pyroséquençage, ont montré qu'un microbiote riche et diversifié dans les premiers mois de vie diminuerait le risque de sensibilisation aux trophallergènes chez le nourrisson (282,283). Cet effet perdurait à 6 ans vis-à-vis de tout type d'allergène chez les enfants de la cohorte COPSAC (284). Une étude ayant évalué la diversité du microbiote à 1 semaine de vie n'a cependant pas rapporté de relation avec la sensibilisation chez le nourrisson (285). En parallèle, d'autres équipes se sont intéressées à la composition du microbiote dans les premiers mois de vie en lien avec la sensibilisation allergénique future chez l'enfant. Plusieurs fois, les selles sont apparues plus riches en entérobactéries (283) et en *Clostridium* (282,286) chez les sensibilisés. Au contraire, le genre *Bifidobacterium* (287,288) et les bactéries du phylum *Bacteroidetes* (282,283) sont sous-représentés chez ces enfants. Cependant, les résultats des études sont parfois hétérogènes : des associations nulles (286,289) voire contradictoires (282) ont aussi été rapportées. Par ailleurs, d'autres germes ont été ponctuellement mis en relation avec la sensibilisation allergénique (282,288,289).

## IV.4. Facteurs en lien avec la nutrition

### Allaitement

Pour l'OMS, un allaitement exclusif de 6 mois constitue un objectif nutritionnel (290). L'EAACI préconise quant à elle – dans une démarche de prévention des maladies allergiques – que le nourrisson soit allaité exclusivement pendant 4 mois et non exclusivement pendant 2 mois supplémentaires (291). En France, environ 70% des mères allaitent leur enfant pour une durée médiane de 3 mois, ou de 1 mois pour un allaitement exclusif (292).

Les études disponibles dans la littérature suggèrent dans leur ensemble un effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis de la sensibilisation allergénique (293). Plusieurs études longitudinales ont en effet associé un allaitement pendant au moins 4 mois à une fréquence de sensibilisation moindre chez l'enfant (294), bien que d'autres études longitudinales n'aient observé aucune association (150,295). Deux études menées chez des enfants taiwanais ont rapporté un effet protecteur uniquement vis-à-vis de la sensibilisation au lait de vache (296,297), et uniquement chez les enfants de moins de 2 ans (297). Au contraire, le risque de sensibilisation aux pneumallergènes apparaît augmenté chez les adolescents et les jeunes adultes (298). Cependant, dans cette dernière étude, les données relatives à l'allaitement et à sa durée ont été recueillies rétrospectivement au 3<sup>e</sup> anniversaire de l'enfant et un biais de mémoire ne peut être écarté.

Des incertitudes demeurent concernant les modalités de l'allaitement. Ainsi, un allaitement non exclusif a été parfois relié (297) et parfois non (294) à une diminution du risque de sensibilisation chez l'enfant. De plus, plusieurs études menées chez des enfants à risque d'allergie ont montré qu'un allaitement prolongé (durée  $\geq 5/6$  mois) serait positivement associé à la sensibilisation allergénique (299). Kim *et al.* (2015) (152) ont montré, dans un groupe d'enfants présentant une allergie alimentaire, que ceux allaités pendant plus de 6 mois sont plus souvent multi-sensibilisés. Enfin, les concentrations sériques en IgE totales sont plus faibles chez l'enfant qui a été allaité (296,297), mais là encore, les associations sont dépendantes de la durée et du caractère exclusif ou non de l'allaitement (297).

### Diversification alimentaire et exposition aux trophallergènes

Les recommandations en matière de diversification du régime alimentaire du nourrisson ont beaucoup changé au cours des dernières décennies (300). Contrairement à ce que l'on pensait, l'effet bénéfique d'une introduction retardée des aliments solides au regard du développement des allergies n'a pu être démontré (63). Au contraire, un essai randomisé contrôlé mené chez des nourrissons à risque d'allergie a montré qu'une introduction retardée de l'arachide favorise l'allergie plutôt que de l'enrayer (301). D'autres études interventionnelles ont fourni des conclusions comparables avec l'œuf (302,303). À présent, l'EAACI, l'*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition* (ESPGHAN) et l'*American Academy of Pediatrics* s'accordent sur une introduction des aliments solides après 4 mois et avant 6 mois

chez tous les enfants, quels que soient leurs antécédents familiaux de maladie allergique (291,304,305).

La sensibilisation allergénique a été montrée plus fréquente dans l'enfance en cas de diversification alimentaire retardée (245,306,307) et peu diversifiée (245,308). Roduit *et al.* (2014) (308) ont montré au sein de la cohorte de naissances PASTURE que plus le régime alimentaire du nourrisson est diversifié à l'âge d'un an, plus le risque de sensibilisation aux trophallergènes dans l'enfance est faible. De plus, les enfants sont moins fréquemment sensibilisés s'ils consommaient régulièrement du poisson dans leur première année de vie (309). Toutefois, quelques études n'ont révélé aucune association entre un retard dans la diversification alimentaire du nourrisson et la sensibilisation allergénique (310).

### Régimes alimentaires et apports en antioxydants

Une alimentation riche en fruits et légumes, en fibres, en poisson et en antioxydants a été proposée comme potentiellement bénéfique contre les allergies (311). Saadeh *et al.* (2015) (136) ont montré, parmi plus de 6 000 écoliers français, qu'une prise régulière des repas à la cantine scolaire – indicateur d'une alimentation variée et équilibrée – est associée à une sensibilisation allergénique plus rare. La consommation régulière de poisson (312) et de fruits (313) a été reliée à une sensibilisation aux pneumallergènes plus rare chez l'enfant. Un régime méditerranéen – riche en fruits, en légumes et en poisson – a d'ailleurs été plusieurs fois associé négativement à la sensibilisation chez l'enfant (314). De plus, les enfants de mères ayant suivi un régime méditerranéen pendant la grossesse seraient plus rarement sensibilisés aux pneumallergènes (315). Une autre étude a mis en évidence une relation effet-dose négative entre la consommation de poisson pendant la grossesse et la sensibilisation aux trophallergènes chez l'enfant, particulièrement chez les mères non allergiques (316). La relation entre la sensibilisation chez l'enfant et la prise de vitamine C (aux propriétés anti-oxydantes) ou la consommation d'agrumes – certes riches en vitamine C mais sensibilisants (317) – pendant la grossesse est ambiguë : parfois protectrice (150), parfois délétère (318,319).

Au contraire, une alimentation de l'enfant riche en céréales complètes (313) et en viande (311) serait plutôt délétère vis-à-vis de la sensibilisation.

Enfin, les apports en vitamine E (antioxydant lipophile) ont été négativement associés aux concentrations sériques en IgE totales et spécifiques dans une enquête transversale en population générale chez l'adulte (320). Cependant, dans la cohorte de naissances PASTURE, les concentrations sériques en vitamine E chez le nourrisson n'ont pas été reliées à la sensibilisation allergénique chez l'enfant (321).

### Acides gras

Les acides gras polyinsaturés n-3 (oméga-3) – tels que l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et son dérivé l'acide docosahexaénoïque (DHA) – aux propriétés anti-inflammatoires et trouvés en quantité dans le poisson pourraient être intéressants dans la prévention des maladies allergiques (322). Il pourrait en être de même pour les acides gras à courte chaîne carbonée et l'acide

linoléique conjugué (CLA) trouvés majoritairement dans les produits laitiers comme la crème et le beurre (323). Au contraire, les acides gras polyinsaturés n-6 (oméga-6), pro-inflammatoires, et les graisses saturées ou mono-insaturées, dont la viande et les charcuteries sont riches, seraient perçus comme néfastes (311).

D'une part, les concentrations sériques en oméga-3 et en IgE totales ont été inversement corrélées chez l'adolescent (324) et une supplémentation en oméga-3 chez des enfants à risque d'allergie a révélé une fréquence de sensibilisation moindre en comparaison au groupe témoin (325). De plus, les concentrations sériques en IgE totales ont été corrélées à celles en oméga-6 et au ratio oméga-6/oméga-3 (324). Plusieurs études ont négativement relié la consommation de beurre plutôt que de margarine à la sensibilisation chez l'enfant (313,326). Une expérimentation chez la souris préalablement sensibilisée au blanc d'œuf a montré une diminution des IgE totales suite à une alimentation riche en CLA (327). Un effet modificateur du sexe a été évoqué mais les conclusions sont hétérogènes : apports ou bilans lipidiques sont associés à la sensibilisation allergénique uniquement chez la femme adulte (328), uniquement chez les garçons (326) ou quel que soit le sexe (329). Cependant, plusieurs études observationnelles (330) ou interventionnelles (323) n'ont rapporté aucune association statistique, voire des associations positives (331), entre concentrations en oméga-3 et sensibilisation allergénique.

D'autre part, plusieurs équipes ont étudié le lien potentiel entre les apports en acides gras chez la femme enceinte ou allaitante et la sensibilisation allergénique chez l'enfant. Ces apports pourraient modifier la composition lipidique du lait maternel (332) qui modifierait à son tour le bilan lipidique chez le nourrisson (332) et pourraient ainsi être en lien avec la sensibilisation allergénique dans les premiers mois de vie (333). La concentration en oméga-3 dans le lait maternel a été négativement (274,334) mais aussi positivement (335) associée à la sensibilisation chez l'enfant dans différentes cohortes de naissances. La concentration sérique en oméga-3 chez la femme enceinte allergique n'a pas été corrélée aux IgE totales chez l'enfant par ailleurs (164). Des concentrations plus faibles en CLA dans le lait maternel sont associées (334) ou non (274) à une augmentation de la sensibilisation chez l'enfant. Des résultats tout aussi contradictoires ont été rapportés pour les oméga-6 (274,335). Un ratio oméga-6/oméga-3 plus faible dans le lait maternel diminue parfois le risque de sensibilisation chez l'enfant (336), parfois uniquement en l'absence de maladie allergique maternelle (337), parfois pas (338). Ce ratio, mesuré dans le sang de la femme enceinte, n'est pas associé aux concentrations sériques en IgE totales et spécifiques chez l'enfant dans la cohorte de naissances *Child, Parent and Health: Lifestyle and Genetic Constitution* (KOALA) (339). Plusieurs essais randomisés contrôlés ont étudié l'impact d'une supplémentation en oméga-3 pendant la grossesse sur la sensibilisation allergénique chez l'enfant à risque d'allergie : des associations faibles et limitées à l'œuf (340) ou aux acariens (341) ont été mises en avant. Une méthodologie comparable n'a cependant pas noté de différence chez les descendants à l'âge adulte (342). Une récente méta-analyse de Best *et al.* (2016) (343), incluant des études observationnelles et interventionnelles, plaide pour un effet protecteur des oméga-3 pendant la grossesse sur la sensibilisation aux trophallergènes chez l'enfant. Enfin, la consommation de beurre ou de margarine pendant la

grossesse ne modifie pas le risque de sensibilisation chez l'enfant (316), au contraire des fritures qui ont été montrées délétères (319).

### Vitamine D

Dans le monde, on estime qu'une personne sur huit serait concernée par une insuffisance en vitamine D (344) ; les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes et allaitantes sont particulièrement à risque (345). L'insuffisance et le déficit sont définis par une concentration sérique  $<30$  ng/mL (75 nmol/L) et  $<20$  ng/mL (50 nmol/L) en 25-hydroxy-vitamine D (25(OH)D), forme circulante couramment dosée de la vitamine D, respectivement. Comme l'a constaté une récente revue de la littérature, le lien entre vitamine D et sensibilisation allergénique reste obscur du fait de conclusions discordantes entre les études (346). Un effet immuno-modulateur et une augmentation de la tolérance allergénique au niveau de la muqueuse intestinale ont été proposés (347).

Les concentrations sériques en 25(OH)D ont été négativement (348–350), positivement (351) ou non (345,352,353) associées à la sensibilisation allergénique chez l'enfant. Baek *et al.* (2014) (354) ont dosé les IgE spécifiques d'un panel de trophallergènes chez des nourrissons allergiques : une concentration moindre en 25(OH)D a été associée à des sensibilisations plus fortes et plus nombreuses. De plus, la concentration en 25(OH)D a été négativement corrélée aux IgE totales chez l'enfant asthmatique (355), bien que les résultats soient contradictoires en population générale (353). Au regard de la littérature, les études transversales disponibles chez l'adulte – telles que les enquêtes NHANES – n'ont jamais associé les concentrations sériques en 25(OH)D à la sensibilisation allergénique (356,357). À ce sujet, plusieurs études suggèrent qu'une insuffisance en vitamine D est associée à la sensibilisation allergénique chez l'enfant mais pas chez l'adulte (356). Des associations protectrices n'ont été parfois observées que chez les plus jeunes enfants (350,352), et plus les enfants sont jeunes plus l'association serait forte (356). La relation serait également différente en fonction de l'origine ethnique des enfants (348).

Par ailleurs, les concentrations en 25(OH)D chez la mère et le nourrisson seraient corrélées (352) et une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse pourrait être protectrice vis-à-vis de la sensibilisation et des allergies chez l'enfant (150). L'association entre concentration en 25(OH)D chez la mère en fin de grossesse ou dans le sang du cordon et sensibilisation aux allergènes chez l'enfant n'est pas claire dans les études observationnelles : tantôt négative (348,352,358), tantôt positive (351) et tantôt non significative (345,359,360). Grant *et al.* (2016) (361) ont réalisé un essai randomisé contrôlé en double-aveugle à 3 bras : supplémentation journalière en vitamine D pendant le dernier trimestre de grossesse et les 6 premiers mois de vie de l'enfant *versus* supplémentation selon les mêmes modalités à demi-dose *versus* placebo. Dans cet essai, la fréquence de sensibilisation aux acariens augmentait significativement de groupe en groupe.

### Acide folique

La question d'un potentiel lien entre la supplémentation en acide folique (vitamine B<sub>9</sub>) pendant la grossesse et la sensibilisation allergénique chez l'enfant a été soulevée (362) et étudiée dans plusieurs cohortes mère-enfant. Les résultats obtenus sont contradictoires (363,364). Une de ces études, incluant un dosage des folates dans le sang du cordon, a observé une courbe en U : les nourrissons seraient plus à risque d'être sensibilisés en cas de faibles ou fortes concentrations (363). Cependant, une autre étude avec une méthodologie comparable n'a observé aucune association entre concentrations en folates et en IgE totales (364).

### Alcool

Le risque de sensibilisation aux pneumallergènes serait augmenté chez l'adulte en cas de consommation d'alcool (365). Néanmoins, la relation n'est apparue statistiquement significative qu'en cas de consommation forte et chronique dans une autre étude (366), une nuance confirmée plus tard grâce à un modèle murin (367). Une autre étude encore n'a rapporté aucune association avec la consommation d'alcool chez le jeune adulte (368). Par ailleurs, plusieurs équipes (369) ont observé chez l'adulte en population générale que la concentration sérique en IgE totales, élevée chez des patients alcooliques (370), est corrélée à la consommation hebdomadaire d'alcool. Au regard de la littérature, Shaheen *et al.* (2014) (371), grâce à une étude menée chez des enfants âgés de 7 ans inclus dans la cohorte prospective mère-enfant *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC), sont les seuls à s'être spécifiquement intéressés au rôle potentiel de la consommation d'alcool pendant la grossesse sur la sensibilisation et ils n'ont mis en lumière aucune relation.

### Probiotiques et prébiotiques

Dans les dix dernières années, plusieurs équipes se sont penchées sur le potentiel intérêt des probiotiques – microorganismes vivants sélectionnés – et des prébiotiques – source de nourriture sélective pour la flore intestinale – dans la prévention des maladies IgE-médiées (372).

Plusieurs essais contrôlés chez la souris préalablement sensibilisée au blanc d'œuf ont montré une diminution des concentrations en IgE spécifiques (373) et en IL-5 (373,374) en cas de supplémentation en probiotiques (*Lactobacillus* et/ou *Bifidobacterium*). Les essais randomisés contrôlés effectués ensuite chez l'homme n'ont cependant pas confirmé ces observations. La sensibilisation allergénique chez l'enfant est en effet comparable entre les groupes en cas de supplémentation en *Lactobacillus* et/ou *Bifidobacterium*, soit chez la mère pendant les dernières semaines de grossesse et l'allaitement et chez le nouveau-né pendant les premiers mois de vie (375), soit uniquement chez le nouveau-né (376). Une étude a même rapporté une majoration du risque de sensibilisation au lait à l'âge d'un an en cas de supplémentation en *Lactobacillus* pendant les six premiers mois de vie (377). Un essai en double-aveugle suggère une sensibilisation moindre aux trophallergènes, mais uniquement en cas de maladie allergique maternelle et avec des résultats discordants entre les dosages d'IgE

et les TCA (378). Une méta-analyse réalisée par Zhang *et al.* (2015) (379) suggère que seule une supplémentation associant des probiotiques et des prébiotiques peut être protectrice. La sensibilisation au chat est en effet plus rare chez des enfants eczémateux ainsi supplémentés (380). De même, le risque de sensibilisation aux trophallergènes à l'âge de 5 ans est dans ce cas diminué chez l'enfant à risque d'allergie, mais uniquement en cas de naissance par césarienne (381).

## IV.5. Exposition aux allergènes

Il est admis que l'exposition aux allergènes déclenche la survenue des symptômes chez les personnes allergiques et peut aggraver la sévérité de l'asthme chez les patients sensibilisés (382). En revanche, le rôle de l'exposition aux allergènes dans le développement de la sensibilisation allergénique fait l'objet de controverses. Cette section est dédiée à la revue de la littérature traitant de cet aspect.

Après un détail des voies d'exposition aux allergènes, les expositions à différentes sources d'allergènes seront successivement abordées : acariens, blattes, animaux domestiques et plantes. Nous ne reviendrons pas ici sur les expositions aux allergènes précédemment développées dans ce chapitre : les aliments solides (cf. Diversification alimentaire et exposition aux trophallergènes), les moisissures (cf. Microorganismes environnementaux) et les parasites intestinaux (cf. Infections).

### Voies d'exposition aux allergènes

Les voies patentées d'exposition aux trophallergènes et aux pneumallergènes sont, respectivement, l'ingestion et l'inhalation. Néanmoins, des voies d'exposition moins évidentes ont aussi été décrites, avec notamment la possibilité d'un passage des allergènes au travers de la peau lésée. La pertinence de cette voie d'exposition dans le développement de la sensibilisation apparaît de plus en plus probante au vu des dernières publications.

Selon l'hypothèse de la « double voie d'exposition aux allergènes » (*dual-allergen-exposure* en anglais) avancée par Lack (2008) (383), la voie d'exposition aux allergènes serait un paramètre essentiel dans la réponse immunologique. Ainsi, autant l'exposition à grandes quantités de trophallergènes via le tube digestif induirait la tolérance allergénique, autant une exposition à de faibles quantités par voie cutanée – suite à une dégradation de la barrière cutanée comme par exemple dans la dermatite atopique – serait en faveur d'une sensibilisation allergénique. Une augmentation du risque de sensibilisation lié à l'exposition aux trophallergènes par voie inhalée a également été mise en lumière (384).

Chez des nourrissons âgés de 4 mois et atteints de dermatite atopique modérée à sévère, Palmer *et al.* (2013) (302) ont recensé 36% de sensibilisés à l'œuf bien qu'ils n'en aient jamais ingéré auparavant. Horimukai *et al.* (2016) (385) ont également associé la sécheresse cutanée avant l'âge d'un an à une augmentation du risque de sensibilisation à l'œuf. Plusieurs cohortes

prospectives de naissances ont associé une dermatite atopique chez le nourrisson à une sensibilisation allergénique future chez l'enfant, à risque d'allergie (40) ou en population générale (386,387). Chez des enfants eczémateux, la précocité et la sévérité des symptômes augmentent le risque de sensibilisation aux allergènes respiratoires et alimentaires, respectivement (388). De plus, les cas de multi-sensibilisation sont plus fréquents chez l'enfant (389) comme chez l'adulte (390) en cas de dermatite atopique antérieure. Noti *et al.* (2014) (391) ont appliqué, chez la souris, des extraits d'ovalbumine ou d'arachide sur des lésions cutanées eczémateuses. Ils ont ainsi pu observer une promotion de la réponse Th2, une augmentation des concentrations sériques en IgE spécifiques des allergènes respectifs et une migration des mastocytes vers les intestins.

Au-delà de l'intégrité de la barrière cutanée, quelques études ont récemment mis en lumière le rôle que pourrait potentiellement jouer le microbiote cutané dans le développement de la sensibilisation allergénique. En effet, une flore commensale riche en *Acinetobacter* concorderait avec une sensibilisation moins fréquente (392,393). Au contraire, Jones *et al.* (2016) (394) ont relié une abondance relative en staphylocoques dorés à une augmentation du risque de sensibilisation aux trophallergènes chez des enfants eczémateux.

### Exposition aux allergènes via le lait maternel

Schocker *et al.* (2016) (395) ont tracé, grâce à un essai chez la femme allaitante, le passage des allergènes d'arachide dans le lait suite à l'ingestion d'arachide. Plusieurs essais ont permis de conclure de même concernant l'ovalbumine, et les concentrations en allergènes dosées dans le lait ont été corrélées à la consommation (396). La sensibilisation à l'arachide est moins fréquente, *in vivo*, chez le souriceau lorsque la mère en a consommé de façon régulière avant la fécondation puis pendant la gestation et la lactation (397).

Par ailleurs, la présence d'allergènes d'acariens dans le lait maternel a été plusieurs fois rapportée chez l'homme dans des études observationnelles (398,399). Le passage des pneumallergènes dans le lait n'est cependant pas expliqué et les concentrations n'ont pas été corrélées aux quantités d'allergènes d'acariens trouvées dans la poussière des logements des familles (399). *In vivo*, la sensibilisation est plus fréquente chez le souriceau exposé aux allergènes d'acariens par l'allaitement.

De plus, Macchiaverni *et al.* (2015) (398), en ayant détecté des allergènes d'acariens dans le sang du cordon et le colostrum, suggèrent que l'exposition pourrait débuter dès la vie fœtale. Richgels *et al.* (2017) (400) ont très récemment rapporté *in vivo* une réponse Th2 et une production d'IgE supérieures chez les souriceaux de souris gestantes exposées aux acariens.

Enfin, l'allaitement et la dermatite atopique pouvant être concomitants chez le nourrisson, il est probable que l'exposition aux allergènes soit mixte entre les deux. D'après Flohr *et al.* (2014) (401), 5,5% des nourrissons exclusivement nourris au sein présentent des TCA positifs aux trophallergènes dès l'âge de 3 mois. Dans cette étude, le risque de sensibilisation augmente en cas de dermatite atopique et avec la sévérité de la maladie. Toutefois, même en l'absence de dermatite atopique, 2,8% des nourrissons sont sensibilisés.



## Exposition aux acariens

Les acariens sont généralement rencontrés en plus grand nombre dans les régions côtières ou au climat humide (76) avec, pour les pays d'Europe, un gradient positif nord-sud (76,402). Des variations saisonnières sont également observées (212). Les quantités d'acariens trouvées dans les logements dépendent de divers paramètres tels que le nombre de résidents, les revêtements des sols et des murs, l'état de la literie, l'entretien des locaux, l'humidité, ... (212,403).

Lorsqu'un diagnostic d'allergie aux acariens est posé, la première action mise en œuvre est de supprimer, ou à défaut de réduire, les sources d'exposition aux allergènes. Ceci pourrait expliquer les résultats contradictoires rapportés dans les études transversales, menées chez l'enfant (215,404) et chez l'adulte (222,405,406), dont le design ne permet pas d'attester l'antériorité de l'exposition par rapport à la sensibilisation allergénique. Parallèlement, de nombreuses études de cohorte de naissances se sont intéressées au rôle de l'exposition aux acariens dans les premières années de vie, évaluée par dosage des allergènes dans des prélèvements de poussières, sur la sensibilisation allergénique. Dans leur ensemble, ces études ont observé, hormis quelques résultats non significatifs (230), une augmentation du risque de sensibilisation aux pneumallergènes (403,407,408) et une relation effet-dose a été rapportée (408). De même, Casas *et al.* (2015) (402) ont positivement associé, dans une étude portant sur 5 cohortes de naissances européennes en population générale, les quantités en allergènes d'acariens mesurées dans la poussière de matelas des nourrissons à la sensibilisation spécifique aux acariens à 8/10 ans.

Néanmoins, des zones d'ombre subsistent concernant cette relation entre exposition précoce aux acariens et sensibilisation allergénique. En effet, Tovey *et al.* (2008) (409) suggèrent une association négative en U : le risque de sensibilisation aux acariens chez l'enfant à risque d'allergie suivi depuis la naissance serait moindre en cas d'exposition à de faibles – mais également à de fortes – quantités d'allergènes. Lynch *et al.* (2014) (228) ont mis en lumière une diminution du risque de sensibilisation aux pneumallergènes chez les enfants davantage exposés aux acariens et aux microorganismes environnementaux pendant leur première année de vie. De plus, un essai randomisé contrôlé sur l'évaluation de l'impact des actions visant à réduire l'exposition aux acariens des nouveau-nés à risque d'allergie a finalement conclu à augmentation de la fréquence de la sensibilisation aux pneumallergènes, et aux acariens en particulier, dans le groupe d'étude (410). Enfin, un effet modificateur de cette relation par les antécédents parentaux de maladie allergique a été décrit. D'une part, les enfants à risque d'allergie se sensibiliseraient à des doses d'exposition plus faibles que les enfants sans antécédents parentaux (408). D'autre part, l'association, positive chez les enfants d'allergiques, serait au contraire négative chez les enfants sans antécédents parentaux (407).

Par ailleurs, Villalta *et al.* (2016) (411) ont dernièrement rapporté des cas de sensibilisation spécifique aux tiques, principalement chez des hommes, en milieu rural. Le risque de sensibilisation a été ici corrélé au nombre de piqûres de tiques déclarées.

### Exposition aux blattes

La présence de blattes, souvent associée à un état dégradé du logement ou à un milieu social défavorisé (412), est un facteur de risque de la sensibilisation allergénique (278,406,413). De surcroît, une équipe a mis en évidence une corrélation entre la prévalence de la sensibilisation spécifique aux blattes chez l'enfant et la concentration en allergènes mesurée dans des prélèvements de poussière effectués dans la chambre de l'enfant (414). Des réactions croisées entre blattes et acariens ont également été rapportées (406).

### Exposition aux allergènes d'animaux domestiques

De nombreux travaux se sont penchés sur la relation pouvant exister entre le contact avec des animaux et la sensibilisation allergénique. Malgré tout, cette relation n'est toujours pas clairement expliquée à l'heure actuelle. En effet, tandis que certaines équipes ont relié la présence d'animaux domestiques dans l'enfance à une diminution du risque de sensibilisation chez l'enfant (43) ou chez l'adulte (98,415), le contraire a aussi été observé (416).

L'acquisition d'animaux de compagnie par une famille, et surtout d'un chat, a été montrée dépendante de la présence ou non de membres allergiques (149,399,403). Par conséquent, les études transversales doivent être ici considérées avec précaution. Une méta-analyse portant exclusivement sur des études de cohortes de naissances a mis en évidence que la possession d'un chat pendant les 2 premières années de vie de l'enfant tend à diminuer le risque de sensibilisation aux pneumallergènes à 4/6 ans ( $p\text{-value} = 0,12$ ) (417). Cette association est significative pour le chien et les rongeurs. Par une étude longitudinale, Rönmark *et al.* (2016) (75) ont dernièrement associé la présence d'un chat ou d'un chien à une diminution de la sensibilisation aux pneumallergènes chez l'enfant à 7/8 ans. Cependant, l'association n'a pas été retrouvée chez le préadolescent et le jeune adulte.

Ainsi, la nature de la relation diffère en fonction de l'âge d'évaluation des sujets. Le nombre d'animaux est aussi apparu comme un paramètre à prendre en compte (418). La rémanence, la volatilité et le portage des allergènes (surtout de chat) complexifient encore l'étude de la relation : des allergènes ont en effet été décelés plusieurs mois après le départ de l'animal ou dans des locaux pourtant inaccessibles aux animaux (419,420). À ce sujet, des cas de sensibilisation aux allergènes de chat sans contact direct avec l'animal ont été précédemment décrits (421).

Les animaux domestiques (surtout le chien) sont également un véhicule de microorganismes environnementaux (422–424), ce qui constituerait, dans le sillage de la théorie hygiéniste, une explication aux associations protectrices observées. En parallèle de ces études, des travaux ont été menés sur l'exposition spécifique au chat ou au chien, évaluée par questionnaire ou par dosage des allergènes dans l'air et/ou les poussières des logements.

Bien qu'être exposé au chat et/ou aux allergènes de chat ait été associé négativement à la sensibilisation à plusieurs occasions (54,60,405,425,426), cette association est nulle (234,427,428) ou positive (217,403,408,429) dans autant d'autres. Des relations effet-dose ont

été rapportées tant pour des associations négatives (424) que pour des associations positives (217,408,430). Par ailleurs, une exposition prénatale pourrait être protectrice (142). Des études ont mis en avant de nombreux paramètres susceptibles d'expliquer en partie ces résultats équivoques : la précocité de l'exposition (424,425,431), l'exposition concomitante à d'autres allergènes (405,426) ou à la fumée de tabac (217), l'âge des sujets à l'évaluation de la sensibilisation (142,430), les antécédents familiaux de maladie allergique (408) et les PCS (432).

Dans leur ensemble, les études ayant spécifiquement traité à l'exposition au chien ou aux allergènes de chien en lien avec la sensibilisation allergénique sont partagées entre des résultats non significatifs (217,234,428) et des associations négatives (232,433). Ceci dit, l'effet protecteur du chien serait plutôt observé en cas de contact dès les premières années de vie (232,433) ou tout au long de la vie (427), mais les conclusions sont là encore inconstantes (234,428). En outre, la présence d'un chien au domicile de la femme enceinte a été négativement associée aux concentrations sériques en IgE totales chez le nouveau-né en population générale (142). Enfin, le sexe et l'exposition périnatale aux microorganismes (accouchement, parité) ont été suggérés en tant que potentiels facteurs modificateurs (433).

### Exposition aux pollens et aux végétaux

Le transport du pollen, de l'étamine au pistil, est spécifique des espèces végétales : par l'intermédiaire des insectes pollinisateurs (pollens entomophiles) ou par le vent (pollens anémophiles). Ces derniers, pouvant être dispersés sur de très grandes distances, sont à l'origine des sensibilisations allergéniques dans la population. Des cas de sensibilisation et d'allergie aux pollens entomophiles ont néanmoins été décrits chez des professionnels (434) et en population générale (435). Parmi les sources de pollen les plus citées dans la sensibilisation allergénique et l'allergie, on trouve, pour les arbres, le bouleau, le frêne, l'olivier, le chêne, le platane, le cyprès, le genévrier et le cèdre, et pour les plantes, la phléole, la dactyle, l'ivraie, l'armoise, l'ambroisie, la pariétaire et le plantain (13).

L'exposition aux pollens dépend de plusieurs facteurs déterminants. D'une part, la dissémination des pollens, et donc l'aire d'exposition, est modifiée par la géographie, la température et le climat (436). Un portage de fragments de pollen par des particules atmosphériques a aussi été documenté. D'autre part, les quantités de pollens mesurées dans l'air, ainsi que leur pouvoir allergisant, ont tendance à augmenter avec le réchauffement climatique et la pollution atmosphérique (437). De plus, en Europe de Nord, avec le réchauffement climatique, la période de pollinisation du bouleau débute de plus en plus tôt dans l'année (438), d'où un allongement de la période d'exposition.

L'exposition aux pollens est, dans une large mesure, associée positivement à la sensibilisation allergénique (13,76,439). Naître pendant la saison des pollens a également été associée à une sensibilisation aux pollens future plus fréquente (168,169). Pashley *et al.* (2015) (440) ont suivi le développement de l'ambroisie sur le sol britannique, conséquence du réchauffement climatique, et l'ont associé à une augmentation de la sensibilisation spécifique à

cette plante. Pourtant, les sensibilisations aux pneumallergènes sont plus rares en milieu rural, là même où l'exposition aux pollens est la plus forte (75,97,199,200). Dans le même esprit, l'urbanisation des zones rurales, induisant une diminution de l'exposition aux pollens, a été plusieurs fois reliée à une augmentation de la prévalence de la sensibilisation aux pneumallergènes (187,188).

Par ailleurs, la consommation de pollen, en tant que produit apicole, se développe peu à peu. Le risque de sensibilisation allergénique lié à l'exposition aux pollens par voie digestive n'a cependant, au regard de la littérature, jamais été étudié.

Enfin, il est bon de remarquer que des cas de sensibilisation allergénique à la sève de plantes vertes ornementales, telles que le ficus et le yucca, ont été décrits (441).

## IV.6. Exposition aux polluants chimiques

### Exposition à la fumée de tabac

Puisque nous passons 80% de notre temps à l'intérieur, la qualité de l'air – qui tient compte des niveaux d'allergènes et de polluants (212,442) – y est primordiale. Sans être la seule, la fumée de tabac est de loin la pollution en air intérieur la plus étudiée en lien avec la sensibilisation allergénique. Plusieurs formes de tabagisme ont été abordées au travers de ces études : actif, passif et gestationnel.

Les associations entre le tabagisme actif et la sensibilisation allergénique ou les concentrations sériques en IgE totales sont hétérogènes (59,143,365,443). Ceci dit, les études basées sur un dosage sanguin ou urinaire de la cotinine (métabolite prédominant de la nicotine) ont rapporté des relations négatives (59,443), parfois avec effet-dose (59), entre concentration en cotinine et sensibilisation allergénique. Ces conclusions sont en accord avec la diminution des cytokines Th2 (IL-4 et IL-5) mesurée chez la souris après exposition à la fumée primaire de tabac (444).

Au contraire, le tabagisme passif du nourrisson augmente clairement le risque de sensibilisation allergénique chez l'adulte (144,445) comme chez l'enfant (446,447), parfois exclusivement lorsque la mère fume de façon régulière (447). Plus spécifiquement, malgré des résultats non significatifs (448,449), le tabagisme parental postnatal augmenterait le risque de sensibilisation future aux animaux domestiques (138,217) et aux trophallergènes (429,450,451). Yao *et al.* (2016) (446) ont corrélié, chez l'enfant en population générale, les concentrations en cotinine à celles en IgE spécifiques et au nombre de sensibilisations spécifiques. Les enfants avec au moins un parent atteint d'une maladie allergique (447), et dans une plus forte mesure, ceux dont les deux parents sont concernés (447), sont apparus plus vulnérables. Une méta-analyse conclut à un effet néfaste, bien que faible, du tabagisme passif de l'enfant, et particulièrement du jeune enfant, sur la sensibilisation allergénique (452).

Enfin, aucun lien entre tabagisme gestationnel et sensibilisation chez les descendants n'a été clairement établi, la majeure partie des études ayant produit des résultats non significatifs (150,164,449–451). De plus, les associations significatives mises en évidence sont contradictoires. Le risque de sensibilisation est en effet : soit augmenté chez l'enfant uniquement vis-à-vis des pneumallergènes (70), soit augmenté chez le nourrisson uniquement vis-à-vis des trophallergènes et seulement si l'exposition à la fumée de tabac persiste après la naissance (429), soit diminué chez l'enfant vis-à-vis des pneumallergènes (453), soit diminué vis-à-vis de tout type d'allergène mais seulement dans la première année de vie (142). Chez l'adulte, un tabagisme gestationnel apparaît protecteur contre une sensibilisation aux pneumallergènes dans deux cohortes de naissances en population générale (143,415). Par ailleurs, quelques études ont analysé du sang du cordon : les concentrations sériques en IgE totales sont indépendantes du tabagisme prénatal (449) et les marqueurs d'une inflammation dirigée Th2 sont tantôt augmentés (454), tantôt diminués (455). Christiann *et al.* (2017) (456) ont récemment démontré une méthylation moindre des gènes codant pour les cytokines Th2 – supportant ainsi l'hypothèse d'un effet délétère – chez les souriceaux de femelles exposées à la fumée de tabac pendant la gestation.

### Exposition à la pollution liée au trafic automobile

Les polluants émis dans l'atmosphère par les véhicules à moteur thermique sont des particules <10 µm (PM<sub>10</sub>) et <2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>, aussi appelées particules fines) et des gaz tels que les oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>), dont le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et le monoxyde d'azote (NO). À cette liste de polluants viennent s'ajouter le carbone suie, constitué de particules de carbone à l'état élémentaire <2,5 µm majoritairement émises par les moteurs diesel, et l'ozone (O<sub>3</sub>) qui se forme dans l'atmosphère sous l'effet des UV sur les gaz d'échappements.

Les enfants dont le logement ou l'école sont situés à proximité d'un axe routier à grand trafic sont plus à risque d'être sensibilisés aux allergènes (457) et une relation distance-effet a même été mise en avant (457). La contribution particulièrement néfaste des poids lourds a aussi été avancée (458).

Plus spécifiquement, une exposition à des concentrations élevées en PM<sub>2,5</sub> (458–461) ou en NO<sub>2</sub> (458,462,463) augmente le risque de sensibilisation aux allergènes, bien que de nombreuses études n'aient observé aucune différence significative (457,460,464–466). Deux méta-analyses concluent à des associations faibles (467) ou nulles (65) entre l'exposition aux PM<sub>2,5</sub> et au NO<sub>2</sub> et la sensibilisation allergénique. Nonobstant des résultats hétérogènes (65,458,464–466), une exposition aux PM<sub>10</sub> ou au carbone suie pourrait aussi augmenter le risque de sensibilisation aux pneumallergènes (461), plus particulièrement aux pollens (457,468) ou en cas d'exposition durant la première année de vie (462). Plusieurs études *in vivo* chez la souris ont démontré une inflammation dirigée Th2 majorée suite à une exposition à des PM<sub>2,5</sub> (469) ou au NO<sub>2</sub> (470). La promotion d'une réponse Th2 après exposition à des particules a également été mise en avant *in vitro* (471).

Enfin, au regard de la littérature, la relation entre exposition à l'ozone et sensibilisation allergénique a été peu explorée (467,472). Pénard-Morand *et al.* (2005) (464) ont positivement associé une exposition à l'ozone à la sensibilisation aux pneumallergènes chez l'enfant.

### Exposition à d'autres polluants

La littérature traitant du rôle des polluants dans le développement de la sensibilisation est parcellaire.

L'exposition pendant la grossesse à des polluants organiques persistants (473) ou à des perturbateurs endocriniens (474,475) n'a pas été reliée à la sensibilisation allergénique au sein de plusieurs cohortes de naissances. Néanmoins, Bekö *et al.* (2015) (476) ont associé la sensibilisation allergénique à une exposition environnementale aux phtalates chez l'enfant de 3 à 6 ans, mais uniquement chez ceux atteints d'une maladie allergique. En outre, les concentrations sériques en IgE totales ont été corrélées aux concentrations urinaires en un métabolite du bisphénol A chez les enfants – et particulièrement les filles – inclus dans la cohorte prospective en population générale *Taiwan Childhood Environment and Allergic diseases Study* (TCEAS) (477).

Par ailleurs, l'exposition aux composés organiques volatils (COV) a été reliée à une augmentation du risque sensibilisation au blanc d'œuf et au lait (478) et de la réponse inflammatoire dirigée Th2 (478) chez l'enfant dans la cohorte de nouveau-nés à risque d'allergie *Leipzig Allergy High-Risk Children Study* (LARS) alors qu'aucun lien n'a été rapporté chez le nourrisson dans la cohorte coréenne de nouveau-nés *MOthers and Children's Environmental Health* (MOCEH) (479).

Enfin, les enfants inclus dans la cohorte newyorkaise de naissances en milieux défavorisés *Columbia Center for Children's Environmental Health* (CCCEH) sont apparus plus à risque de sensibilisation aux blattes en cas d'exposition chronique aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (480).

## V. Synthèse de l'état de l'art

Cette revue de la littérature a permis de rappeler le problème de santé publique à l'échelle mondiale que constituent les maladies allergiques, à savoir l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires. Or, la sensibilisation allergénique, qui se traduit biologiquement par une production élevée en IgE et met en jeu des cellules et des médiateurs inflammatoires, est un préalable nécessaire au déclenchement des signes cliniques de la maladie allergique. Les prévalences actuelles, très hétérogènes entre les pays, indiquent qu'une large part de la population est sensibilisée aux allergènes. Celles-ci oscillent en effet entre 24 et 48% chez l'enfant, et entre un tiers et plus de la moitié chez l'adulte.

L'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique est propre à chaque individu. Tout d'abord, bien que l'exposition aux allergènes soit universelle, seule une partie de la population se sensibilise, d'où une notion de terrain. En outre, la sensibilisation allergénique peut apparaître à différentes périodes de la vie et différer entre les sujets au regard du nombre de sensibilisations spécifiques et des concentrations sériques en IgE. Enfin, la sensibilisation peut demeurer silencieuse ; les individus sensibilisés peuvent ainsi ne jamais déclarer de maladie allergique. Les déterminants de l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique demeurent mal connus.

Pour répondre à cette question, plusieurs équipes ont récemment cherché à identifier des profils et des trajectoires de sensibilisation allergénique par le biais de méthodes de classification non supervisées. Ces approches, affranchies de tout *a priori*, offrent l'opportunité d'étudier simultanément de nombreux paramètres de la sensibilisation et donc de décrire au mieux la réalité. Plusieurs de ces études ont mis en avant une augmentation du risque de développer une maladie allergique en cas de sensibilisation précoce ou multiple. Cependant, le caractère prédictif d'une sensibilisation multiple antérieure sur la sévérité des symptômes et la multi-morbidité allergique reste à préciser. De plus, les niveaux de concentrations sériques en IgE spécifiques constituent une dimension encore peu explorée de la sensibilisation allergénique.

Enfin, on peut s'interroger sur les facteurs individuels, environnementaux et comportementaux potentiellement en lien avec cette sensibilisation allergénique et, par conséquent, capables d'en influencer l'histoire naturelle. D'une part, le sexe masculin, les antécédents parentaux de maladie allergique et la vie en milieu rural ont été clairement identifiés comme des facteurs associés à la sensibilisation allergénique. D'autre part, au vu des résultats ambigus, le rôle de nombreux autres facteurs demande à être confirmé ou précisé. On peut citer l'allaitement, l'exposition aux microorganismes (infectieux et environnementaux, ainsi que les indicateurs d'exposition comme la césarienne, la parité, la garde collective, ...), le microbiote

intestinal, les PCS, les apports en acides gras et en vitamine D, ... Enfin, en raison d'une littérature lacunaire ou trop contradictoire, il demeure impossible de statuer sur le rôle joué par de nombreux facteurs, tels que le poids de naissance, la surcharge pondérale, le contact avec des animaux domestiques, le tabagisme, l'exposition à la pollution atmosphérique et aux polluants de l'air intérieur, les suppléments en pro- et prébiotiques, ... En outre, plusieurs aspects étiologiques requièrent d'être clarifiés. En effet, l'initiation d'une tolérance ou d'une sensibilisation aux allergènes serait dépendante de la voie d'exposition et de la fenêtre temporelle d'exposition (prénatale, postnatale, premières années de vie, ...). De plus, des résultats divergents ont été rapportés selon la période de vie étudiée (sensibilisation explorée chez le nourrisson, l'enfant ou l'adulte). Des effets modificateurs des associations statistiques observées ont aussi été suggérés et nécessitent d'être mieux évalués.

Au final, malgré la recherche intense dans ce domaine, beaucoup d'inconnues persistent. Dans ce contexte, il est utile d'apporter de nouveaux éléments, dans le but de mieux caractériser la sensibilisation allergénique, premier pas biologique vers la maladie clinique. L'enjeu, afin d'améliorer la compréhension de l'histoire naturelle de la sensibilisation, est de mettre en évidence de nouveaux indicateurs de profils de sensibilisation aux trophallergènes et aux pneumallergènes, au cours du temps, et dès le plus jeune âge. Il est, de plus, nécessaire de mieux identifier les facteurs et de mieux caractériser les expositions en lien avec cette sensibilisation, afin de limiter son développement et l'évolution vers la maladie allergique.








# **OBJECTIFS DE LA THÈSE**

---



# OBJECTIFS DE LA THÈSE

Dans un contexte où l'enfance, et particulièrement la petite enfance, sont le lit du développement de la sensibilisation allergénique, cette thèse vise à explorer l'histoire naturelle de cette sensibilisation chez les enfants de la cohorte de naissances PARIS. Dans cette optique, cette thèse se donne trois objectifs :

-  décrire la prévalence et les profils de la sensibilisation allergénique chez le nourrisson à 18 mois et chez l'enfant à 8/9 ans,
-  étudier les associations entre les profils identifiés et la morbidité allergique dans l'enfance,
-  identifier les facteurs de risque reliés à la sensibilisation allergénique chez le nourrisson.



# **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

---



# MATÉRIEL ET MÉTHODES

## I. Population

### I.1. Présentation de la cohorte de nouveau-nés PARIS

Le suivi de la cohorte de nouveau-nés PARIS – cohorte francilienne, prospective et en population générale – est destiné à étudier l'histoire naturelle des maladies respiratoires et allergiques de la petite enfance jusqu'à l'adolescence. Cette cohorte, mise en place en 2001, offre l'opportunité d'étudier les relations qui existent entre le développement de ces maladies et les caractéristiques de l'environnement, du mode et du cadre de vie des enfants de la capitale et sa banlieue.

La cohorte PARIS, sous la responsabilité du Professeur Isabelle Momas, est conjointement pilotée par l'EA 4064 – Épidémiologie environnementale : Impact sanitaire des pollutions de l'Université Paris Descartes et par la Cellule cohorte de la Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé (DASES) de la Mairie de Paris. La cohorte PARIS a rejoint en juin 2009 le réseau d'excellence *Global Allergy and Asthma European Network* (GA<sup>2</sup>LEN) qui rassemble les principaux établissements européens de soins et de recherche dans le domaine de l'allergologie et de l'asthme. De plus, la cohorte PARIS participe, comme 13 autres cohortes européennes, au programme de recherche MeDALL.

### I.2. Méthode et participation

Les nouveau-nés ont été recrutés en post-partum (dans les 24 à 72h suivant l'accouchement) dans cinq maternités parisiennes (Necker, Pitié-Salpêtrière, Rothschild, Tenon et l'Institut Mutualiste Montsouris) entre février 2003 et juin 2006. Pour pouvoir être inclus, les nouveau-nés devaient être issus d'une grossesse non multiple et être nés à terme (37 à 42 semaines d'aménorrhée), sains (score d'Apgar égal à 10 à la 5<sup>e</sup> minute, pas d'intubation ni de réanimation spécialisée à la naissance, pas de malformation ni de pathologie chronique nécessitant un traitement au long cours dès la période néonatale) et de poids normal (10<sup>e</sup>–90<sup>e</sup> percentiles de la courbe de Mamelle). Les autres critères d'inclusion étaient : au moins 3 visites prénatales effectuées à partir du 6<sup>e</sup> mois de grossesse, aucun problème de toxicomanie ou d'alcoolisme



chez la mère pendant la grossesse documenté dans le dossier médical, résidence à Paris ou en petite couronne (départements 75, 92, 93 et 94) sans projet ferme de déménagement en dehors de la zone d'étude prévu dans les 2 ans et maîtrise suffisante du français par au moins l'une des personnes ayant la garde de l'enfant.

Au total, 59,4% des parents d'enfants éligibles ayant accepté de participer, 3 840 nouveau-nés ont été inclus dans la cohorte PARIS (481). Aujourd'hui, la file active de la cohorte PARIS compte un peu plus de 2 400 enfants (63,5%).

Cette thèse concerne les enfants qui ont participé aux bilans clinico-biologiques proposés à 18 mois et à 8/9 ans dans le cadre du suivi de la cohorte PARIS et pour lesquels les IgE, marqueurs sériques de la sensibilisation allergénique, ont pu être dosées.

### **I.3. Éthique et consentements**

L'étude a reçu un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) les 11 février 2003 et 9 mai 2005 ainsi que de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) (avis no : 03-1153 et no : 05-1289) et du Comité de Protection des Personnes (CPP) d'Île-de-France (ID-RCB: 2009-A00824-53) pour le bilan biologico-clinique à 8/9 ans.

Les consentements éclairés des deux parents ont été obtenus pour l'inclusion de l'enfant, sa participation aux bilans à 18 mois et 8/9 ans et la constitution des collections biologiques (sérothèque, plasmathèque, DNAtèque, urinothèque).

## II. Données recueillies

### II.1. À la maternité

Les antécédents familiaux (mère, père, frères et sœurs) d'asthme, de rhinite allergique, de dermatite atopique et d'allergie alimentaire ont été renseignés. Les antécédents médicaux et thérapeutiques de la mère, notamment ceux concernant la grossesse, ont été obtenus par consultation des dossiers médicaux. Les informations relatives à l'accouchement (voie basse ou césarienne), aux mensurations, au poids et à l'état de santé du nouveau-né ont été obtenues à partir des dossiers de maternité.

### II.2. Lors du suivi prospectif des enfants

#### Suivi sanitaire par questionnaires

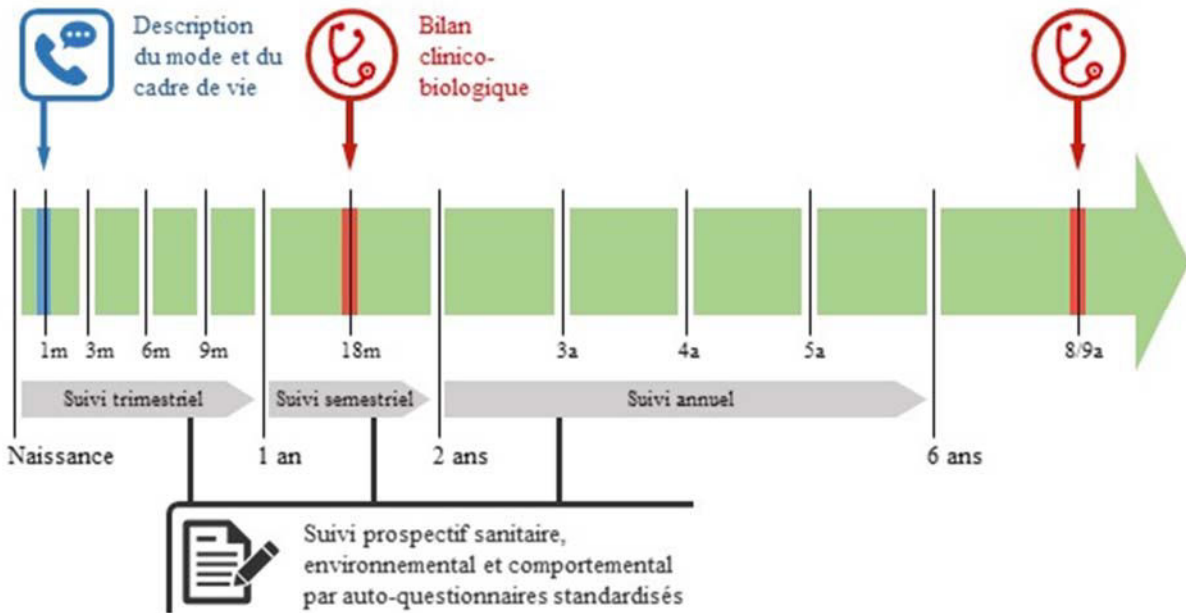
Le suivi sanitaire est assuré par auto-questionnaires remplis par les parents lorsque l'enfant a 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 mois puis à chacun de ses anniversaires jusqu'à 6 ans (Figure 4). Les questions standardisées, identiques à celles utilisées dans ISAAC et MeDALL (482,483), portent sur la survenue et la caractérisation des symptômes respiratoires et/ou allergiques, les diagnostics médicaux d'asthme, de rhinite allergique, de dermatite atopique et d'allergie alimentaire, les épisodes infectieux, les traitements médicamenteux, les éventuelles urgences et hospitalisations, la vaccination, la croissance, ...

#### Bilans clinico-biologiques

En complément de ce suivi prospectif, deux bilans clinico-biologiques standardisés et gratuits ont été proposés à tous les enfants à 18 mois et à 8/9 ans (Figure 4). Ces bilans ont eu lieu :

- à l'âge de 18 mois, au Centre des examens de santé de l'enfant de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de Paris et au Centre Médico-Social Saint-Marcel de la Mairie de Paris,
- et à l'âge de 8/9 ans, dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) de l'Hôpital Armand-Trousseau et dans le service de Pneumo-pédiatrie et le Centre d'Investigation Clinique (CIC) de l'Hôpital Necker-Enfants Malades.

À ces occasions, un pédiatre renseignait les données de santé concernant l'enfant lors d'un entretien standardisé avec les parents, les enfants étaient auscultés, mesurés et pesés et une



**Figure 4.** Suivi de la cohorte de naissances PARIS.

prise de sang était pratiquée en vue d'un dosage des IgE. En outre, le bilan de santé à 8/9 ans comportait des TCA, des EFR et une mesure de la fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO).

Au total, 2 012 et 1 080 familles se sont mobilisées pour les bilans à 18 mois et à 8/9 ans, respectivement. Un 3<sup>e</sup> bilan biológico-clinique est prévu à 14/15 ans.

### Suivi environnemental et comportemental

Le cadre et le mode de vie de chaque enfant (type de logement, superficie, nombre d'occupants, literie, revêtements, mobilier, ventilation, humidité du domicile, animaux domestiques, tabagisme passif, ...) a été décrit avec précision au cours d'un entretien téléphonique de 20 à 30 minutes avec un enquêteur, 1 mois après la naissance (Figure 4). Les nouvelles informations et les changements éventuels en lien avec le cadre (déménagement, travaux d'aménagement, séparation, ...) ou le mode de vie (allaitement, alimentation, mode de garde, activités, ...) sont ensuite enregistrés par auto-questionnaires administrés selon la même périodicité que le suivi sanitaire.

Ma participation à l'obtention des données a consisté en la coordination des deux dernières années du bilan clinico-biologique à 8/9 ans, au suivi de la saisie des questionnaires, à la gestion de la base de données, à la gestion de la bibliothèque et au dosage des IgE à 8/9 ans.

## III. Données de sensibilisation allergénique

### III.1. Dosage des IgE

Au sein de la cohorte PARIS, la sensibilisation allergénique a été explorée à 18 mois et à 8/9 ans par dosage des IgE totales et spécifiques par technique immuno-enzymatique ImmunoCAP® (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suède). Les dosages des IgE à 18 mois ont été réalisés par le Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire de l'Hôpital Armand-Trousseau et les dosages des IgE à 8/9 ans, au sein de l'EA 4064.

En attente des analyses, les échantillons de sérum prélevés ont été stockés à -80°C au Centre Médico-Social Saint-Marcel de la Mairie de Paris puis au Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP).

La limite de détection des tests ImmunoCAP® a été améliorée par le fabricant entre les deux bilans (de 0,35 kU<sub>A</sub>/L pour les tests utilisés à 18 mois à 0,10 kU<sub>A</sub>/L pour ceux utilisés à 8/9 ans). En étape préliminaire aux dosages des IgE sériques à 8/9 ans, un second dosage des IgE d'un échantillon aléatoire d'une vingtaine d'aliquotes de sérum prélevé à 18 mois a été réalisé. Ces dosages de contrôle attestent d'une bonne conservation des échantillons à -80°C ainsi que d'une bonne reproductibilité des dosages et d'une bonne comparabilité des résultats à plusieurs années d'intervalle (Annexe 1). Cette étape de contrôle a ainsi permis de s'assurer de la possibilité d'analyser de façon simultanée les données de sensibilisation allergénique évaluée aux deux âges.

Les IgE totales ont été directement dosées dans le sérum par test ImmunoCAP anti-IgE totales®, dont l'intervalle de quantification va de 2 à 5 000 kU/L. Pour les concentrations inférieures au seuil de 2 kU/L, la moitié de cette valeur a été saisie dans la base de données.

Les IgE spécifiques ont été dosées en deux étapes : tout d'abord un criblage des échantillons de sérum par Phadiatop® et Trophatop® fx26, fx27, and fx28, suivi d'une exploration approfondie des IgE spécifiques pour les échantillons positifs après criblage. Phadiatop®, dont la composition exacte n'est pas précisée par le fabricant, comprend un panel de pneumallergènes (acariens, chat, chien, moisissures, pollens, ...) et les 3 Trophatop® contiennent les 12 trophallergènes suivants : blanc d'œuf, lait de vache, arachide et moutarde (fx26), poisson, blé, soja et noisette (fx27) et sésame, crevette, bœuf et kiwi (fx28).

Un Phadiatop® positif conduisait au dosage des IgE spécifiques dirigées contre 4 et 7 pneumallergènes à l'âge de 18 mois et de 8/9 ans, respectivement (Tableau III). En cas de Trophatop® positif, les IgE spécifiques dirigées contre l'ensemble des trophallergènes inclus dans le test de criblage étaient dosées (Tableau III).

**Tableau III.** Liste des IgE spécifiques dosées à 18 mois et à 8/9 ans.

Test de criblage ImmunoCAP®	IgE spécifique	Dosage à 18 mois	Dosage à 8/9 ans
Si Phadiatop® positif	Acariens ( <i>D. pteronyssinus</i> )	☑	☑
	Chat	☑	☑
	Chien	-	☑
	Pollens de graminées*	☑	☑
	Pollens de bouleau	-	☑
	Moisissures ( <i>Alternaria</i> )	☑	☑
	Blatte ( <i>Blattella germanica</i> )	-	☑
Si Trophatop® fx26 positif	Blanc d'œuf	☑	☑
	Lait de vache	☑	☑
	Arachide	☑	☑
	Moutarde	☑	☑
Si Trophatop® fx27 positif	Poisson	☑	☑
	Blé	☑	☑
	Soja	☑	☑
	Noisette	☑	☑
Si Trophatop® fx28 positif	Sésame	☑	☑
	Crevette	☑	☑
	Bœuf	☑	☑
	Kiwi	☑	☑

\*Dactyle (*Dactylis glomerata*) et phléole (*Phleum pratense*) à 18 mois et 8/9 ans, respectivement.

En cas de test de criblage négatif (IgE spécifiques toutes  $<0,35$  kU<sub>A</sub>/L) ou en cas d'IgE spécifique inférieure à la limite de détection (0,35 kU<sub>A</sub>/L pour les tests utilisés à 18 mois et 0,10 kU<sub>A</sub>/L pour ceux utilisés à 8/9 ans), la moitié de la valeur du seuil a été saisie dans la base de données.

La sensibilisation allergique était définie par une concentration sérique en IgE spécifiques  $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/L et une sensibilisation multiple, par au moins deux IgE spécifiques au-dessus de ce seuil.

### III.2. Tests cutanés allergologiques

En complément des dosages d'IgE totales et spécifiques, la sensibilisation des enfants a été évaluée par prick test à 8/9 ans pour 13 allergènes standardisés : acariens (*D. pteronyssinus* et *D. farinae*), chat, chien, pollens de graminées (mélange de 5 plantes : dactyle, ivraie, phléole, floue et pâturin), de bouleau et d'armoise, moisissures (*Alternaria*), blatte (*B. germanica*),

blanc d'œuf, arachide, poisson et blé (Stallergenes Greer, Londres, Royaume-Uni). Cette liste est complétée d'un témoin positif (chlorhydrate d'histamine ou phosphate de codéine) et d'un témoin négatif (glycérine). Les résultats des tests étaient lus après 15 minutes. Dans un souci de standardisation de ces tests cutanés entre les différents praticiens, les papules et les érythèmes étaient dessinés sur un ruban adhésif transparent Blenderm® (3M, Cergy-Pontoise, France) qui était conservé dans le dossier de l'enfant. Le plus grand diamètre et le diamètre orthogonal étaient ensuite mesurés et saisis dans la base de données. Le test était considéré comme positif si la moyenne des deux valeurs de la papule était  $\geq 3$  mm (484).

## IV. Exploitation des données

L'ensemble des données recueillies par auto-questionnaires et lors des bilans clinico-biologiques a été saisi sur le logiciel Epidata (Free Software Foundation, Danemark) par les membres de la Cellule Cohorte de la Mairie de Paris. Les données ont ensuite été extraites en une base de données unique exploitable. Les analyses réalisées au cours de thèse visaient à estimer les prévalences et à identifier les profils de la sensibilisation allergénique et de la morbidité allergique en deux points au cours de l'enfance. Les facteurs de risque de la sensibilisation chez le nourrisson ont également été recherchés. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels R version 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche) et Stata<sup>®</sup> SE version 11.2 (StataCorp, College Station, Texas).

### IV.1. Estimation de prévalences

La sensibilisation allergénique était définie par la présence d'au moins une IgE spécifique  $\geq 0,35$  kUA/L et la multi-sensibilisation, par la présence d'au moins deux IgE spécifiques au-dessus de ce seuil. Les prévalences ont ainsi été estimées à 18 mois et à 8/9 ans. La prévalence de la sensibilisation allergénique a aussi été évaluée à 8/9 ans à partir des résultats des TCA ( $\geq 3$  mm). La concordance des prévalences de sensibilisation allergénique estimées à 8/9 ans, par dosage des IgE spécifiques et par TCA, a ensuite été étudiée par calcul des proportions de concordance et par calcul du Kappa.

En parallèle, la prévalence des diagnostics précoces de maladie allergique a été estimée à 24 mois. La prévalence de la dermatite atopique, de l'asthme et de la rhinite allergique a été évaluée à 8/9 ans selon les définitions MeDALL (483), respectivement : symptômes cutanés au cours des 12 derniers mois ; deux critères parmi la triade symptômes respiratoires / diagnostic médical / prise de médicaments ; symptômes de nez en dehors d'un rhume ou d'une grippe associés à un Phadiatop<sup>®</sup> positif.

### IV.2. Identification de profils par méthode non supervisée

Les méthodes de classification non supervisées permettent de grouper des individus présentant des caractéristiques communes, et ce sans *a priori*. Elles offrent l'opportunité de clarifier une réalité complexe en identifiant un nombre limité de groupes d'individus à partir d'un grand nombre de variables.

Plusieurs méthodes ont été utilisées au cours de ces travaux de thèse (Tableau IV) : une classification hiérarchique sur composantes principales (CHCP) pour l'identification de profils allergiques chez le nourrisson, une méthode *k-means* pour les profils de sensibilisation allergénique au cours de l'enfance et une analyse en classes latentes (ACL) pour les profils de morbidité allergique au cours de l'enfance.

### Profils allergiques précoces

Afin d'identifier des profils allergiques chez le nourrisson, une CHCP a été effectuée à l'aide du package *FactoMineR*. Cette méthode comprend deux étapes. Tout d'abord, une analyse factorielle est réalisée afin de repérer les facteurs principaux représentant au mieux la variabilité du jeu de données. Selon la nature des données, il peut s'agir d'une analyse en composantes principales (ACP, données quantitatives) ou d'une analyse des correspondances multiples (ACM, données qualitatives). Ensuite, les individus sont groupés en classes au gré d'une classification ascendante hiérarchique (CAH) tenant compte des facteurs principaux précédemment identifiés. La CAH est une méthode itérative par laquelle les éléments sont agrégés deux-à-deux en privilégiant à chaque étape le regroupement des classes les plus proches, i.e. le regroupement générant le minimum de perte d'inertie inter-classe. La hiérarchie de partitions ainsi obtenue est représentée graphiquement par un dendrogramme. Ce dernier permet de mesurer la perte d'inertie inter-classe à chaque étape d'agrégation et de repérer les regroupements de classes trop hétérogènes, donc inacceptables. Les résultats de l'ACP/ACM préliminaire, le dendrogramme et l'inertie du modèle sont des outils pouvant aider au choix du nombre final de classes.

L'identification était basée sur les IgE totales ( $<$  ou  $\geq 45$  kU/L) et les IgE spécifiques de 9 allergènes ( $<$  ou  $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/L pour lait de vache, blanc d'œuf, noisette, arachide, moutarde, blé, bœuf, acariens et chat) dosées à 18 mois et les diagnostics médicaux d'asthme, de rhinite allergique, de dermatite atopique et d'allergie alimentaire posés avant l'âge de 2 ans. Les profils ont ensuite été comparés au regard de la sensibilisation et de la morbidité par test de Kruskal-Wallis/Mann-Whitney (variables continues), du  $\chi^2$  ou exact de Fisher (variables dichotomiques) avec correction de Bonferroni pour les comparaisons deux-à-deux et par test de Cochran-Armitage pour l'étude des tendances entre profils.

### Profils de sensibilisation allergénique au cours de l'enfance

Les profils de sensibilisation au cours de l'enfance ont été identifiés par méthode *k-means*, mise en œuvre grâce au package *kmeans.ddR*. Dans cette méthode, le nombre final de clusters souhaité est à spécifier avant de lancer l'algorithme. Comme il est aussi possible de spécifier une gamme de nombres de cluster, tous les modèles de 2 à 7 clusters ont été testés dans cette étude. Au départ, chaque individu est affecté de façon aléatoire dans un des clusters. Ensuite, les individus sont réaffectés d'itération en itération afin de minimiser la somme des distances euclidiennes intra-cluster (distance séparant chaque individu du centre de gravité du cluster auquel il appartient) et de maximiser la somme des distances euclidiennes inter-cluster (distance



**Tableau IV.** Présentation des différentes méthodes de classification non supervisées utilisées dans cette thèse.

Objectif d'identification	Méthode et principe général	Avantages et inconvénients	Données utilisées
<b>Profils allergiques chez le nourrisson</b>	<b>Classification hiérarchique sur composantes principales (CHCP)</b>  Méthode en 2 étapes : ACP/ACM préliminaire, puis CAH permettant de regrouper de façon itérative les éléments deux-à-deux et de repérer les regroupements trop hétérogènes pour être acceptables	<b>Avantages :</b> - choix du nombre optimal de clusters guidé par des outils graphiques - interprétation facilitée par les résultats de l'ACP/ACM - données manquantes acceptées <b>Inconvénients :</b> - surreprésentation possible des événements rares	IgE totales à 18 mois ( $\geq 45$ kU/L) + IgE spécifiques à 9 allergènes à 18 mois ( $\geq 0,35$ kU <sub>A</sub> /L) + diagnostics médicaux avant 2 ans d'asthme, de rhinite allergique, de dermatite atopique et d'allergie alimentaire
<b>Profils de sensibilisation allergénique au cours de l'enfance</b>	<b>K-means</b>  Affectation initiale des individus de façon aléatoire entre les clusters, puis réaffectations successives des individus afin de maximiser l'homogénéité intra-groupe et l'hétérogénéité inter-groupe	<b>Avantages :</b> - choix du nombre optimal de clusters guidé par des outils graphiques - interprétation facilitée par l'identification de parangons <b>Inconvénients :</b> - données manquantes non-acceptées - nombre de clusters souhaité à spécifier au départ	Concentrations sériques en IgE spécifiques à 16 allergènes, catégorisées en 3 classes, à 18 mois + concentrations sériques en IgE spécifiques à 19 allergènes, catégorisées en 4 classes, à 8/9 ans
<b>Profils de morbidité allergique au cours de l'enfance</b>	<b>Analyse en classes latentes (ACL)</b>  Méthode de classification probabiliste permettant l'identification de classes non directement observables par analyse de la corrélation des variables manifestes, puis calcul des probabilités d'appartenance des individus aux classes identifiées	<b>Avantages :</b> - variables de nature différente acceptées - pas d'affectation directe des individus aux classes identifiées mais calcul des probabilités d'appartenance à ces classes - données manquantes acceptées <b>Inconvénients :</b> - nombre de clusters souhaité à spécifier au départ	Symptômes, sévérité des symptômes et traitements médicamenteux à 18 mois et à 8/9 ans en lien avec l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique + diagnostics vie entière de ces 3 maladies + infections respiratoires avant 2 ans

séparant les centres de gravité des différents clusters). Le choix du nombre final de clusters a été guidé par le critère de Calinski-Harabasz (choix du nombre de clusters pour lequel la valeur de ce critère est maximale), la somme des carrés des distances euclidiennes intra-cluster (choix du nombre de clusters pour lequel cette somme est minimale) et la silhouette du modèle (choix du nombre de clusters pour lequel la largeur de la silhouette est la plus proche de la valeur 1).

La modélisation était basée sur l'ensemble des concentrations sériques en IgE spécifiques disponibles à 18 mois (16 allergènes) et à 8/9 ans (19 allergènes) (Tableau III). Les concentrations sériques des IgE dosées à 18 mois ont été catégorisées en 3 classes :  $<0,35$ ,  $[0,35 ; 1,5[$  et  $\geq 1,5$  kU<sub>A</sub>/L. De même, les concentrations sériques des IgE dosées à 8/9 ans ont été catégorisées en 4 classes :  $<0,35$ ,  $[0,35 ; 3,5[$ ,  $[3,5 ; 35[$  et  $\geq 35$  kU<sub>A</sub>/L. Ces seuils

correspondent à la médiane et aux terciles des IgE spécifiques  $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/L du lait de vache et des acariens, allergènes responsables des sensibilisations spécifiques les plus fréquentes à 18 mois et à 8/9 ans, respectivement.

### Profils de morbidité allergique au cours de l'enfance

Parallèlement, les profils de morbidité allergique au cours de l'enfance ont été identifiés par ACL en ayant recours au package *poLCA*. Cette méthode de classification, dite floue (*fuzzy* en anglais), n'assigne pas de façon immédiate les individus à une classe unique mais calcule pour chaque individu ses probabilités d'appartenance à chacune des classes. En cela, l'ACL apparaît mieux adaptée dans la description des maladies allergiques pour lesquelles la sévérité est variable et les comorbidités sont fréquentes. Les sujets étant donc susceptibles de présenter un profil mixte entre plusieurs classes, les assigner à une classe unique pourrait avoir comme conséquence d'éloigner le modèle de la réalité clinique. Les enfants ont ensuite été affectés à la classe à laquelle ils ont la plus forte probabilité d'appartenir pour la caractérisation des profils, mais les probabilités d'appartenance ont été utilisées lors de la mise en relation avec les profils de sensibilisation (cf. section suivante) comme pondération du modèle de régression logistique multinomiale. Une gamme de modèles d'un nombre de 2 à 7 classes latentes a été testée. Plusieurs indices ont été utilisés afin de déterminer le nombre final de classes : le test du rapport de vraisemblances des modèles à  $k$  et  $k+1$  classes (choix du nombre le plus élevé de classes pour lequel ce test est significatif) et les critères de parcimonie d'Akaike (AIC) et de Bayes (BIC) (choix du nombre de classes pour lequel les valeurs de ces critères sont les plus faibles).

L'identification des profils de morbidité au cours de l'enfance était basée sur les symptômes et leur sévérité, les diagnostics médicaux et leur précocité, et les traitements en lien avec l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique (données toutes collectées lors des bilans de santé à 18 mois et 8/9 ans) ainsi que sur les infections des voies respiratoires inférieures survenues au cours des 2 premières années de vie.

### IV.3. Mise en relation des profils de sensibilisation et des profils de morbidité identifiés sur les huit premières années de vie

Enfin, les relations entre les profils de sensibilisation allergénique et les profils de morbidité allergique au cours de l'enfance ont été étudiées par régression logistique multinomiale ajustée sur les facteurs de confusion potentiels et pondérée par les probabilités d'appartenance calculées par l'ACL. Grâce à cette pondération, les individus ne participaient aux relations statistiques qu'à l'aune de leur appartenance à chaque classe latente. Les OR sont par conséquent plus précis. Ils sont présentés accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95%.

## IV.4. Identification des facteurs de risque chez le nourrisson

Les facteurs de risque de la sensibilisation aux trophallergènes, aux pneumallergènes et multiple ont été recherchés par régression logistique multivariée ajustée sur les potentiels facteurs de confusion. Au total, le lien avec la sensibilisation allergénique a été évalué en analyse univariée pour l'ensemble des facteurs suivants : sexe, antécédents familiaux de maladie allergique, PCS, origine géographique de la mère, parité, accouchement (voie basse ou césarienne), saison de naissance, âge gestationnel, poids de naissance, poids à l'examen à 18 mois, modalité (exclusif ou non) et durée d'allaitement, diversification alimentaire, mode de garde (à la maison ou en structure collective, et âge au début de la garde), épisodes infectieux, vaccination, tabagisme gestationnel, tabagisme passif, loisirs et activités, présence d'animaux domestiques (chat et chien) et caractéristiques du logement (type, environnement proche, équipement de chauffage et de cuisine, revêtements des sols et des murs, ameublement, literie, aération et entretien, humidité et moisissures, plantes d'intérieur, présence de blattes) et exposition à 1 an à la pollution atmosphérique liée au trafic automobile (estimée par un modèle physico-chimique de dispersion).

Les facteurs de risque connus ou suspectés dans la littérature ainsi que les facteurs associés à la sensibilisation en analyse univariée avec une *p-value*  $\leq 0,25$  ont été introduits dans les modèles multivariés.

En outre, afin d'écartier toute éventualité de causalité inversée dans nos résultats, les associations entre les facteurs étudiés et les antécédents familiaux de maladie allergique ont été systématiquement testées deux-à-deux, des analyses séparées ont été menées uniquement chez les nourrissons ayant des parents ou frères ou sœurs allergiques et les modèles multivariés ont été ajustés sur les antécédents familiaux de maladie allergique.

Enfin, afin d'étudier les potentiels effets modificateurs du sexe et des antécédents familiaux de maladie allergique, des études stratifiées sur ces variables ont été menées en parallèle puis l'homogénéité des OR obtenus a été testée par le test du  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel.

# RÉSULTATS

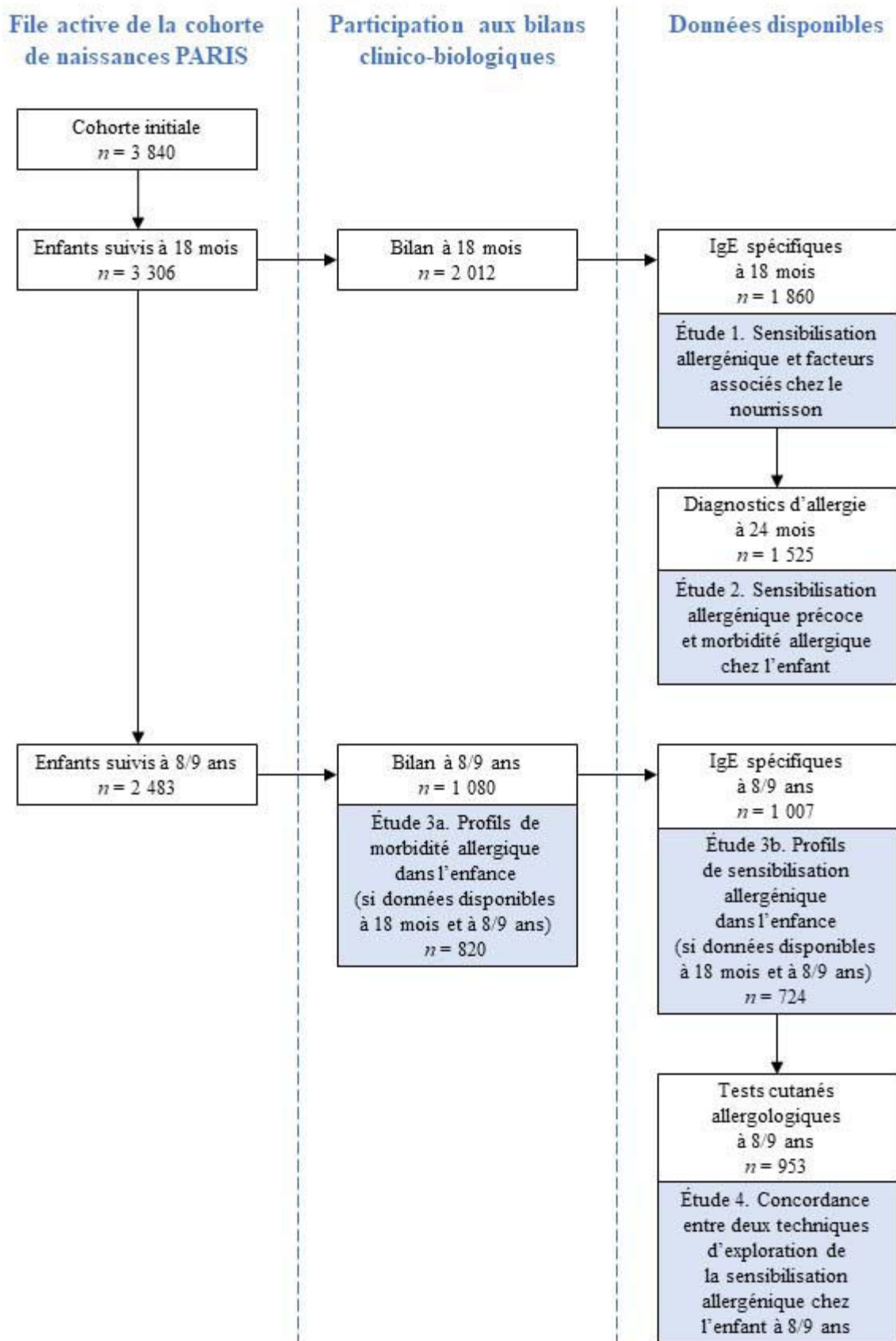
---



# RÉSULTATS

Cette thèse concerne les enfants de la cohorte de naissances PARIS ayant participé à au moins un des deux bilans clinico-biologiques à 18 mois ou à 8/9 ans et pour lesquels les IgE spécifiques ont été dosées (Figure 5). Ainsi, la sensibilisation allergénique a été décrite chez 1 860 nourrissons et 1 007 enfants à 8/9 ans.

Sont présentés dans cette partie les résultats obtenus au travers des différentes études menées au cours de cette thèse. Une première étude a porté sur la caractérisation de la sensibilisation allergénique chez le nourrisson et sur l'identification des facteurs de risque associés (premier article publié). Une seconde étude a permis d'identifier des profils allergiques précoces chez le nourrisson et de mettre en lumière leur caractère prédictif de la morbidité allergique future chez l'enfant (deuxième article publié). Lors d'une troisième étude, des profils de sensibilisation allergénique dans l'enfance et des profils de morbidité allergique dans l'enfance ont été identifiés et mis en relation (troisième article à soumettre pour publication). Enfin, une quatrième et dernière étude a été consacrée à l'évaluation de la concordance entre les dosages des IgE spécifiques et les tests allergologiques cutanés réalisés à 8/9 ans.



**Figure 5.** Suivi, participation aux bilans de santé et inclusion dans cette thèse des enfants de la cohorte de naissances PARIS.

# I. Sensibilisation allergénique et facteurs associés chez le nourrisson

La sensibilisation allergénique est bien documentée chez l'enfant, mais la littérature s'avère particulièrement lacunaire chez le nourrisson. L'originalité de cette étude réside dans la description, en population générale, de la sensibilisation allergénique dès l'âge de 18 mois, avec des données objectives sur un large panel d'allergènes et au sein d'un grand échantillon de sujets. Une analyse étiologique a permis d'identifier dans un second temps les facteurs associés à la sensibilisation allergique dans la petite enfance.

Cette étude concerne les nourrissons ayant participé au bilan biologico-clinique à 18 mois pour lesquels les dosages des IgE spécifiques étaient disponibles. La sensibilisation a été évaluée pour 12 trophallergènes et 4 pneumallergènes et les prévalences ont été estimées. Le rôle potentiel de nombreux facteurs endogènes et exogènes a été étudié par régression logistique multivariée.

Au total, 1 860 nourrissons d'une moyenne d'âge de  $19,1 \pm 1,7$  mois ont été inclus dans cette étude (Figure 5). Les prévalences de sensibilisation aux allergènes, aux trophallergènes et aux pneumallergènes étaient de 13,8%, 12,3% et 2,3%, respectivement. De plus, 6,2% des nourrissons étaient multi-sensibilisés. Les sensibilisations les plus fréquentes à cet âge concernent par ordre décroissant le lait de vache, le blanc d'œuf, la noix et l'arachide, totalisant 93,3% des cas. La sensibilisation aux trophallergènes et la multi-sensibilisation sont positivement associées à plusieurs facteurs endogènes : sexe masculin, antécédents familiaux de maladie allergique et gros poids de naissance. Au contraire, les indicateurs d'exposition aux microorganismes tels qu'une naissance par voie basse et le contact avec d'autres enfants (fratrie ou garde collective) sont reliés, bien que parfois non significativement, à une diminution du risque de sensibilisation à tout type d'allergène. Par ailleurs, une exposition précoce aux allergènes de chat est fortement associée à la sensibilisation aux pneumallergènes : ORa 3,21 [1,29 ; 8,01]. Il est intéressant de remarquer que cette association est observée uniquement lorsque l'animal a accès à la chambre de l'enfant. Une introduction de la viande après l'âge de 6 mois, soit l'inverse des recommandations actuelles en matière de diversification alimentaire, diminue le risque de sensibilisation aux trophallergènes : ORa 0,46 [0,24 ; 0,91].

En conclusion, cette étude a permis de décrire la sensibilisation allergénique à un âge où les données sont rarement disponibles et d'observer qu'elle est déjà élevée à cet âge. L'analyse étiologique a confirmé des associations déjà décrites dans la littérature et a révélé, pour la première fois, les rôles potentiels de l'exposition précoce et rapprochée aux allergènes de chat et de l'âge d'introduction de la viande dans l'alimentation du nourrisson. Nos résultats



suggèrent que les facteurs endogènes et les indicateurs d'exposition aux microorganismes sont associés à la sensibilisation à tout type d'allergène. Au contraire, les expositions dans les premiers mois de vie aux pneumallergènes et aux trophallergènes seraient spécifiquement reliées aux sensibilisations aux pneumallergènes et aux trophallergènes, respectivement.

Cette étude a donné lieu à la publication d'un article dans une revue scientifique à comité de lecture et à deux communications affichées dont une dans un congrès international :

- article :

Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in PARIS birth cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219:792–800.

- communications affichées (Annexes 2 et 4) :

Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in a French birth cohort. In: 2016 International Society for Environmental Epidemiology (ISEE) International Congress. Roma (Italy); September 1–4 2016.

Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Sensibilisation allergénique chez le nourrisson : prévalence et facteurs associés dans la cohorte de naissances PARIS. Séminaire annuel de l'ED 393. Saint-Malo, du 19 au 21 octobre 2015.



# Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in PARIS birth cohort



Stephan Gabet<sup>a,b</sup>, Jocelyne Just<sup>c</sup>, Rémy Couderc<sup>d</sup>, Nathalie Seta<sup>a,e</sup>, Isabelle Momas<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> EA 4064: épidémiologie environnementale, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>b</sup> Cellule Cohorte, Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé, Mairie de Paris, Paris, France

<sup>c</sup> Centre de l'Asthme et des Allergies, Groupe Hospitalier d'Enfants Trousseau-La Roche Guyon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France

<sup>d</sup> Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>e</sup> Département de Biochimie, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 10 May 2016

Received in revised form 30 August 2016

Accepted 1 September 2016

### Keywords:

Allergen-specific IgE

Allergic sensitization

Dietary diversification

Early life

Population-based birth cohort

Risk factors

## ABSTRACT

**Background:** Allergic sensitisation is poorly documented in infants. This study aims to provide new insights into allergic sensitisation patterns and related factors in infancy.

**Methods:** This study concerns 1860 infants involved in the *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study (PARIS)* population-based birth cohort who had a standardised health examination when 18 months old, from 2004 to 2008. Sensitisation was assessed by measurements of serum specific IgE to 12 food and 4 inhalant allergens and defined by  $\text{IgE} \geq 0.35 \text{ kU}_A/\text{L}$ . Information regarding lifestyle and environment were obtained from questionnaires prospectively administered.

**Results:** Prevalence of allergic sensitisation to any allergen, to food allergens, and to aeroallergens was 13.8%, 12.3%, and 2.3%, respectively. Multiple sensitisation (to at least two allergens) concerned 6.2% of toddlers. Intrinsic factors such as male gender, family history of allergy, and high birth weight increased the risk of food allergen sensitisation and multiple sensitisation. Caesarean section was also positively associated with multiple sensitisation. Day-care attendance was negatively related to food allergen, aeroallergen, and multiple sensitisation. A cat entering the baby's room in early life was strongly associated with aeroallergen sensitisation (ORa 3.21, 95%CI: 1.29–8.01). An introduction of meat in infant's diet after 6 months of age was negatively related to food allergen sensitisation (ORa 0.46, 95%CI: 0.24–0.91). **Conclusion:** Our results suggest that intrinsic factors and indicators of exposure to microorganisms such as caesarean section and day-care attendance may be associated with inhalant as well as food allergen sensitisation in infancy. For example, male gender, family history of allergy, high birth weight, and caesarean section could be positively related whereas day-care attendance could be negatively related to both aeroallergen and food allergen sensitisation. Conversely, early life exposure to inhalant allergens or food allergens may be specifically linked to either aeroallergen sensitisation or food allergen sensitisation, respectively.

© 2016 Elsevier GmbH. All rights reserved.

## 1. Introduction

The prevalence of allergic diseases, namely asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergies has increased critically in industrialised countries over the last thirty years, although prevalence curves for respiratory forms tend to stabilise or even to decline in countries with high-prevalence (Asher et al., 2006;

\* Corresponding author at: EA 4064 Laboratoire Santé Publique et Environnement, Faculté de Pharmacie de Paris, 4 avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06, France.

E-mail address: [isabelle.momas@parisdescartes.fr](mailto:isabelle.momas@parisdescartes.fr) (I. Momas).

Sicherer, 2011). Allergic sensitisation has been shown to be predictive of these diseases in longitudinal epidemiological studies (Arbes et al., 2007; Pinart et al., 2014). Allergic sensitisation prevalence ranges from about a third of children below 6 years of age to nearly half of older children (Gruzieva et al., 2014; Salo et al., 2014). But this prevalence is poorly documented in infancy, when allergic sensitisation is likely to develop (Nissen et al., 2013). Moreover, allergic sensitisation is complex, and evolves over time: children naturally become sensitised and un sensitised (Kalevayas et al., 2002; Kulig et al., 1999; p. 199), with sensitisation peaks to specific allergens being age-dependant (Sun et al., 2014).

Besides, although factors such as male gender and parental history of allergy are known to be associated with allergic sensitisation

(Kerkhof et al., 2005; Salo et al., 2014), the potential role of many factors related to lifestyle and environment (for instance: age at introduction of solid foods (Nwaru et al., 2013; Zutavern et al., 2006), exposure to pets (Chen et al., 2008, 2007; Mandhane et al., 2009), to microorganisms (Bager et al., 2008; Krämer et al., 1999; Sozańska et al., 2015)) is still discussed in the literature, and therefore needs to be clarified. This knowledge is absolutely essential for prevention, early diagnosis and management of allergic sensitisation, in order to reduce the development of consecutive allergic diseases.

This paper therefore aims to assess the prevalence and patterns of allergic sensitisation and related factors at 18 months of age in the *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* (PARIS), a population-based prospective birth cohort designed to explore the development of respiratory and allergic diseases in relation to lifestyle and environment (Clarisse et al., 2007).

## 2. Material and methods

### 2.1. Population

The present allergic sensitisation study was conducted in the population-based PARIS birth cohort, consisting as previously described (Clarisse et al., 2007) of 3860 full-term and healthy singletons, born from parents living in Paris or close suburbs and from a mother with a good understanding of French. They were recruited between February 2003 and June 2006 from five public Parisian maternity hospitals. Every day, eligible infant's mothers were solicited at the hospital within 24–72 h after delivery and 59.4% accepted to participate. During this interview, PARIS study objectives and framework were presented to the families.

Our study deals with the children whose parents opted to participate in a free health examination offered to children when they were 18 months old, from 2004 to 2008.

### 2.2. Data collection and ethics

During the medical examination at 18 months, parents were given a standardised questionnaire by the paediatrician. A blood sample was also taken from each child and analysed for immunoglobulin E (IgE) measurement. The National Ethics Committee approved the research protocol (permissions no. 031153 and 051289) and written informed consent was obtained from the parents.

Parents documented the environment of each new-born one month after birth via a phone interview. New information and changes in the infants' environment, health, and lifestyle habits were then documented by quarterly self-administered questionnaires (Clarisse et al., 2007).

### 2.3. Studied factors

Family history of allergy was determined according to whether the mother, father and/or one of the older siblings had ever experienced allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis, or eczema. Delivery (vaginal birth or caesarean section) was recorded and birth weight was measured by trained nurses. Breastfeeding duration and habits (exclusive or not), age at introduction of solid foods, and day-care attendance were prospectively recorded at each follow-up point. Parents were also asked about prenatal (active maternal) and postnatal (anybody at home, one month after birth) smoking. Finally, the presence of furred pets (cat and/or dog) and moulds and/or dampness in the dwelling (four items in total: moisture stains on the walls, mould stains on surfaces, infiltration or water

stagnation, and musty odour) were also documented by questionnaire at 1 month of age.

### 2.4. Allergic sensitisation

Firstly, IgE were analysed in sera with ImmunoCAP® Phadiatop® and Trophatop® fx26, fx27, and fx28 (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden). Phadiatop® comprises a mixture of several inhalant allergens including house dust mite, cat, dog, moulds and a range of pollens. Thophatop® include the following 12 food items: egg white, cow's milk, peanut, and mustard (fx26), fish, wheat, soya, and hazelnut (fx27), and sesame, shrimp, beef, and kiwi (fx28). A positive result using Phadiatop® led to the measurement of specific IgE towards 4 aeroallergens: dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*), cat, moulds (*Alternaria tenuis*) and cocksfoot (*Dactylis glomerata*). Similarly, a positive result of Trophatop® led to the measurement of specific IgE towards all the respective food items.

Allergic sensitisation was defined by at least one allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/L and multiple sensitisation by at least two allergen-specific IgE above this threshold.

### 2.5. Statistical analyses

Prevalence of sensitisation to any allergen, food allergens, and aeroallergens and of multi-sensitisation were estimated.

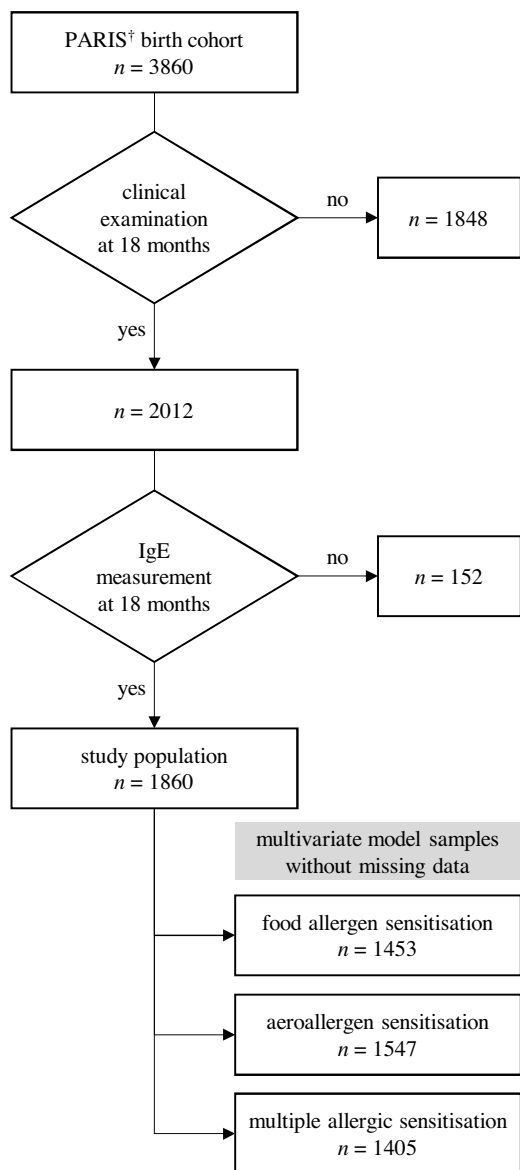
The age when each type of food was first introduced was categorised into two classes – before or after 6 months – with regard to current guidelines concerning infants' dietary diversification (Agostoni et al., 2008; Muraro et al., 2014). Socio-economic status was assessed according to the highest occupation of the two parents, and categorised as either low, medium, or high. Day-care attendance was categorised according to whether the child attended day-care or was looked after in child-minder's home, or whether the infant was always minded at home. The presence of moulds in dwellings was determined by the presence of at least two of the criteria among the four recorded. Three variables concerning pet allergen exposure in early life were tested: furred pets (cat and/or dog) at home, cat at home, and cat entering the baby's room.

Risk factors of food allergen, aeroallergen and multiple sensitisation were assessed by logistic multivariate regressions after adjusting for relevant potential confounders. Known and suspected risk factors according to the literature as well as variables associated with sensitisation in univariate analyses with a  $p$ -value  $\leq 0.25$  were introduced in multivariate models. In order to study potential modifying effects of gender and family history of allergy on associations between allergic sensitisation and the studied variables (parity, delivery, birth weight, exclusive breastfeeding, age of introduction of food categories, day-care attendance, dwelling dampness, and pet ownership), each OR were compared between strata using Mantel-Haenszel  $\chi^2$  tests. Besides, potential reverse causality was also taken into account for all studied variables: OR were adjusted for family history of allergy in multivariate analyses, potential associations between the studied variables and family history of allergy were assessed by  $\chi^2$  tests, and separate analyses were performed in infants with family history of allergy. All statistical analyses were performed using Stata® software version 11.2.

## 3. Results

### 3.1. Study sample characteristics

The present study dealt with the 1860 toddlers who participated in the health examination at 18 months and for whom



**Fig. 1.** Flow chart of PARIS birth cohort infants participating in the allergic sensitisation study.

† PARIS: Pollution and Asthma Risk: an Infant Study.

allergen-specific IgE data were available (Fig. 1). Their mean age was  $19.1 \pm 1.7$  months.

Table 1 compares participants and non-participants: participants were more likely to have parents with a high socio-economic status, and to have been breastfed for longer. There was however no significant difference between the two groups with regard to gender, siblings, family history of allergy, birth weight, or prenatal and postnatal smoking.

### 3.2. Prevalence of allergic sensitisation

Sensitisation to at least one allergen was found in 13.8% (95%CI: 12.2–15.3,  $n = 249$ ) infants. Sensitisation to food allergens concerned 12.3% (10.8–13.9,  $n = 225$ ) of infants (Fig. 2a) and to inhalant allergens 2.3% (1.6–3.0,  $n = 43$ ) (Fig. 2b). Furthermore, 6.2% (5.0–7.3,  $n = 111$ ) toddlers were multi-sensitised either to several food allergens (81.3%) or to both food and inhalant allergens (18.7%).

The main concerned foods (Fig. 2a) were cow's milk (7.6%,  $n = 139$ ), egg white (6.6%,  $n = 121$ ), hazelnut (2.3%,  $n = 42$ ), and

peanut (1.9%,  $n = 34$ ), accounting for 93.3% of food sensitisation cases. Furthermore, almost half of the infants with food allergen sensitisation were sensitised to at least two different items (46.7%,  $n = 105/225$ ). Besides, aeroallergen sensitisation (Fig. 2b) was mostly due to dust mites and cat in equal shares: 1.1% ( $n = 21$  and  $n = 20$ , respectively).

### 3.3. Risk factor analyses

Tables 2–4 describe statistical associations between potential risk factors and food allergen (multivariate regression on  $N = 1453/1860$  infants, due to missing values), aeroallergen ( $N = 1547/1860$ ), and multiple sensitisation ( $N = 1405/1860$ ), respectively. Table 2 shows that boys, infants with family history of allergy, and those belonging to the highest birth weight quartile have a higher risk of food allergen sensitisation at 18 months. Caesarean delivery also tended to be associated with an increased risk. Conversely, day-care attendance and the introduction of meat after 6 months led to a reduced risk of food sensitisation. Aeroallergen sensitisation at 18 months (Table 3) is associated negatively with day-care attendance and positively with the presence of a cat only when it enters the baby's room (ORa 1.50, 0.65–3.47 for “furred pets at home”, ORa 1.74, 0.71–4.22 for “cat at home”, and ORa 3.21, 1.29–8.01 for “cat entering the baby's room”). Finally, multiple sensitisation risk factors (Table 4) are male gender, family history of allergy, high birth weight, and caesarean section. Conversely, a strong negative association was observed between day-care attendance and multi-sensitisation (ORa 0.43, 0.26–0.71), the latter also tending to be less frequent in toddlers with older siblings. The age at the beginning of day-care attendance did not have any effect.

Lastly, there was no modifying effect of gender or family history of allergy (Mantel-Haenszel  $\chi^2$  all not significant, *data not shown*). Besides, no evidence of reverse causality was found, whatever the studied variable (*data not shown*): family history of allergy was not associated with any studied variable, and associations between risk factors and allergic sensitisation remain similar among the subgroup of children with family history of allergy, in comparison with the whole study population.

## 4. Discussion

This study on infants from a population-based birth cohort emphasises that allergic sensitisation prevalence is already high as soon as eighteen months of age. Intrinsic factors such as gender, family history of allergy, and birth weight and indicators of exposure to microorganisms like day-care attendance and caesarean section seem associated with inhalant as well as food allergen sensitisation in infancy. Aeroallergen sensitisation is positively and strongly associated with cat ownership only when it enters the baby's room. An introduction of meat above the recommended age of six months appears to be protective against food allergen sensitisation.

### 4.1. Strengths and limitations

The present study draws its strength from dealing with nearly two thousands infants from a prospective population-based birth cohort. This design, combined with the parents' interview by a paediatrician during the health examination, reduces the reporting bias of the clinical history. Furthermore, the definition of sensitisation is based upon blood measurements from a large panel of allergens. As far as the reported family history of allergy is concerned, we restricted the definition by only considering asthma, allergic rhinitis and eczema. Food allergies were omitted in order to avoid misclassification: results of oral food challenges were not available

**Table 1**  
Characteristics of PARIS birth cohort infants participating or not in the allergic sensitisation study at 18 months.

	n (%) sensitisation study		p-value
	Participating infants N = 1860 <sup>a</sup>	Not participating infants N = 2000 <sup>a,b</sup>	
gender			0.070
boy	926 (49.8)	1054 (52.7)	
girl	934 (50.2)	946 (47.3)	
older siblings			0.43
no	1074 (59.2)	1136 (57.9)	
yes	741 (40.8)	826 (42.1)	
socio-economic status			<0.001
low	141 (7.6)	222 (11.1)	
intermediate	481 (26.0)	589 (29.6)	
high	1229 (66.4)	1182 (59.3)	
family history of allergy			0.58
no	759 (41.4)	837 (42.3)	
yes	1075 (58.6)	1143 (57.7)	
birth weight (Kg, mean ± SD)	3.396 ± 0.403	3.408 ± 0.387	0.32
exclusive breastfeeding			0.002
< 3 months	1263 (70.1)	1395 (74.7)	
≥ 3 months	539 (29.9)	473 (25.3)	
prenatal smoking			0.79
no	1652 (88.9)	1771 (88.6)	
yes	207 (11.1)	228 (11.4)	
postnatal smoking			0.74
no	1365 (74.3)	1419 (73.8)	
yes	472 (25.7)	503 (26.2)	

Socio-economic status: the highest parental occupation among the two parents, at birth. Family history of allergy: mother's, father's and/or older siblings' history of asthma, allergic rhinitis or eczema, at birth. Prenatal smoking: active maternal smoking. Postnatal smoking: anybody smoking at home, one month after birth.

<sup>a</sup> Number of children may vary because of missing information.

<sup>b</sup> 1848/3860 infants did not performed the health examination at 18 months of age, and sensitisation data were not available for 152/2012 who performed it.

and reported food allergies were not considered due to a common confusion with food intolerance.

Infants included in the analysis were from families with a higher socio-economic status than non-participants. They were also breastfed for longer. Several teams have similarly shown that parents with a higher socio-economic status might be more prone to enrol in longitudinal studies, and to perform clinical examinations (Lau et al., 2000; Moore et al., 2004). And, further, they live nearer to the city centre where the health examination took place ( $p$ -value < 0.001). It is also possible that parents from the low socio-economic category have less job flexibility to attend the health examination, even though it was free-of-charge. Besides, PARIS toddlers are more likely to be still exclusively breastfed at age 3 months with socio-economic status increase ( $p$ -trend = 0.005). Breastfeeding duration and socio-economic status are generally related (Amir and Donath, 2008; Logan et al., 2016): parents from a higher socio-economic may be more aware of the benefits of breastfeeding. In any case, socio-economic status and exclusive breastfeeding were not related to allergic sensitisation in our study. Furthermore, there is not any other significant difference between participants and non-participants, especially with regard to the variables of interest. Consequently, the afore-mentioned differences should not greatly affect our results.

#### 4.2. Prevalence and patterns of allergic sensitisation

Allergic sensitisation has been well described in childhood, and its prevalence varies from 24.1% to 40.4% before the age of 6 years and between 34.8% and 47.9% above this age in cohorts, according to the studied population (Gruzieva et al., 2014). However, few studies have assessed the prevalence of allergic sensitisation in early life. In infants aged 2 years or less involved in European population-based birth cohorts, published prevalence statistics based on specific IgE measurements ( $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/L) towards common food and inhalant allergens vary between 8.0% and 26.1% (Nickel et al., 1997; Nissen et al., 2013; Zutavern et al., 2006). These differences may be due to

the diversity of the tested allergens, or to the features of the studied populations.

Nissen et al. (2013), for instance, rated sensitisation at 8% among 276 eighteen month old Danish children. They measured specific IgE towards egg, cow's milk and a brand of inhalant allergens, only. According to Zutavern et al. (2006), 12% and 9% of 2094 children from *Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood* (LISA) birth cohort were sensitised at 2 years of age to any allergen and to food allergens (egg, cow's milk, wheat, peanut, soybean, and cod fish), respectively. The higher prevalence we found at the same age (13.8% to any allergen and 12.4% to food allergens) may be explained by the larger panel of food allergens tested in our study, especially hazelnut against which 2.3% of PARIS toddlers were sensitised. Apart from this, Nickel et al. (1997) evaluated sensitisation in 1314 infants involved in *Multicentre Allergy Study* (MAS) birth cohort at 12 and 24 months of age: 16.4% and 26.1%, respectively, with regard to both food and inhalant allergens and 14.1% and 17.9%, respectively, regarding food allergens only. These higher values may result from the fact that the MAS population was enriched with children at high risk for allergic diseases (Bergmann et al., 1994).

Overall, the prevalence of sensitisation to at least one allergen (13.8%) assessed in PARIS birth cohort – on a large number of infants – appears already high at 18 months of age. Considering the tested allergen panel, food allergen sensitisation prevails over inhalant allergen sensitisation, which is consistent with the literature (Baatenburg de Jong et al., 2011; Salo et al., 2014). Nevertheless, hazelnut-specific sensitisation ranks as the third highest prevalence rate which has not yet been reported (Arshad et al., 2001; Nickel et al., 1997; Zutavern et al., 2006), especially in the French general population (Rancé et al., 1999).

#### 4.3. Risk factors of allergic sensitisation

The identified factors belong to two categories: firstly intrinsic factors such as gender, family history of allergy, and birth weight

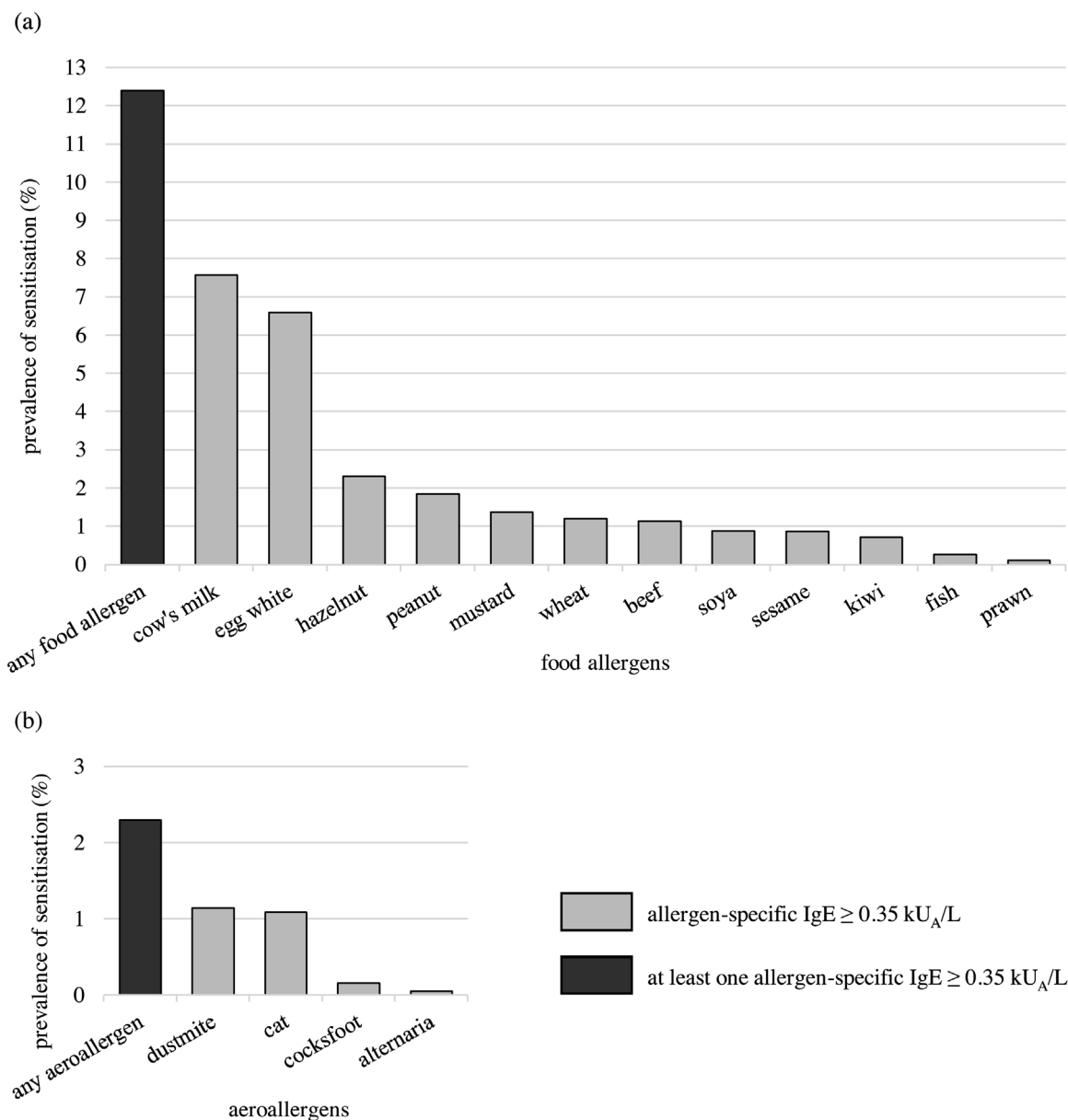


Fig. 2. Sensitisation to (a) food allergens and (b) aeroallergens at 18 months of age in PARIS birth cohort infants ( $N = 1860$ ).

and then extrinsic factors related to various exposures either to microorganisms, aeroallergens, or foods.

In this study, boys appeared to be more sensitised than girls concerning food allergen sensitisation and multi-sensitisation at 18 months. These results confirm – in early childhood – some data previously reported in older children (Baatenburg de Jong et al., 2011; Kerkhof et al., 2005; Nissen et al., 2013; Salo et al., 2014). Several works focusing on inhalant allergens (Kuehr et al., 1992; Leadbitter et al., 1999) also reported an increase in sensitisation risk in boys and some authors (Govaere et al., 2007) even highlighted the younger the children the stronger the association. We did not observe such association at 18 months of age probably due to a lack of power, the number of infants sensitised to inhalant allergens being low at this age.

The absence of association between family history of allergy and inhalant allergen sensitisation in offspring could be explained by this lack of power. The atopic march might also be the main reason of the discrepancy between our results and those from previous studies conducted in older children (Arshad et al., 2012; Kerkhof

et al., 2005; Kuehr et al., 1992) which generally report positive associations whatever the type of sensitisation.

Lastly, new-borns belonging to the highest birth weight quartile were more likely to be sensitised to food allergens. The relation between weight status and allergic sensitisation is unclear in the literature, especially because of methodological differences between studies as pointed out in a recent review (Wandalsen et al., 2014). Nevertheless, our result is in accordance with some studies (Remes et al., 2008; Tedner et al., 2012) and the hypothesis of Hersoug and Linneberg (2007) that an increase in adipose tissue leads to reduced production of IL-10, which is an anti-inflammatory cytokine maintaining immunological tolerance.

Besides these intrinsic factors, we identified several factors negatively associated to sensitisation that are indicators of early exposure to infectious microorganisms, in line with the hygiene hypothesis. Day-care attendance appeared negatively and strongly associated to sensitisation at 18 months in all models. PARIS data showed that infants' minding began massively soon after age 3 months (57.3% of infants), which matches with the end of the

**Table 2**  
Risk factor analysis for food allergen sensitisation<sup>a</sup> in PARIS birth cohort infants at 18 months of age (N = 1453).

Potential factors	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR <sup>b</sup> (95%CI)	p-value <sup>c</sup>
intrinsic factors			
gender			
girl	1	1	
boy	1.48 (1.12–1.97)	1.62 (1.16–2.25)	0.005
family history of allergy			
no	1	1	
yes	1.34 (1.00–1.80)	1.40 (1.00–1.97)	0.048
birth weight			
≤3th quartile	1	1	
>3th quartile	1.60 (1.18–2.16)	1.74 (1.19–2.54)	0.004
indicators of exposure to microorganisms			
older siblings			
no	1	1	
yes	0.78 (0.58–1.04)	0.79 (0.56–1.13)	0.20
delivery			
vaginal birth	1	1	
caesarean section	1.32 (0.94–1.86)	1.45 (0.97–2.19)	0.073
day-care attendance			
no	1	1	
yes	0.62 (0.43–0.87)	0.62 (0.43–0.91)	0.014
infant's diet			
exclusive breastfeeding			
< 3 months	1	1	
≥ 3 months	0.97 (0.71–1.32)	0.92 (0.64–1.32)	0.65
age at introduction of fruit			
<6 months	1	1	
>6 months	1.01 (0.76–1.35)	1.16 (0.78–1.74)	0.46
age at introduction of vegetables			
<6 months	1	1	
>6 months	0.90 (0.68–1.21)	0.99 (0.65–1.52)	0.97
age at introduction of egg			
<6 months	1	1	
>6 months	0.54 (0.18–1.63)	1.09 (0.26–4.62)	0.91
age at introduction of fish			
<6 months	1	1	
>6 months	0.58 (0.31–1.08)	0.90 (0.35–2.29)	0.82
age at introduction of meat			
<6 months	1	1	
>6 months	0.55 (0.35–0.87)	0.46 (0.24–0.91)	0.026

Family history of allergy: mother's, father's and/or older siblings' history of asthma, allergic rhinitis or eczema. Day-care attendance: infants attending day-care or child-minder's home versus infants minded at home.

<sup>a</sup> Defined by at least one food allergen-specific IgE ≥ 0.35 kU<sub>A</sub>/L.

<sup>b</sup> OR were adjusted for socio-economic status, prenatal and postnatal smoking, presence of furred pets at birth, gestational age, mother's geographic origin, mother's age at birth, infant's age at the health examination, body mass index z-score at the health examination and all the other variables of interest listed in this table.

<sup>c</sup> p-value associated with the adjusted Odds Ratio.

French legal maternal leave time. However, some children were minded lately (11.7% after age 12 months): latency period could be reduced for these children because day-care attendance was regarded until age 18 months. In addition, later-born children tended to be less frequently multi-sensitised. These results confirm several published works showing sometimes protective associations in older children with parity (Sozańska et al., 2015) and day-care attendance (Krämer et al., 1999), although these relations were not always observed (Caudri et al., 2009; Kerkhof et al., 2005; Leadbitter et al., 1999; Nicolaou et al., 2008; Perzanowski et al., 2008). Furthermore, diet habits could also explain these results for food allergen sensitisation. Indeed, introduction of solid foods could happen earlier, and diet could be more diversified in infants attending day-care or having older siblings. This early diversification is generally regarded as protective towards allergic sensitisation (Kull et al., 2006; Nwaru et al., 2013; Roduit et al., 2014; Zutavern et al., 2008).

In the PARIS study sample, sensitisation also tended to be more frequent in children born by caesarean section. Several teams related caesarean section to sensitisation to food (van Nimwegen et al., 2011) or inhalant (Pistiner et al., 2008) allergens, whereas some other authors did not (Kerkhof et al., 2005; Maitra et al., 2004). Through a meta-analysis, Bager et al. (2008) underlined a

possible risk increase for food allergen sensitisation, and no effect on aeroallergen sensitisation. The lower food tolerance observed in infants born by caesarean section might be due to a gut microbial flora proven modification, especially to a less frequent colonisation with enterococci and bifidobacteria and to an increase in clostridia counts (Björkstén et al., 2001).

As expected, the associations observed with risk factors of food allergen sensitisation also appear and even strongly for simultaneous sensitisation to several allergens, mainly food allergens at this age.

We clearly report an increased risk of aeroallergen sensitisation when infants have been in close contact with a cat as soon as birth. The role of cat allergen exposure in infancy remains unclear in the literature (Chen et al., 2008), results being conflicting: sometimes protective (Kerkhof et al., 2005; Mandhane et al., 2009), sometimes deleterious (Al-Mousawi et al., 2004; p.; Chen et al., 2007; Kuehr et al., 1992), and sometimes without any significant relation (Campo et al., 2006; Van Gysel et al., 2009). These equivocal results may be explained in part by differences in age at the sensitisation assessment (Chen et al., 2007; Kerkhof et al., 2005), age of exposure (Al-Mousawi et al., 2004, p.; Kuehr et al., 1992), presence of other pets (Mandhane et al., 2009), and by the modifying effect of parental socio-economic status (Apfelbacher et al., 2010). A poten-

**Table 3**  
Risk factor analysis for aeroallergen sensitisation<sup>a</sup> in PARIS birth cohort infants at 18 months of age (N = 1547).

Potential factors	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR <sup>b</sup> (95%CI)	p-value <sup>c</sup>
intrinsic factors			
gender			
girl	1	1	
boy	1.40 (0.76–2.59)	1.18 (0.58–2.41)	0.64
family history of allergy			
no	1	1	
yes	0.81 (0.44–1.48)	0.96 (0.48–1.92)	0.90
birth weight			
≤3th quartile	1	1	
>3th quartile	0.95 (0.46–1.94)	1.30 (0.56–3.04)	0.54
indicators of exposure to microorganisms			
older siblings			
no	1	1	
yes	0.69 (0.36–1.32)	0.61 (0.28–1.32)	0.21
delivery			
vaginal birth	1	1	
caesarean section	1.86 (0.94–3.65)	1.77 (0.79–3.96)	0.17
day-care attendance			
no	1	1	
yes	0.39 (0.20–0.79)	0.40 (0.19–0.83)	0.014
environmental factors			
cat entering the baby's room			
no	1	1	
yes	2.38 (1.04–5.46)	3.21 (1.29–8.01)	0.012
dampness and/or moulds at home			
no	1	1	
yes	1.35 (0.64–2.85)	1.67 (0.74–3.74)	0.22

Family history of allergy: mother's, father's and/or older siblings' history of asthma, allergic rhinitis or eczema. Day-care attendance: infants attending day-care or child-minder's home *versus* infants minded at home. Cat entering the baby's room: one month after birth. Dampness and/or moulds at home: one month after birth, and at least two criteria among the four recorded.

<sup>a</sup> Defined by at least one inhalant allergen-specific IgE ≥ 0.35 kU<sub>A</sub>/L.

<sup>b</sup> OR were adjusted for socio-economic status, prenatal and postnatal smoking, gestational age, mother's age at birth, season of birth, exclusive breastfeeding, infant's age at the health examination, body mass index z-score at the health examination and all the other variables of interest listed in this table.

<sup>c</sup> p-value associated with the adjusted Odds Ratio.

**Table 4**  
Risk factor analysis for multiple sensitisation<sup>a</sup> in PARIS birth cohort infants at 18 months of age (N = 1405).

Potential factors	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR <sup>b</sup> (95%CI)	p-value <sup>c</sup>
intrinsic factors			
gender			
girl	1	1	
boy	1.97 (1.31–2.94)	1.88 (1.18–3.00)	0.008
family history of allergy			
no	1	1	
yes	1.78 (1.16–2.72)	2.58 (1.54–4.31)	<0.001
birth weight			
≤3th quartile	1	1	
>3th quartile	1.73 (1.15–2.61)	1.92 (1.15–3.21)	0.013
indicators of exposure to microorganisms			
older siblings			
no	1	1	
yes	0.60 (0.39–0.91)	0.65 (0.39–1.06)	0.083
delivery			
vaginal birth	1	1	
caesarean section	1.36 (0.85–2.17)	1.75 (1.02–2.99)	0.041
day-care attendance			
no	1	1	
yes	0.47 (0.30–0.76)	0.43 (0.26–0.71)	0.001
environmental factors			
cat entering the baby's room			
no	1	1	
yes	1.46 (0.78–2.73)	1.58 (0.79–3.17)	0.20

Family history of allergy: mother's, father's and/or older siblings' history of asthma, allergic rhinitis or eczema. Day-care attendance: infants attending day-care or child-minder's home *versus* infants minded at home. Cat entering the baby's room: one month after birth.

<sup>a</sup> Defined by at least two allergen-specific IgE ≥ 0.35 kU<sub>A</sub>/L.

<sup>b</sup> OR were adjusted for socio-economic status, prenatal and postnatal smoking, gestational age, mother's age at birth, exclusive breastfeeding, infant's age at the health examination, body mass index z-score at the health examination and all the other variables of interest listed in this table.

<sup>c</sup> p-value associated with the adjusted Odds Ratio.

tial classification bias concerning cat allergen exposure assessment could also be in cause. Although cat allergens have been shown volatile and stable (Antens et al., 2006), crude variables “furred pets

at home” and “cat at home” may not be fully accurate for the assessment of the true exposure to cat allergens. The association with aeroallergen sensitisation is indeed only observed with the vari-



able “cat entering the baby’s room”. It is in accordance with Chen et al. (2007) who showed the higher the cat allergen level in house dust, the more the cat allergen sensitisation risk increases.

Regarding dietary diversification, current guidelines recommend the introduction of food before 6 months of age (Agostoni et al., 2008; Muraro et al., 2014), the evidence of a protective effect against allergic diseases of a delayed introduction could not be highlighted (Zutavern et al., 2006). Conversely, a delayed (Zutavern et al., 2008) and undiversified (Kull et al., 2006; Nwaru et al., 2013; Roduit et al., 2014) introduction of solid food seems to be harmful regarding sensitisation in childhood. Our work, without contradicting previous results (no associations were found here for fruit, vegetables, egg and fish) (Nwaru et al., 2013; Roduit et al., 2014), questions these recommendations as far as meat is concerned. Indeed, for the first time we clearly show that an introduction of meat beyond the age of 6 months is associated with a decreased risk of food allergen sensitisation at 18 months. This relation does not result from a reverse causality, the age of introduction of solids did not differ in infants with or without heredity of allergic diseases. Kull et al. (2006) posited the benefits of fish intake regarding allergic sensitisation, possibly due to the anti-inflammatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid (Devereux and Seaton, 2005). Consequently, it can be speculated that the delayed introduction of meat, low in omega-3 fatty acids in favour of pro-inflammatory omega-6 fatty acids (Devereux and Seaton, 2005), could protect against allergic sensitisation.

## 5. Conclusion

This study provides new insights into the prevalence and patterns of allergic sensitisation in early childhood. It suggests – in very young children as early as 18 months of age – that intrinsic factors such as gender, family history of allergy, and birth weight and indicators of exposure to microorganisms like day-care attendance and caesarean section are associated with inhalant as well as food allergen sensitisation in infancy. For example, intrinsic factors and caesarean section could be positively related whereas day-care attendance could be negatively related to both aeroallergen and food allergen sensitisation. Conversely, exposure in early life to inhalant allergens or food allergens may be specifically linked to either aeroallergen sensitisation or food allergen sensitisation, respectively.

## Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Authors’ contributions

SG was in charge, under the supervision of IM and NS, of data management, statistical analyses, results interpretation and manuscript writing. RC was in charge of IgE measurements. JJ and NS contributed to results interpretation providing allergy and paediatric expertise for JJ and biological expertise for NS. JJ, NS and IM reviewed the manuscript and revised it critically for content.

## Funding

All phases of this study were supported by the Social, Childhood and Health Direction (DASES) of the Paris Municipality, the Paris Descartes University – Sorbonne Paris Cité, the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (Anses), the Paris Health Centre of the National French Health Insurance System, and the Paris Municipality Saint Marcel’s Centre.

## Acknowledgments

This survey is supported by the Social, Childhood and Health Direction (DASES) of the Paris Municipality. We are thankful to the Paris Health Centre of the National French Health Insurance System and the Paris Council Saint Marcel’s Centre that received the infants for the health examination. We also thank the physicians, the nurses and the administrative staff members for their collaboration in ensuring that the health examination went smoothly. Finally, we are grateful to all the parents and children who participated in this study and for their continuous involvement in the PARIS cohort over the years.

## References

- Agostoni, C., Decsi, T., Fewtrell, M., Goulet, O., Kolacek, S., Koletzko, B., Fleischer Michaelsen, K., Moreno, L., Puntis, J., Rigo, J., Shamir, R., Szajewska, H., Turck, D., van Goudoever, J., 2008. **Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition.** *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 46, 99–110.
- Al-Mousawi, M.S.H., Lovel, H., Behbehani, N., Arifhodzic, N., Woodcock, A., Custovic, A., 2004. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114, 1389–1394, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.005>.
- Amir, L.H., Donath, S.M., 2008. **Socioeconomic status and rates of breastfeeding in Australia: evidence from three recent national health surveys.** *Med. J. Aust.* 189, 254–256.
- Antens, C.J.M., Oldenwening, M., Wolse, A., Gehring, U., Smit, H.A., Aalberse, R.C., Kerkhof, M., Gerritsen, J., De Jongste, J.C., Brunekreef, B., 2006. **Repeated measurements of mite and pet allergen levels in house dust over a time period of 8 years.** *Clin. Exp. Allergy* 36, 1525–1531.
- Apfelbacher, C.J., Ollert, M., Ring, J., Behrendt, H., Krämer, U., 2010. Contact to cat or dog, allergies and parental education. *Pediatr. Allergy Immunol.* 21, 284–291, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00893.x>.
- Arbes, S.J., Gergen, P.J., Vaughn, B., Zeldin, D.C., 2007. Asthma cases attributable to atopy: results from the third national health and nutrition examination survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120, 1139–1145, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.056>.
- Arshad, S.H., Tariq, S.M., Matthews, S., Hakim, E., 2001. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 108, e33, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.108.2.e33>.
- Arshad, S.H., Karmaus, W., Raza, A., Kurukulaaratchy, R.J., Matthews, S.M., Holloway, J.W., Sadehnejad, A., Zhang, H., Roberts, G., Ewart, S.L., 2012. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 427–434, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.042>, e6.
- Asher, M.I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C.K., Strachan, D.P., Weiland, S.K., Williams, H., 2006. **Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys.** *Lancet* 368, 733–743.
- Baatenburg de Jong, A., Dikkeschei, L.D., Brand, P.L.P., 2011. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children: sensitization patterns to food and inhalant allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.* 22, 166–171, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.00993.x>.
- Bager, P., Wohlfahrt, J., Westergaard, T., 2008. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin. Exp. Allergy* 38, 634–642, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x>.
- Bergmann, R.L., Bergmann, K.E., Lau-Schadensdorf, S., Luck, W., Dannemann, A., Bauer, C.P., Dorsch, W., Forster, J., Schmidt, E., Schulz, J., 1994. **Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90).** *Pediatr. Allergy Immunol.* 5, 19–25.
- Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., Mikelsaar, M., 2001. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, 516–520, <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.118130>.
- Campo, P., Kalra, H., Levin, L., Reponen, T., Olds, R., Lummus, Z., Cho, S., Khuranahershey, G., Lockey, J., Villareal, M., 2006. Influence of dog ownership and high endotoxin on wheezing and atopy during infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118, 1271–1278, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.008>.
- Caudri, D., Wijga, A., Scholtens, S., Kerkhof, M., Gerritsen, J., Ruskamp, J.M., Brunekreef, B., Smit, H.A., de Jongste, J.C., 2009. Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 180, 491–498, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-0327OC>.
- Chen, C.-M., Rzehak, P., Zutavern, A., Fahlbusch, B., Bischof, W., Herbarth, O., Borte, M., Lehmann, I., Behrendt, H., Krämer, U., Wichmann, H.-E., Heinrich, J., 2007. Longitudinal study on cat allergen exposure and the development of allergy in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119, 1148–1155, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.017>.

- Chen, C.-M., Gehring, U., Wickman, M., Hoek, G., Giovannangelo, M., Nordling, E., Wijga, A., de Jongste, J., Pershagen, G., Almqvist, C., Kerkhof, M., Bellander, T., Wichmann, H.-E., Brunekreef, B., Heinrich, J., 2008. Domestic cat allergen and allergic sensitization in young children. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 211, 337–344. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.05.007>.
- Clarisse, B., Nikasinovic, L., Poinard, R., Just, J., Momas, I., 2007. The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates? *Eur. J. Epidemiol.* 22, 203–210. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-007-9109-2>.
- Devereux, G., Seaton, A., 2005. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115, 1109–1117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1139>.
- Govaere, E., Gysel, D.V., Massa, G., Verhamme, K.M., Doli, E., Baets, F.D., 2007. The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.* 18, 671–678. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00570.x>.
- Gruzjeva, O., Gehring, U., Aalberse, R., Agius, R., Beelen, R., Behrendt, H., Bellander, T., Birk, M., de Jongste, J.C., Fuentes, E., Heinrich, J., Hoek, G., Klümper, C., Koppelman, G., Korek, M., Krämer, U., Lindley, S., Mölter, A., Simpson, A., Standl, M., van Hage, M., von Berg, A., Wijga, A., Brunekreef, B., Pershagen, G., 2014. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 767–776. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.048>, e7.
- Hersoug, L.-G., Linneberg, A., 2007. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 62, 1205–1213. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01506.x>.
- Kalevici, J., Papaioannou, D., Manoussakis, M., Syrigou, E., Tapratzi, P., Saxoni-Papageorgiou, P., 2002. Skin-prick test findings in atopic asthmatic children: a follow-up study from childhood to puberty. *Pediatr. Allergy Immunol.* 13, 368–374. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3038.2002.02077.x>.
- Kerkhof, M., Wijga, A., Smit, H.A., de Jongste, J.C., Aalberse, R.C., Brunekreef, B., Gerritsen, J., Postma, D.S., the PIAMA study group, 2005. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: the PIAMA study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 16, 10–18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00217.x>.
- Krämer, U., Heinrich, J., Wjst, M., Wichmann, H.E., 1999. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 353, 450–454.
- Kuehr, J., Frischer, T., Karmaus, W., Meinert, R., Barth, R., Herrmann-Kunz, E., Forster, J., Urbanek, R., 1992. Early childhood risk factors for sensitization at school age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90, 358–363.
- Kulig, M., Bergmann, R., Klettke, U., Wahn, V., Tacke, U., Wahn, U., 1999. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103, 1173–1179.
- Kull, I., Bergstrom, A., Lilja, G., Pershagen, G., Wickman, M., 2006. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 61, 1009–1015. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01115.x>.
- Lau, S., Illi, S., Sommerfeld, C., Niggemann, B., Bergmann, R., von Mutius, E., Wahn, U., Group, M.A.S., 2000. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 356, 1392–1397.
- Leadbitter, P., Pearce, N., Cheng, S., Sears, M.R., Holdaway, M.D., Flannery, E.M., Herbison, G.P., Beasley, R., 1999. Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood. *Thorax* 54, 905–910.
- Logan, C., Zittel, T., Striebel, S., Reister, F., Brenner, H., Rothenbacher, D., Genuneit, J., 2016. Changing societal and lifestyle factors and breastfeeding patterns over time. *Pediatrics* 137, e20154473. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-4473>.
- Maitra, A., Sherriff, A., Strachan, D., ALSPAC Study Team, Henderson, J., 2004. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clin. Exp. Allergy* 34, 1349–1355. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.0.x>.
- Mandhane, P.J., Sears, M.R., Poulton, R., Greene, J.M., Lou, W.Y.W., Taylor, D.R., Hancox, R.J., 2009. Cats and dogs and the risk of atopy in childhood and adulthood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124, 745–750. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.038>, e4.
- Moore, M.M., Rifas-Shiman, S.L., Rich-Edwards, J.W., Kleinman, K.P., Camargo, C.A., Gold, D.R., Weiss, S.T., Gillman, M.W., 2004. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics* 113, 468–474.
- Muraro, A., Halken, S., Arshad, S.H., Beyer, K., Dubois, A.E.J., Du Toit, G., Eigenmann, P.A., Grimshaw, K.E.C., Hoest, A., Lack, G., O'Mahony, L., Papadopoulos, N.G., Panesar, S., Prescott, S., Roberts, G., de Silva, D., Venter, C., Verhasselt, V., Akdis, A.C., Sheikh, A., EAACI Food Allergy Anaphylaxis Guidelines Group, 2014. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. primary prevention of food allergy. *Allergy* 69, 590–601. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12398>.
- Nickel, R., Kulig, M., Forster, J., Bergmann, R., Bauer, C.P., Lau, S., Guggenmoos-Holzmann, I., Wahn, U., 1997. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, 613–617.
- Nicolaou, N.C., Simpson, A., Lowe, L.A., Murray, C.S., Woodcock, A., Custovic, A., 2008. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 122, 500–506. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.033>, e5.
- Nissen, S.P., Kjaer, H.F., Høst, A., Nielsen, J., Halken, S., 2013. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 24, 549–555. <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12108>.
- Nwaru, B.I., Takkinen, H.-M., Niemelä, O., Kaila, M., Erkkola, M., Ahonen, S., Haapala, A.-M., Kenward, M.G., Pekkanen, J., Lahesmaa, R., Kere, J., Simell, O., Veijola, R., Ilonen, J., Hyöty, H., Knip, M., Virtanen, S.M., 2013. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 78–86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.028>.
- Perzanowski, M.S., Canfield, S.M., Chew, G.L., Mellins, R.B., Hoepner, L.A., Jacobson, J.S., Goldstein, I.F., 2008. Birth order, atopy, and symptoms of allergy and asthma among inner-city children attending head start in New York City. *Clin. Exp. Allergy* 38, 968–976. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02967.x>.
- Pinat, M., Benet, M., Annesi-Maesano, I., von Berg, A., Berdel, D., Carlsen, K.C.L., Carlsen, K.-H., Bindslev-Jensen, C., Eller, E., Fantini, M.P., Lenzi, J., Gehring, U., Heinrich, J., Hohmann, C., Just, J., Keil, T., Kerkhof, M., Kogevinas, M., Koletzko, S., Koppelman, G.H., Kull, I., Lau, S., Melén, E., Momas, I., Porta, D., Postma, D.S., Rancière, F., Smit, H.A., Stein, R.T., Tischer, C.G., Torrent, M., Wickman, M., Wijga, A.H., Bousquet, J., Sunyer, J., Basagaña, X., Guerra, S., Garcia-Aymerich, J., Antó, J.M., 2014. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2, 131–140. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70277-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70277-7).
- Pistiner, M., Gold, D.R., Abdulkarim, H., Hoffman, E., Celedón, J.C., 2008. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 122, 274–279. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.007>.
- Rancé, F., Kanny, G., Dutau, G., Moneret-Vautrin, D.-A., 1999. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.* 10, 33–38.
- Remes, S.T., Patel, S.P., Hartikainen, A.-L., Jarvelin, M.-R., Pekkanen, J., 2008. High birth weight, asthma and atopy at the age of 16 yr. *Pediatr. Allergy Immunol.* 19, 541–543. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00707.x>.
- Roduit, C., Frei, R., Depner, M., Schaub, B., Loss, G., Genuneit, J., Pfefferle, P., Hyvärinen, A., Karvonen, A.M., Riedler, J., Dalphin, J.-C., Pekkanen, J., von Mutius, E., Braun-Fahrlander, C., Lauener, R., 2014. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 1056–1064. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1044>, e7.
- Salo, P.M., Arbes, S.J., Jaramillo, R., Calatroni, A., Weir, C.H., Sever, M.L., Hoppin, J.A., Rose, K.M., Liu, A.H., Gergen, P.J., Mitchell, H.E., Zeldin, D.C., 2014. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2005–2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134, 350–359. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1071>.
- Sicherer, S.H., 2011. Epidemiology of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 594–602. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.044>.
- Sozańska, B., Pearce, N., Błaszczyk, M., Boznański, A., Cullinan, P., 2015. Changes in atopy prevalence and sibship effect in rural population at all ages. *Allergy* 70, 661–666. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12623>.
- Sun, B., Zheng, P., Zhang, X., Huang, H., Chen, D., Zeng, G., 2014. Prevalence of allergen sensitization among patients with allergic diseases in Guangzhou, Southern China: a four-year observational study. *Multidiscip. Respir. Med.* 9, 9.
- Tedner, S.G., Örtqvist, A.K., Almqvist, C., 2012. Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease. *Clin. Exp. Allergy* 42, 1430–1447. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03997.x>.
- Van Gysel, D., Govaere, E., Verhamme, K., Doli, E., De Baets, F., 2009. Exposure to pets and the association with sensitization and allergic disease in Belgian schoolchildren. *Allergy* 64, 663–664.
- Wandalsen, G.F., Chong-Neto, H.J., de Souza, F.S., Solé, D., Bacharier, L.B., 2014. Early weight gain and the development of asthma and atopy in children. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 14, 126–130. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.000000000000037>.
- Zutavern, A., Brockow, I., Schaab, B., Bolte, G., von Berg, A., Diez, U., Herbarth, O., Wichmann, H.-E., Heinrich, J., 2006. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics* 117, 401–411. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2521>.
- Zutavern, A., Brockow, I., Schaab, B., von Berg, A., Diez, U., Borte, M., Kraemer, U., Herbarth, O., Behrendt, H., Wichmann, H.-E., Heinrich, J., 2008. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 121, e44–e52. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-3553>.
- van Nimwegen, F.A., Penders, J., Stobberingh, E.E., Postma, D.S., Koppelman, G.H., Kerkhof, M., Reijmerink, N.E., Dompeling, E., van den Brandt, P.A., Ferreira, I., Mommers, M., Thijs, C., 2011. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128, 948–955. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.027>, e3.



## II. Sensibilisation allergénique précoce et morbidité allergique chez l'enfant

La sensibilisation allergénique est présentée comme un préalable aux maladies allergiques. Est-ce également le cas des sensibilisations du nourrisson – majoritairement aux trophallergènes – qui tendent à disparaître avec l'âge ? L'originalité de cette étude réside dans l'identification de profils de sensibilisation et de morbidité allergique parmi un grand nombre de nourrissons grâce à une méthode non supervisée basée sur des données objectives de sensibilisation et sur des diagnostics médicaux. Dans un second temps, le caractère prédictif de ces profils sur les allergies retrouvées plus tard chez l'enfant a été étudié.

Cette étude concerne les nourrissons pour lesquels les dosages d'IgE totales et spécifiques et les diagnostics médicaux de maladie allergique étaient disponibles. L'identification des profils allergiques précoces a été réalisée par une méthode de classification hiérarchique sur composantes principales. Ces profils ont ensuite été comparés au regard de la morbidité et de la multi-morbidité allergique chez l'enfant à 6 ans.

Les 1 525 nourrissons inclus dans cette étude (Figure 5) ont été partagés en 3 groupes : 89,2% rarement ou non sensibilisés (seulement 3,7% de sensibilisés), 9,2% principalement sensibilisés à un ou quelques allergènes (45,2% de mono-sensibilisés et 45,9% de paucisensibilisés) et 1,6% tous poly-sensibilisés. De même, la fréquence des cas d'asthme, de rhinite allergique, de dermatite atopique et d'allergie alimentaire chez le nourrisson présente un gradient croissant du 1<sup>er</sup> au 3<sup>e</sup> groupe (*p-trend* <0,001). De surcroît, le nombre de maladies allergiques diagnostiquées augmente significativement de groupe en groupe (4,0%, 27,0% et 54,2%, respectivement). À 6 ans, la prévalence des symptômes d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique est significativement plus élevée dans les deux derniers profils (*p-trend* <0,001). Les cas de multi-morbidité allergique sont 3 fois plus fréquents dans ces deux groupes par comparaison à celui de référence (20,2% et 21,4% *versus* 6,3%).

En conclusion, cette étude a permis d'identifier chez le nourrisson par une approche non supervisée trois profils allergiques de sévérité croissante. De plus, ces profils précoces ont été montrés prédictifs de la morbidité allergique chez l'enfant évaluée à 6 ans. Nos résultats suggèrent qu'une sensibilisation précoce peut prédire une multi-morbidité allergique future chez l'enfant, et qu'en cas de poly-sensibilisation, la multi-morbidité est plus fréquente dès les premières années de vie.

Cette étude a donné lieu à la publication d'un article dans une revue scientifique à comité de lecture, à une communication orale courte dans un congrès international et à une communication affichée :

- article :

Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:831–837.

- communication orale courte (Annexe 3) :

Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Early polysensitisation is a risk factor for allergic multimorbidity in the PARIS birth cohort. In: 2016 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) International Congress. Vienna (Austria); June 11–15 2016.

- communication affichée (Annexe 5) :

Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Sensibilisation allergénique précoce : facteur de risque de multi-morbidité allergique dans l'enfance ? Séminaire annuel de l'ED 393. Saint-Malo, du 24 au 26 octobre 2016.

# Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants

Stephan Gabet<sup>1,2</sup>, Jocelyne Just<sup>3</sup>, Rémy Couderc<sup>4</sup>, Jean Bousquet<sup>5,6</sup>, Nathalie Seta<sup>1,7</sup> & Isabelle Momas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>EA 4064 Épidémiologie environnementale, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; <sup>2</sup>Cellule Cohorte, Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé, Mairie de Paris, Paris, France; <sup>3</sup>Centre de l'Asthme et des Allergies, Groupe Hospitalier d'Enfants Trousseau-La Roche Guyon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>4</sup>Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>5</sup>VIMA: Vieillesse et maladies chroniques. Approches épidémiologiques et de santé publique, U1168, INSERM, Paris, France; <sup>6</sup>UMR-S 1168, Université de Versailles Saint-Quentin, Versailles, France; <sup>7</sup>Département de Biochimie, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

**To cite this article:** Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; **27**: 831–837.

## Keywords

allergic morbidity; birth cohort; cluster analysis; early allergic profiles; immunoglobulin E; polysensitization

## Correspondence

Isabelle Momas, EA 4064, Faculté de Pharmacie de Paris, 4 avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06, France  
E-mail: isabelle.momas@parisdescartes.fr

Accepted for publication 3 August 2016

DOI:10.1111/pai.12622

## Abstract

**Background:** Profiles of allergic sensitization are poorly documented in infancy. Relations between early sensitization and allergic morbidity need to be clarified.

**Methods:** This study dealt with children involved in the *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* (PARIS), a population-based prospective birth cohort. Allergic sensitization to twelve food and four inhalant allergens was assessed at 18 months and defined by a specific immunoglobulin E (IgE) level  $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/l. Health data were collected by standardized questionnaires at 2 and 6 years. Early allergic profiles were identified by an unsupervised cluster analysis based on health data at 2 years and IgE measurements. Profiles were compared with regard to allergic morbidity and multimorbidity at 6 years. **Results:** Sensitization to any allergen concerned 13.6% of infants. By cluster analysis, 1525 infants were grouped into three profiles: 89.2% not or rarely sensitized (only 3.7% of sensitized), 9.2% mainly sensitized to one or few allergens (45.2% of *monosensitized* and 45.9% of *paucisensitized*) and 1.6% all *polysensitized*. The prevalence of doctor-diagnosed asthma, rhinitis, eczema, food allergy and multimorbidity at 2 years increased from profile one to profile three (*p*-trend <0.001). At 6 years, symptoms of current asthma, rhinitis, eczema and multimorbidity were significantly more frequent in the last two profiles.

**Conclusions:** This study highlights, as early as 18 months of age, three profiles of increasing severity with regard to allergic sensitization and diseases. These profiles also differ in terms of allergic morbidity at 6 years. Early sensitization can predict allergic multimorbidity in childhood, and in the case of early polysensitization, multimorbidity is more frequent as soon as infancy.

The prevalence of asthma, allergic rhinitis, eczema and food allergy has increased critically in childhood in all countries over the past decades (1–3), although prevalence curves of respiratory forms tend to stabilize or even to decline in industrialized countries (3, 4). In cohorts, allergic sensitization is predictive of these diseases (5, 6). Allergic sensitization prevalence ranges from about a third of children below 6 years of age to nearly half of older children (7, 8). But this prevalence is poorly documented in infancy, when allergic sensitization is most likely to develop (9), particularly to food allergens (8–10).

Several cohorts have highlighted allergic profiles in childhood using *hypothesis driven* (10–12) or *data driven* (13–18)

methods, models being based on sensitization data (11–14, 18), or both sensitization and clinical data (15–17). These studies have shown that sensitization to several allergens (*multisensitization*) in infancy can be considered as a risk factor for later asthma (12–15) or rhinitis (12). Multimorbidity is another important aspect of allergic diseases in children (6). In *Mechanisms of the Development of ALLergy* (MeDALL), allergic multimorbidities and IgE polysensitization in preschool children were often associated with the persistence or severity of asthma (19, 20). However, associations between polysensitization and allergic multimorbidity need to be clarified in infants (19).

This study examines prevalence and profiles of allergic sensitization and morbidity in infancy and aims to determine whether identified profiles are related to allergic morbidity in childhood. This study was conducted in *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* (PARIS), a birth cohort especially designed to explore the development of respiratory and allergic diseases (21).

## Methods

### Design

This study was conducted in PARIS, a French ongoing population-based prospective birth cohort.

### Population and data collection

The PARIS birth cohort consists of 3860 full-term and healthy singletons recruited from five Paris maternity hospitals between 2003 and 2006, as previously described (21). Parents documented the environment of each newborn 1 month after birth via a phone interview. New information and changes in the infants' environment, lifestyle habits and health were then documented by quarterly self-administered questionnaires in the first year of life, half-yearly in the second one and yearly until age 6 (21). When children were 18-month-olds, all parents were offered a medical examination during which a blood sample was taken from each child and analysed for IgE measurements (total and allergen-specific IgE). The National Ethics Committee approved the research protocol (permissions no. 031153 and 051289), and written informed consent was obtained from the parents.

This study concerns the PARIS infants for whom serum IgE measurements and health data at 24 months were available.

### Health data

Health data were prospectively collected by parental reporting.

Doctor-diagnosed allergic diseases were assessed at 24 months by four standardized questions, taken up by MeDALL (22): Has your child ever been diagnosed by a doctor with having...

- 1 asthma?
- 2 eczema?
- 3 allergic rhinitis?
- 4 food allergy?

Asthma and allergic rhinitis were categorized as *respiratory allergy*.

Furthermore, current symptoms (in the past 12 months) of asthma, allergic rhinitis (confirmed by allergic tests and/or doctor diagnosis) and eczema were documented at 6 years using standardized questions from the ISAAC protocol (23).

### Allergic sensitization

Allergic sensitization to four inhalants (dust mite, cat, moulds and cocksfoot) and 12 food allergens (egg white, cow's milk, peanut, mustard, fish, wheat, soya, hazelnut, sesame, shrimp,

beef and kiwi) was assessed at age 18 months with ImmunoCAP® (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden) as previously described (24). Total serum IgE levels were measured by ImmunoCAP® Total-IgE (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden).

Sensitization was defined by an allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/L, and a total serum IgE level  $\geq 45$  kU<sub>A</sub>/L was considered high (25). According to the number of allergen-specific sensitizations, toddlers were named *monosensitized* (sensitized to one allergen), *paucisensitized* (to few allergens) or *polysensitized* (to many allergens).

### Statistical analyses

Prevalence of allergic diseases and sensitization to any allergen, food allergens and aeroallergens were estimated.

A hierarchical clustering on principal components using the 'FactoMineR' R software package (26) was performed to identify allergic profiles. Infants were grouped into clusters with regard to total serum IgE levels ( $\geq 45$  kU<sub>A</sub>/L or not), specific sensitization to nine allergens (cow's milk, egg white, hazelnut, peanut, mustard, wheat, beef, house dust mite and cat), and reported doctor-diagnosed eczema, respiratory allergy and food allergy at age 2 years. The method imputed the median value when sensitization data were missing. Then, clusters were compared with regard to prevalence of allergic sensitization, morbidity and multimorbidity (co-occurrence of at least two morbidities). Mann–Whitney (for continuous variables) and chi-squared or Fisher's exact tests (for dichotomous variables) with Bonferroni correction were applied to compare clusters two by two, and Cochran–Armitage test was used to study trends.

All statistical analyses were performed using R software version 3.2.2 and Stata® version 11.2.

## Results

### Study population

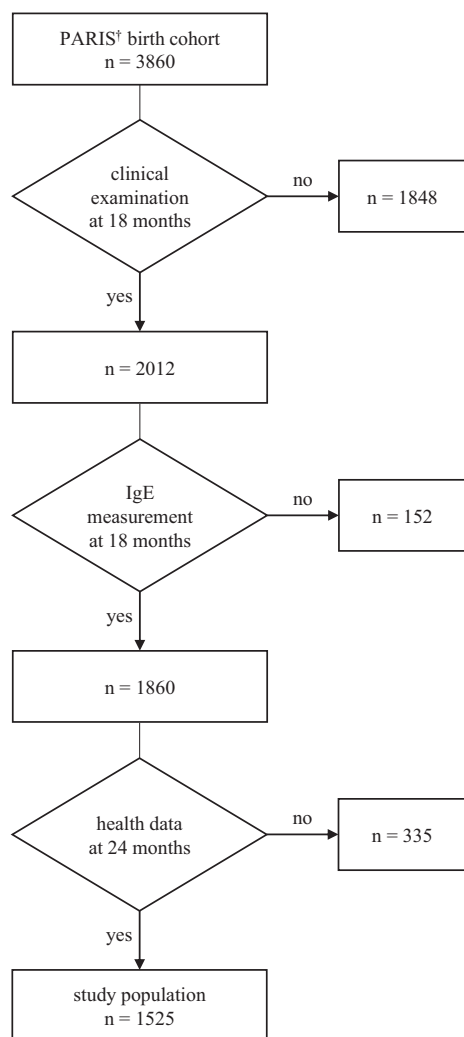
This study dealt with the 1525 infants for whom allergen-specific IgE at 18 months and health data at 24 months were available (Fig. 1). At the health examination, their mean age was  $19.0 \pm 1.7$  months.

Study participants were more likely to have parents with a high socio-economic status and to have been breastfed for longer than non-participants ( $p$ -value  $< 0.001$  and  $p$ -value = 0.002, respectively; see Table S1). There was, however, no significant difference between the two groups with regard to gender, siblings, family history of allergy, or prenatal and post-natal smoking.

### Prevalence of allergy and sensitization in infancy

Fig. 2 shows that 25.5% ( $n = 389$ ) of 24-month-old toddlers were ever diagnosed by a doctor with having eczema, 7.3% ( $n = 111$ ) with having asthma, rhinitis or both, and 6.0% ( $n = 92$ ) with having food allergy.

Sensitization to at least one allergen was found in 13.6% ( $n = 201$ ) of infants. Sensitization to food allergens was more

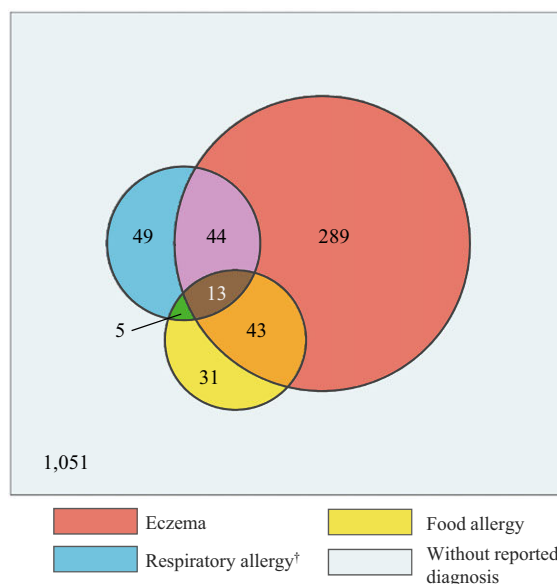


**Figure 1** Flow chart of PARIS birth cohort infants participating in the allergic profile study.†PARIS: *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study*.

common than to inhalant allergens (see Fig. S1): 12.1% ( $n = 180$ ) vs. 2.5% ( $n = 38$ ), respectively ( $p$ -value  $<0.001$ ). The main foods (see Fig. S1a) were cow's milk (7.4%,  $n = 112$ ), egg white (6.4%,  $n = 97$ ), hazelnut (2.1%,  $n = 32$ ) and peanut (1.9%,  $n = 28$ ), accounting for 92.2% of food sensitization cases. Aeroallergen sensitization (see Fig. S1b) was mostly due to house dust mite and cat: 1.3% ( $n = 19$ ) and 1.2% ( $n = 18$ ).

### Allergic profiles in infancy

Cluster analysis identified three profiles in infants (Table 1 and Fig. 3). The first profile included 89.2% of children. They had the lowest total serum IgE levels and were not or rarely sensitized (only 3.7% of allergic sensitization, percentiles 10th–90th of allergen-specific sensitization count: 0–0). The intermediate profile involved 9.2% of children, mainly sensitized to one or few allergens (45.2% of *monosensitized* and 45.9% of *paucisensitized*, perc. 10th–90th: 1–3). Finally, the third profile



**Figure 2** Reporting of doctor-diagnosed allergy at 24 months of age in PARIS infants participating in the allergic profile study (N = 1525). †Respiratory allergy: asthma and/or allergic rhinitis.

concerned 1.6% of infants, all *polysensitized* (perc. 10th–90th: 4–8) and showing the highest total serum IgE levels. Furthermore, boys and infants with family history of allergy were more frequent in the later profile ( $p$ -trend  $<0.001$  and  $<0.01$ ).

Fig. 4a highlights an increasing allergy prevalence gradient: more doctor-diagnosed eczema, respiratory allergy and food allergy were reported from the first to the last profile ( $p$ -trend  $<0.001$ ). Infants in the third profile – those *polysensitized* – were more likely to be affected by several allergies ( $p$ -trend  $<0.001$ ): 54.2% of them with multimorbidity, compared to 26.9% and 4.0% of children in the second and first profiles, respectively (Fig. 4b).

Table 2 shows that current symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema at 6 years were more frequent in the second and third profiles (trend statistically significant for all studied symptoms). Similarly, symptoms of at least two different allergic diseases were also more frequently reported in childhood in these two profiles.

### Discussion

This study, in infants from a population-based birth cohort, shows that allergic sensitization prevalence, poorly documented in infancy, is high as early as 18 months of age. Furthermore, an unsupervised approach brought new insights into early allergic profiles: three profiles were highlighted, with distinct allergic severity, and with different morbidity at 6 years of age.

### Prevalence of allergic sensitization

Allergic sensitization has been well described in childhood, its prevalence varying from 24.1% to 40.4% before the age of 6 years, and between 34.8% and 47.9% above this age in



**Table 1** Description of the allergic clusters\* in PARIS infants participating in the allergic profile study (N = 1525)

	Cluster		
	1	2	3
% (n)	89.2 (1360)	9.2 (141)	1.6 (24)
Infants' characteristics (%)			
Male gender	47.8	61.0	79.2
Family history of allergy†	57.5	66.7	75.0
Prevalence of sensitization‡ (%)			
Monosensitized (=1 allergen)	3.5	45.2	0
Multisensitized (≥2 allergens)	0.2	45.9	100
To any food allergen§			
Cow's milk	1.0	57.7	79.2
Egg white	0.7	47.1	100
Hazelnut	0.2	9.1	77.3
Peanut	0.2	6.6	70.8
Mustard	0.2	8.7	50.0
Wheat	0.1	0	79.2
Beef	0	3.6	57.9
Soya	0.1	3.0	37.5
Sesame	0.2	0.7	54.6
Kiwi	0.3	4.3	5.0
Fish	0.1	1.5	8.7
Prawn	0.1	0	5.0
To any aeroallergen§			
Dustmite	0.3	9.5	9.1
Cat	0.5	5.1	17.4
Cocksfoot	0	2.2	0
<i>Alternaria</i>	0	0	4.6

\*Identified by hierarchical clustering on principal components.

†Mother's, father's and/or older siblings' history of asthma, allergic rhinitis or eczema, recorded at birth.

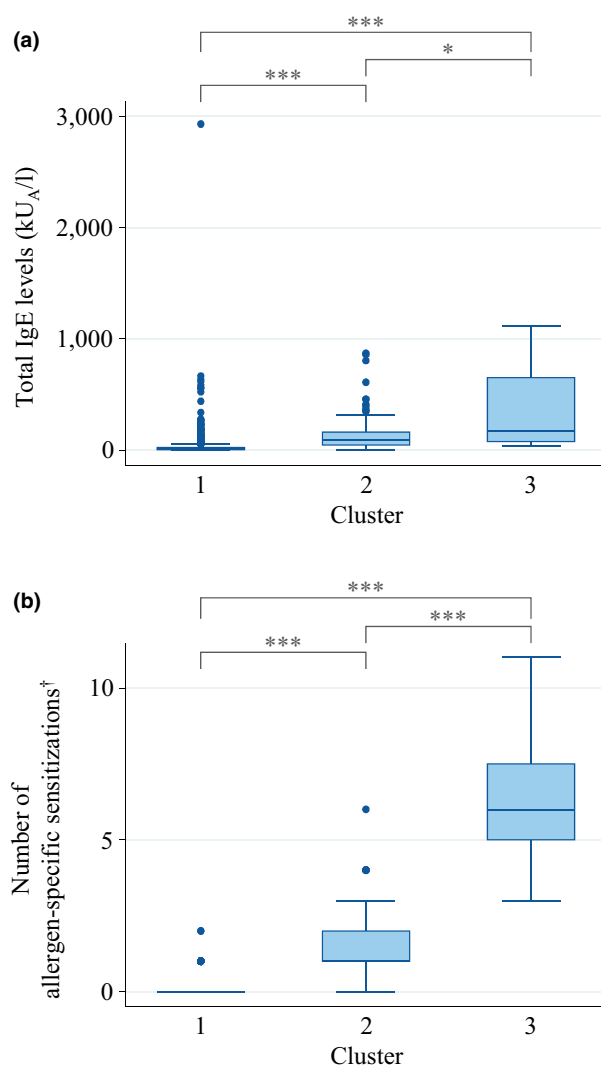
‡Defined by an allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/l.

§At least one allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/l.

European birth cohorts, according to the studied population (7). However, few studies have assessed the prevalence of allergic sensitization in early life. Published prevalence from studies with a design close to ours, that is based on specific IgE measurements towards common food and inhalant allergens ( $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/L) in infants aged 24 months or less involving in population-based cohorts, varies between 8.0% and 26.1% (9, 27, 28). These differences may be due to the diversity of the tested allergens (9, 27, 28) or to the features of the studied populations (29).

### Allergic profiles in infancy

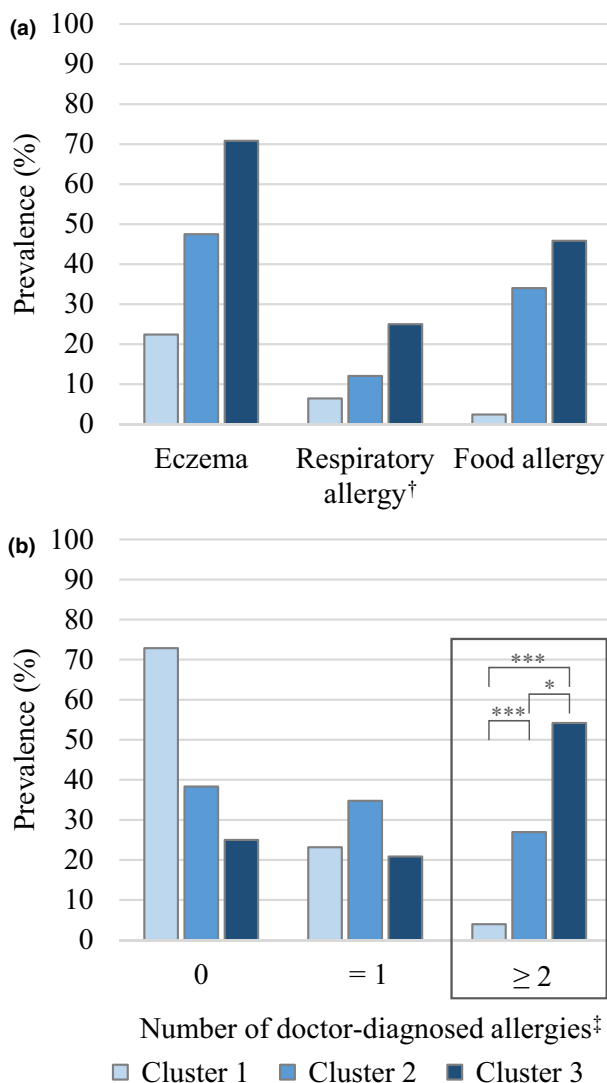
The three profiles we identified differed in terms of allergic severity: the prevalence and the number of both allergen-specific sensitizations and allergic doctor-diagnosed diseases in early life increased from the first to the third profile. Thus, the link between sensitization – more particularly polysensitization – and allergic morbidity and multimorbidity (based on doctor-diagnosed disease reporting) in the PARIS birth cohort is clearly shown as soon as 18 months of age. This result confirms



**Figure 3** Comparison of the allergic clusters in PARIS infants participating in the allergic profile study with regard to (a) total IgE levels and (b) number of allergen-specific sensitizations† (N = 1525). †Defined by an IgE  $\geq 0.35$  KU<sub>A</sub>/l. After Bonferroni correction: \* p-value < 0.05, \*\*\* p-value < 0.001.

in early life the MeDALL hypothesis that allergic multimorbidity is closely related to polysensitization (19). Garcia-Aymerich et al. (16) previously identified two groups in older children (at age 4 and 8 years) enrolled in seven European longitudinal studies: a symptomatic and a reference group, respectively, characterized by high and low prevalence of allergic sensitization, morbidity and multimorbidity. Similarly, Ballardini et al. (30) showed that 'sensitization ever' (defined as sensitization at 4, 8 or 16 years of age) among children involved in the *Stockholm Children Allergy and Environmental Prospective Birth Cohort Study* (BAMSE) was associated with an increase in allergic multimorbidity at each follow-up point (1, 2, 4, 8, 12 and 16 years of age).

Moreover, early allergic profile severity was also related to current allergic symptoms at 6 years in PARIS. These



**Figure 4** Comparison of the allergic clusters in PARIS infants participating in the allergic profile study with regard to prevalence of (a) morbidity and (b) multimorbidity (N = 1525). Reported at 24 months of age. <sup>†</sup>Respiratory allergy: asthma and/or allergic rhinitis. <sup>‡</sup>Among eczema, respiratory allergy and food allergy. After adjusting for gender and family history of allergy, and Bonferroni correction: \* p-value < 0.05, \*\*\* p-value < 0.001.

symptoms were statistically more frequent in profiles two and three children: those with the highest prevalence of allergic sensitization, morbidity and multimorbidity in infancy. This is in accordance with Pinart et al. (6) who related multimorbidity of asthma, allergic rhinitis and/or eczema at age 8 years prior to sensitization or multimorbidity at age 4 years in children involved in 12 European birth cohort studies.

Some other teams have assessed allergic profiles based on either sensitization data (10–14, 18) or both sensitization and clinical data (15–17) collected throughout childhood, and studied relations between sensitization and allergic morbidity. Simpson et al. (13) highlighted through a latent class analysis

**Table 2** Comparison of the allergic clusters in PARIS infants participating in the allergic profile study with regard to symptoms at six years of age (N = 1056)

	Cluster			p-trend
	1 n = 944	2 n = 98	3 n = 14	
Current symptoms of asthma (%)				
Wheezing	4.4	11.2	14.3	<b>0.001</b>
Wheezing during or after exercise	1.7	7.1	13.3	<b>&lt;0.001</b>
Shortness of breath	2.7	11.2	20.0	<b>&lt;0.001</b>
Dry cough at night*	15.9	30.6	20.0	<b>0.002</b>
Current symptoms of allergic rhinitis (%)				
Any nose problem <sup>†</sup>	4.7	15.6	33.3	<b>&lt;0.001</b>
Accompanied by itchy-watery eyes	4.2	9.4	13.3	<b>0.007</b>
Current symptoms of eczema (%) <sup>‡</sup>	10.5	23.2	33.3	<b>&lt;0.001</b>
Current multimorbidity <sup>§</sup>	6.3	20.2	21.4	<b>&lt;0.001</b>

\*When the child did not have a cold, the flu or a chest infection.

<sup>†</sup>Sneezing, or a runny, or blocked nose when the child did not have a cold, the flu or a chest infection, only if confirmed by allergic tests and/or doctor diagnosis.

<sup>‡</sup>An itchy rash which was intermittently coming and going for at least six months and affected the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, the buttocks or around the neck, ears or eyes.

<sup>§</sup>Symptoms of at least two allergic diseases among asthma, allergic rhinitis and eczema. in bold: p-trend < 0.05.

five sensitization profiles in children from the *Manchester Asthma and Allergy Study* (MAAS) birth cohort, followed up from one to 8 years. Among these sensitization profiles, only the ‘multiple early’ profile could predict asthma at age 8 years. These results were confirmed by Lazic et al. (14) in the population-based *Isle of Wight* (IoW) birth cohort. Garden et al. (18) identified four sensitization profiles thanks to a latent class analysis, which was based on skin prick tests at 1.5, 3, 5 and 8 years in children at risk of asthma belonging to the *Childhood Asthma Prevention Study* (CAPS) birth cohort. All three ‘sensitized’ classes were linked to asthma, eczema and rhinitis at 8 years. A few authors have shown that multiple sensitization increases the allergic disease risk in non-population-based children’s cohorts. Amat et al. (15) for instance found three allergic profiles in infants with early onset of eczema participating in the *Observatory of Respiratory risks linked with Cutaneous Atopy* (ORCA) study. The prevalence of asthma at 6 years was higher in the ‘multiple sensitization’ profile. Besides, aeroallergen sensitization patterns in 1-, 3- and 6-year-old children at risk of allergy enrolled into the *Childhood Origins of ASThma* (COAST) study were established by Stoltz et al. (12). They showed that risks at 6 years of asthma and allergic rhinitis were higher in polysensitized children at three and 6 years and at all ages, respectively. Finally, Brockrow et al. (11) observed increased prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema at 6 years in sensitized 12-month-old infants with positive family

history of allergy included in the prospective *multicenter German Infant Nutritional Intervention (GINIplus)* study. The risk of subsequent allergic diseases was greatest in aeroallergen sensitized children, and as far as eczema was concerned, the risk was higher in polysensitized infants.

### Strengths and limitations

One of the strengths of the present study is that it deals with more than 1500 infants from a population-based birth cohort. Another strength is that sensitization has been defined according to blood measurements from a large panel of allergens. Also, our study is innovative in the way allergic profiles were identified: we used an unsupervised method where data were collected exclusively in early life, and not later in childhood as usually reported in the literature. These early profiles can be used to test their prediction with regard to later allergic morbidity and multimorbidity.

Classification of subjects by an unsupervised method has the advantage of not being related to *ana priori* opinion. Nevertheless, hierarchical clustering on principal components remains conditional on analytical decisions such as dimension number settings and hierarchical tree cutting (26), which could be a limit. Therefore, we used a range of models to make sure our results were stable, and not related to the later methodological specificities. Furthermore, cluster analysis was based on nine allergen-specific IgE of the 16 available in our database. We did not consider seven allergens for which the prevalence of sensitization was lower than 1% to prevent variables with infrequent categories from being over-represented (26). To overcome this data loss, we strengthened the model by including total serum IgE levels which are relevant for atopy assessment in infants (25).

Infants included in the analysis were from families with a higher socio-economic status than non-participants. They were also breastfed for longer. Several teams have similarly shown that parents with a higher socio-economic status might be more likely to enrol in longitudinal studies, and to participate in clinical examinations (31, 32). Also, participants live nearer to the city centre where the health examinations took place ( $p$ -value <0.001). As observed in our population ( $p$ -value = 0.017), breastfeeding duration is generally related to socio-economic status (33, 34): parents from a higher socio-economic status may

be more aware of the benefits of breastfeeding. In any case, socio-economic status and exclusive breastfeeding were not related to allergic sensitization in our study (*data not shown*).

The location of the study could explain the substantial attrition rate at 6 years of age ( $n = 1056/1525$ ). Paris is the largest French urban area, where young couples often start their career before moving away as family size increases: around 55% of PARIS were not followed up due to an exit from the study area. Having said that, the fact that 6-year-old children did not statistically differ from non-participants with regard to family history of allergy and reporting of doctor-diagnosed allergy at 24 months should limit this selection bias.

Whilst parental reporting of health information could be another limitation, in common with most large epidemiological studies, the prospective framework of the PARIS birth cohort should reduce the reporting bias. As far as current symptoms of allergic rhinitis at 6 years are concerned, we only considered those with reporting of positive allergic tests and/or doctor diagnosis confirmation, to reduce misclassification.

The aforementioned differences should therefore not greatly affect our results.

In conclusion, this study provides new insights into the prevalence and patterns of allergic sensitization in early childhood. Three profiles have been identified using an unsupervised method, allergic severity differing in terms of sensitization, morbidity and multimorbidity. We show that early sensitization can predict allergic multimorbidity in childhood, and in the case of early polysensitization, multimorbidity is more frequent as soon as infancy. These results suggest it is important to assess early allergic sensitization, to foresee the development of consecutive allergic diseases.

### Acknowledgments

This survey is supported by the Social, Childhood and Health Direction (DASES) of the Paris Municipality. We are thankful to the Paris Health Centre of the National French Health Insurance System and the Paris Council Saint Marcel's Centre that received the infants for the health examination. We also thank the physicians, nurses and administrative staff members for their collaboration in ensuring that the health examination went smoothly. Finally, we are grateful to all parents and children who participated in this study and for their continuous involvement in the PARIS cohort over the years.

### References

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; **368**: 733–43.
2. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; **69**: 62–75.
3. Kim J-L, Brisman J, Åberg MA, et al. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis, and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period. *Respir Med* 2014; **108**: 701–8.
4. Weber A, Herr C, Hendrowarsito L, et al. No further increase in the parent reported prevalence of allergies in Bavarian preschool children: results from three cross-sectional studies. *Int J Hyg Environ Health* 2016; **219**: 343–8.
5. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, et al. Asthma cases attributable to atopy: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**: 1139–45.
6. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; **2**: 131–40.

7. Gruzjeva O, Gehring U, Aalberse R, et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **133**: 767–76.e7.
8. Salo PM, Arbes SJ, Jaramillo R, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **134**: 350–9.
9. Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; **24**: 549–55.
10. Baatenburg de Jong A, Dikkeschei LD, Brand PLP. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children: sensitization patterns to food and inhalant allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; **22**: 166–71.
11. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, et al. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; **19**: 180.
12. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy* 2013; **43**: 233–41.
13. Simpson A, Tan VYF, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **181**: 1200–6.
14. Lazic N, Roberts G, Custovic A, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy* 2013; **68**: 764–70.
15. Amat F, Saint-Pierre P, Bourrat E, et al. Early-onset atopic dermatitis in children: which are the phenotypes at risk of asthma? results from the ORCA cohort. *PLoS ONE* 2015; **10**: e0131369.
16. Garcia-Aymerich J, Benet M, Saeys Y, et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy* 2015; **70**: 973–84.
17. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis. *Clin Exp Allergy* 2015; **45**: 953–63.
18. Garden FL, Simpson JM, Marks GB. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2013; **43**: 633–41.
19. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis *Allergy* 2015; **70**: 1062–78.
20. Bousquet J, Anto JM, Akdis M, et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the MeDALL success story. *Allergy* doi:10.1111/all.12880.
21. Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, et al. The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates? *Eur J Epidemiol* 2007; **22**: 203–10.
22. Hohmann C, Pinart M, Tischer C, et al. The development of the MeDALL core questionnaires for a harmonized follow-up assessment of eleven European birth cohorts on asthma and allergies. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; **163**: 215–24.
23. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; **8**: 483–91.
24. Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L, et al. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort: does allergic rhinitis exist in infancy? *Allergy* 2011; **66**: 214–21.
25. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, et al. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy* 2008; **38**: 767–73.
26. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: an R package for multivariate analysis. *J Stat Softw* 2008; **25**: 1–18.
27. 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.
28. Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**: 613–7.
29. Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, et al. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994; **5**: 19–25.
30. Ballardini N, Bergström A, Wahlgren C-F, et al. IgE antibodies in relation to prevalence and multimorbidity of eczema, asthma, and rhinitis from birth to adolescence. *Allergy* 2016; **71**: 342–9.
31. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000; **356**: 1392–7.
32. Moore MM, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, et al. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics* 2004; **113**: 468–74.
33. Heck KE, Braveman P, Cubbin C, et al. Socioeconomic status and breastfeeding initiation among California mothers. *Public Health Rep* 2006; **121**: 51.
34. Amir LH, Donath SM. Socioeconomic status and rates of breastfeeding in Australia: evidence from three recent national health surveys. *Med J Aust* 2008; **189**: 254–6.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Figure S1.** Sensitization to (a) food allergens and (b) aeroallergens at 18 months of age in PARIS infants participating in the allergic profile study (N = 1525).

**Table S1.** Characteristics of PARIS birth cohort infants participating or not in the allergic profile study.



### III. Sensibilisation allergénique dans l'enfance et morbidité allergique associée

La compréhension de l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique dans l'enfance et de son impact sur le développement des maladies allergiques demeure à ce jour parcellaire, et nécessite d'être améliorée.

Dans la présente étude, les profils de sensibilisation allergénique dans l'enfance ont été identifiés par méthode *k-means* appliquée aux concentrations sériques en IgE spécifiques, à 18 mois et à 8/9 ans, d'un large panel de pneumallergènes et de trophallergènes dosées chez plus de 700 enfants (Figure 5). De plus, les profils de morbidité allergique ont été établis chez plus de 800 enfants par analyse de classes latentes de données cliniques exclusivement recueillies lors des bilans de santé proposés à 18 mois et à 8/9 ans (Figure 5).

Les prévalences de la sensibilisation allergénique et de la multi-sensibilisation à 8/9 ans sont de 34,5% et 19,8%, respectivement. De plus, les prévalences de la morbidité et de la multi-morbidité allergique ont été estimées à cet âge à 27,0% et 5,2%, respectivement.

Cette étude sur les huit premières années de vie a révélé cinq profils de sensibilisation allergénique en lien avec autant de profils de morbidité allergique.

Les cinq profils de sensibilisation allergénique identifiés regroupent des enfants présentant une sensibilisation :

- nulle ou faible (76,7%),
- principalement au blanc d'œuf et au lait de vache à 18 mois (4,8%),
- forte aux acariens à 8/9 ans (9,1%),
- à la phléole à 8/9 ans (5,4%),
- multiple au bouleau et aux trophallergènes à 8/9 ans (4,0%).

Les cinq profils de morbidité allergique identifiés sont quant à eux ainsi définis :

- pas d'allergie dans l'enfance (53,3%),
- symptômes évocateurs d'asthme à 18 mois uniquement (15,7%),
- asthme à 8/9 ans avec ou sans rhinite allergique (7,4%),
- rhinite allergique à 8/9 ans sans asthme (9,0%),
- dermatite atopique isolée dans l'enfance (14,5%).

Les profils de sensibilisation allergénique sont associés de façon distincte aux trois derniers profils de morbidité allergique. Tous les profils d'enfants « sensibilisés » sont liés au

profil d'asthme à 8/9 ans. De plus, l'ensemble des profils d'enfants sensibilisés à 8/9 ans est relié au profil de rhinite allergique à 8/9 ans. Tous les profils d'enfants sensibilisés, à l'exception du profil « phléole à 8/9 ans », sont en lien avec le profil de dermatite atopique dans l'enfance. Enfin, il est aussi important de souligner que les associations les plus fortes concernent le profil de sensibilisation forte aux acariens à 8/9 ans (asthme à 8/9 ans : ORa 11,22 [4,72 ; 26,69] ; rhinite allergique à 8/9 ans : ORa 18,93 [8,97 ; 39,97]).

En conclusion, la nature des données et le choix des méthodes statistiques font la force et l'originalité de cette étude, qui a permis d'identifier dans l'enfance et de mettre en relation cinq profils de sensibilisation allergénique et cinq profils de morbidité allergique. Nos résultats suggèrent que l'histoire naturelle de la sensibilisation, propre à chaque enfant, suit cinq chemins qui diffèrent au regard des concentrations sériques en IgE spécifiques tant chez le nourrisson que chez l'enfant. En outre, ces profils – y compris celui des sensibilisés à 18 mois – ont été reliés à des profils distincts de morbidité allergique dans l'enfance.

Cette étude a donné lieu à la rédaction d'un article :

Gabet S, Rancière F, Just J, de Blic J, Amat F, Lezmi G, Seta N, Momas I. Allergic sensitisation and morbidity pathways in childhood in PARIS birth cohort. (*actuellement en cours de finalisation*)

# ORIGINAL ARTICLE

## Title

Allergic sensitization and morbidity pathways in childhood in PARIS birth cohort

## Authors

Stephan Gabet<sup>1</sup>, Fanny Rancière<sup>1</sup>, Jocelyne Just<sup>2</sup>, Jacques de Blic<sup>3</sup>, Flore Amat<sup>2</sup>, Guillaume Lezmi<sup>2</sup>, Nathalie Seta<sup>1</sup>, and Isabelle Momas<sup>1,4</sup>

## Affiliations

<sup>1</sup>Université Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité, EA 4064 – Epidémiologie environnementale : impact sanitaire des pollutions, Paris, France

<sup>2</sup>AP-HP, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Service d'Allergologie Pédiatrique, Paris, France

<sup>3</sup>AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatriques, Paris, France

<sup>4</sup>Mairie de Paris, Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé (DASES), Cellule Cohorte, Paris, France

## Correspondence

Pr. Isabelle Momas

EA 4064

Faculté de Pharmacie de Paris

4 avenue de l'Observatoire

75270 Paris Cedex 06

France

e-mail: [isabelle.momas@parisdescartes.fr](mailto:isabelle.momas@parisdescartes.fr)



## Title

Allergic sensitization and morbidity pathways in childhood in PARIS birth cohort

## Authors

Stephan Gabet, Fanny Rancière, Jocelyne Just, Jacques de Blic, Flore Amat, Guillaume Lezmi, Nathalie Seta, and Isabelle Momas

## Abstract

### Background

The natural history of allergic sensitization in childhood and its impact on allergic disease development need to be clarified.

### Methods

This study was conducted in the population-based prospective PARIS birth cohort. Sensitization profiles were identified by k-means clustering based upon 16 and 19 allergen-specific IgE levels measured at 18 months and 8/9 years, respectively, and allergic morbidity profiles by LCA based upon symptoms, symptom severity, and treatments of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis at the same ages and LRI before 2 years. Associations between profiles were assessed by multinomial logistic regression.

### Results

Were highlighted in 724 and 820 children, respectively, 5 sensitization profiles (*not or mildly sensitized* (76.7%) and sensitized *strongly to egg or milk but only at 18 months* (4.8%), *strongly to dust mite at 8/9 years* (9.1%), *to timothy grass at 8/9 years* (5.4%), and *to birch and foods at 8/9 years* (4.0%)) and 5 morbidity profiles (*no allergy in childhood* (53.3%), *asthma-like symptoms at 18 months only* (15.7%), *asthma at 8/9 years with or without allergic rhinitis* (7.4%), *allergic rhinitis at 8/9 years without asthma* (9.0%), and *isolated atopic dermatitis in childhood* (14.5%)). The last 3 morbidity profiles were distinctly related to sensitization profiles, and highest associations were shown with the sensitization profile *strongly to dust mite at 8/9 years*.

### Conclusions

Our results suggest that specific IgE levels, particularly towards dust mite, is one of the major determinants of natural history of allergic sensitization and allergic disease development whereas single and weak sensitization seems benign.

## Keywords

Allergic morbidity; Birth cohort; Cluster analysis; Latent class analysis; Specific IgE levels.

## Number of tables and figures

2 tables and 5 figures (in color)

## Abbreviations

LCA: latent class analysis

LRI: lower respiratory infections

MeDALL: Mechanisms of the Development of ALLergy

PARIS: Pollution and Asthma Risk: an Infant Study

SES: socio-economic status

## Introduction

Prevalence of allergic diseases, namely asthma, allergic rhinitis, eczema, and food allergy, has critically and worldily increased in childhood over the past decades (1,2). However, allergic sensitization, biologically defined by a high IgE production and involving inflammatory cells and mediators, is a necessary prerequisite for clinical sign triggering. It appears indeed predictive of allergic diseases in cohort studies (3,4).

The natural history of allergic sensitization is unique to each individual. First, although exposure to allergens is universal, only a part of the population acquires sensitization. In addition, allergen sensitization may appear and disappear over life, and particularly in infancy (5). It could also differ between subjects with regard to number of allergen-specific sensitizations (5,6) and allergen-specific IgE levels (6,7). Finally, allergic sensitization can remain silent, hence the possibility for sensitized people to never declare allergic disease (8). Unfortunately, the determinants and the consequences of the allergic sensitization natural history are still poorly understood, and deserve to be investigated.

To answer this question, several teams have recently identified profiles and trajectories of allergic sensitization thanks to unsupervised methods (9–18). In these studies, early or multiple allergic sensitization appeared sometimes particularly harmful for allergic disease developing (9–15). However, whether multi-sensitization could be seen as predictive of allergic symptom severity and multi-morbidity remains indeterminate (12–17). Furthermore, allergen-specific IgE levels is a dimension of allergic sensitization almost unexplored (17). In this context, it is relevant to bring new insights on natural history of allergic sensitization, the first biological step towards the clinical disease.

Therefore, the present study aims to identify allergic sensitization and morbidity pathways in childhood and to assess associations between the identified profiles. It was conducted in *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* (PARIS), a population-based prospective birth cohort especially designed to explore the development of respiratory and allergic diseases (19).

## Methods

### Design

This study was conducted in 8/9-year-old children involved in the PARIS cohort, a French on-going population-based prospective birth cohort.

### Population and ethics

As previously described (19), the PARIS birth cohort consists of 3,840 full-term and healthy singletons, born from parents living in Paris or close suburbs. These new-borns were recruited soon after delivery from five Paris maternity hospitals between 2003 and 2006. At 8/9 years of age, 2,483 (64.7%) of them were still followed-up. The present study deals with children who participated in a free health examination proposed at 8/9 years of age held from 2011 to 2015.

The French Ethics Committees approved the research protocol (permissions no. 031153, no. 051289, and ID-RCB: 2009-A00824-53) and written informed consent was obtained from all parents.

### **Data collection**

Within the prospective PARIS birth cohort framework, all children were offered a biological-clinical examination at ages 18 months and 8/9 years, which took place in the Paris Health Centre of the National French Health Insurance System and in the Necker and Armand-Trousseau children's hospitals, respectively. During them, a physician examined the child and gave a face-to-face interview to his/her parents. A blood sample was also taken from each child and analysed for IgE measurements.

### **Allergic sensitization**

In total, 4 (dust mite, cat, cocksfoot, and *alternaria*) and 7 (dust mite, cat, dog, timothy grass, birch, *alternaria*, and cockroach) aeroallergen-specific IgE were measured by ImmunoCAP<sup>®</sup> (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden) at ages 18 months and 8/9 years, respectively. In addition, specific IgE towards 12 food allergens (egg white, cow's milk, peanut, mustard, fish, wheat, soya, hazelnut, sesame, shrimp, beef, and kiwi) were assessed at both ages (to find out more, please see the Online Repository).

Allergen-specific IgE levels were categorised as follows:  $<0.35$ ,  $0.35-1.5$ , and  $\geq 1.5$  kU<sub>A</sub>/L and  $<0.35$ ,  $0.35-3.5$ ,  $3.5-35$ , and  $\geq 35$  kU<sub>A</sub>/L, and considered high when  $\geq 1.5$  kU<sub>A</sub>/L and  $\geq 3.5$  kU<sub>A</sub>/L, at ages 18 months and 8/9 years, respectively. An allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/L defined sensitization and at least two allergen-specific IgE above this threshold defined multi-sensitization.

### **Allergic morbidity**

Health data were prospectively collected using standardised questions coming from the *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) protocol or taken up by the *Mechanisms of the Development of ALLergy* (MeDALL) project (20). Thus, current (i.e. in the past 12 months) symptoms, symptom severity, and medication intake as well as lifetime doctor-diagnoses of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis were recorded (please see the Online Repository for detailed variable list and considered definitions). Besides, lower respiratory infections (LRI) in the first two years of life were also prospectively documented, and categorised whether child had at least two episodes or not.

### **Statistical analyses**

All statistical analyses were performed using R software version 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and Stata<sup>®</sup> version 11.2 (StataCorp, College Station, Texas).

Firstly, prevalence of allergic sensitization and morbidity at age 8/9 years was estimated.

Then, K-means method (using "kmeans.ddR" R package) was performed to identify allergic sensitization profiles in childhood. Clustering was based on all available allergen-specific IgE levels (towards 16 and 19 allergens at ages 18 months and 8/9 years, respectively).

The optimal number of clusters, in a range of 2–7 clusters, was determined according to the within groups sum of squares.

In parallel, allergic morbidity profiles in childhood were identified by latent class analysis (LCA, using “poLCA” R package) based on symptoms, symptom severity, and medication intake all recorded during health examinations at both ages 18 months and 8/9 years and lifetime doctor-diagnoses of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis, and early LRI. Allergic morbidity models of 2–7 latent classes were assessed for best fit using bootstrap likelihood ratio test and parsimony Akaike/Bayesian Information Criteria (AIC and BIC).

Finally, associations between profiles of allergic sensitization and profiles of allergic morbidity were assessed by multinomial logistic regression weighted for morbidity class membership probabilities (estimated from LCA) and adjusted for potential confounders (please see the Online Repository to learn more about individual, lifestyle, and environmental characteristics used for adjustment).

## Results

### Study population

The present study deals with the 1,080 PARIS children who participated in the health examination at 8/9 years of age (Figure 1), of whom 1,007 had available allergen-specific IgE measurements at this age. Their mean age was  $8.5 \pm 0.6$  years and the sex ratio was 1.09. Among them, 724 and 820 children also examined at 18 months were included in allergic sensitization profile and allergic morbidity profile studies, respectively. Associations between identified profiles were assessed in 710 children with complete information.

Table I compares participants to this study with non-participants: participants were more likely to be born of high socio-economic status (SES) families and to be breastfed for longer. Nonetheless, there was no significant difference between groups with regard to gender, older siblings, parental history of allergy, and exposure to tobacco smoking.

### Allergic sensitization

At age 8/9 years, 34.5% of children were sensitized to at least one allergen and 19.8% were multi-sensitized (i.e. 57.6% of those sensitized). Sensitization to inhalant and food allergens concerned 29.9% and 15.8% of children, respectively (Figure 2). Aeroallergen sensitization is predominant at this age, most prevalent allergic sensitizations being in descending order: dust mite (19.9%), timothy grass (14.4%), cat (9.3%), and birch (7.9%), accounting for 85.8% of sensitization cases in total.

Cluster analysis led to unsupervised identification of a five-class allergic sensitization model in children with available allergen-specific IgE levels at both ages 18 months and 8/9 years ( $n = 724$ ) (Figure 3). Allergic sensitization in the first cluster was rare and weak throughout childhood ( $n = 555$ , 76.7%): 4.3% of sensitized children at age 18 months, with low IgE levels in 87.0% of cases, and 16.6% of sensitized children at age 8/9 years, with low IgE levels in 90.2% of cases. All children from the second cluster were characterised by a strong allergic sensitization in infancy that tended to disappear later in childhood ( $n = 35$ , 4.8%). Indeed, 70.6% multi-sensitized, and 88.6% with high IgE levels particularly to egg white and/or cow’s milk when 18-month-old whereas only 60.0% were still sensitized, 30.4% multi-

sensitized, and with low IgE levels in 76.2% of cases at age 8/9 years. Although different, the last three clusters shared some similarities: children not particularly sensitized in infancy but widely sensitized to aeroallergens with high IgE levels at 8/9 years of age. The third cluster ( $n = 66$ , 9.1%) involved children all strongly sensitized to dust mite and multi-sensitized for more than half (59.1%) at 8/9 years of age. Children belonging to the fourth cluster ( $n = 39$ , 5.4%) presented a general sensitization to timothy grass at 8/9 years of age, often combined with other aeroallergens (in 82.1% of cases). In the fifth cluster ( $n = 29$ , 4.0%), early allergic sensitization was more common than in the previous two (48.3% of infants). Moreover, this cluster distinguished from others by gathering children strongly sensitized to birch pollen (82.8%) and multi-sensitized to inhalant (96.6%) and/or food (79.3%) allergens at 8/9 years of age.

### Allergic morbidity

Figure 4 shows that depending on the data, between 24.2% and 36.0% of 8/9-year-old children were concerned by an allergic disease. Taking in consideration MeDALL consensual definitions, 27.0% and 5.2% were concerned by allergic morbidity and multi-morbidity, respectively, and atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis affected 12.8%, 8.6%, and 11.3% of children, respectively.

Unsupervised allergic morbidity latent structure identification assigned to 5 distinct classes the 820 children examined at both ages 18 months and 8/9 years (Figure 5): *no allergy in childhood* ( $n = 437$ , 53.3%), *asthma-like symptoms at 18 months only* ( $n = 129$ , 15.7%), *asthma at 8/9 years with or without allergic rhinitis* ( $n = 61$ , 7.4%), *allergic rhinitis at 8/9 years without asthma* ( $n = 74$ , 9.0%), and *isolated atopic dermatitis in childhood* ( $n = 119$ , 14.5%). Indeed, in the first class only 8.5% and 10.5% of parents have reported symptoms of atopic dermatitis, asthma, or allergic rhinitis at 18 months and 8/9 years, respectively. The second class comprised children with wheezing (55.4%, of which 37.3% severe), LRI (82.2%), and treated for breathing difficulties (95.4%) in infancy but almost free from asthma later in childhood (only 2.4% of concerned). The third class grouped 8/9-year-old asthmatic children (98.3%), associated to allergic rhinitis in 30.5% of cases, with wheezing reported as soon as infancy for 35.6% (of which 71.4% severe). In the fourth class, nose symptoms are found in all children at age 8/9 years, associated with eye problems for 75.3%. Moreover, atopic dermatitis concerned 30.8% and 24.0% of infants and children, respectively, but asthma is almost absent (3.1% and 4.2%, respectively). Lastly, concerning the fifth class, an isolated atopic dermatitis has ever been diagnosed in 79.8% of 8/9-year-old children. Overall, quality of the LCA is satisfactory (see Table E1).

### Associations between profiles

Table II lists statistical associations assessed between allergic sensitization profiles and allergic morbidity profiles. No sensitization profile is associated with the *asthma-like symptoms at 18 months only* profile. Conversely, all sensitization profiles (2<sup>nd</sup>–5<sup>th</sup> versus 1<sup>st</sup>) are related to the *asthma at 8/9 years with or without allergic rhinitis* profile. Strong associations between the 3<sup>rd</sup>–5<sup>th</sup> sensitization profiles and the *allergic rhinitis at 8/9 years without asthma* profile were also found. Furthermore, the children from the *strongly sensitized to dust mite at 8/9 years* profile seem the most likely to belong to *asthma* and *allergic rhinitis* profiles at 8/9 years. Besides, all sensitization profiles except *sensitized to timothy grass at 8/9 years* are related to the *isolated atopic dermatitis in childhood* profile.

## Discussion

Using data-driven methods, five allergic sensitization profiles and five allergic morbidity profiles were established over the first eight years of life. Children not sensitized or with an isolated and weak allergen-specific sensitization were grouped in the same profile. In addition, a profile of children strongly sensitized to dust mite at the highest risk for asthma and allergic rhinitis at age 8/9 years was shown for the first time. Besides, early sensitization to egg white or cow's milk, even transient, could increase the risk of asthma later in childhood.

### Strengths and limitations

The present study draws its strength from the two unsupervised classifications performed in parallel that prevent any *a priori*, in terms of both allergic sensitization and morbidity. Furthermore, this study is innovative in using specific IgE levels towards a large panel of allergens, measured in infancy and in childhood, for allergic sensitization profile identification. Our results are supported by the quality of the data, exclusively collected during the two health examinations proposed in the prospective follow-up of the population-based PARIS birth cohort. Thus, all allergy data were validated by a pediatrician, which limits misclassification and reporting bias.

However, the substantial attrition rate at age 8/9 years ( $n = 2,483/3,840$ ) could be a limitation. This could be explained by the study area: Paris is the largest French urban area, where young couples often start their career before moving away as family size increases. An exit from the study area is indeed the first cause of follow-up discontinuation. Another limitation could be the participation rate to the health examination at 8/9 years ( $n = 1,080/2,483$ ), which includes a blood sample that could discourage children. Participating children were from families with a higher SES and were breastfed for longer than non-participants. Parents with a higher SES may be more prone to involve in longitudinal studies, and to take their child to health examinations (21). As in our population, breastfeeding duration is generally related to SES (22). In any case, SES and exclusive breastfeeding are not related to allergic sensitization in our study (*data not shown*). There is not any other difference between participants and non-participants, especially concerning parental history of allergy. Consequently, the aforementioned differences should not greatly affect our results.

### Allergic sensitization profiles in relation to allergic morbidity profiles

Firstly, it is important to emphasize that, using unsupervised clustering based on specific IgE levels, children not sensitized or with an isolated and weak allergen-specific sensitization were grouped in a same profile, named here *not or mildly sensitized*. This observation clearly contrasts with consensual allergic sensitization definition (at least one allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/L). Thus, an isolated and weak sensitization should not deserve special attention, which brings new insight on allergic disease risk assessment.

A second profile of children, *strongly sensitized to egg or milk but only at 18 months*, has been identified, possibly due to the high prevalence of these two allergen-specific sensitizations in infancy. In children belonging to this profile, the risk of *isolated atopic dermatitis in childhood* and *asthma at 8/9 years with or without allergic rhinitis* is significantly higher, and the risk of *allergic rhinitis at 8/9 years without asthma* also tends to be increased. Using data-driven method, Havstad *et al.* (2014) (9) previously reported in toddlers a similar profile, which was related to atopic dermatitis but not to asthma at 4 years. Similarly, Hose *et*

*al.* (2017) (17) identified early persistent food allergen sensitization trajectories in MAS and PASTURE, which were however not associated with allergic morbidity. Nonetheless, food sensitization in infancy was sometimes related to wheezing phenotypes by unsupervised approach in cohorts (23,24). Our findings are in accordance with a meta-analysis recently performed on 13 birth cohort studies that highlights an increased risk of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in 4-to-7-year-old early food sensitized children (25). Furthermore, we previously showed that sensitized infants, mainly to food in , are more often affected by allergic diseases when 6 years old (11).

Another profile of children, *sensitized to birch and foods at 8/9 years*, is characterized by an early, progressive, and multiple allergic sensitization towards a wide range of allergens, and particularly strong to birch pollen at 8/9 years of age. Furthermore, it strongly increases the risk of all allergic diseases, and among all sensitization profiles, this one leads to the strongest association with atopic dermatitis. This small size profile of multi-sensitized children has already been described in several unsupervised studies (9–11,13–15,17,18), and shown as the most at risk of asthma (9,13–15,17,18), allergic rhinitis (15,17), and atopic dermatitis (9,10,15,17). Simpson *et al.* (2010) (13) also showed a risk increase in hospital admission for wheezing or asthma in children belonging to this sensitization profile. Just *et al.* (2014) (26) identified two multi-sensitization profiles among asthmatic schoolchildren but allergic morbidity and asthma severity were interestingly higher only when total IgE were increased too. Our results reinforce the IgE level relevancy. Moreover, the progressive character of allergic sensitization in our profile and the fact that atopic dermatitis can precede sensitization support the *dual-allergen-exposure hypothesis* proposed by Lack (2008) (27).

Children *sensitized to timothy grass at 8/9 years* were grouped in a fourth profile, which is associated with asthma and allergic rhinitis at age 8/9 years, but not with isolated atopic dermatitis in childhood. It can be noted that, in a previous data-driven study, the earlier the timothy grass specific sensitization, the higher the risk of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and multi-morbidity was (12). Unfortunately, this aspect cannot be assessed in our two-point follow-up study. Our profile of children sensitized to timothy grass but not to birch pollen differs from previous data-driven studies, among which a pattern joining together specific sensitizations to pollens was sometimes reported (16,18). Nevertheless, the identification of a profile of birch and food sensitizations (hazelnut mainly) could be explained by biological resemblance between allergens (PR-10), known to be responsible for many cross-reactions (28).

Finally, a last profile gathered children *strongly sensitized to dust mite at 8/9 years*. The urban feature of our population could explain its identification. The urban character of the families involved in PARIS, therefore owning rarely pets, could also explain the absence of a profile of sensitization to animal allergens previously described in COPSAC<sub>2000</sub> and BAMSE cohorts (16). In our study, asthma and allergic rhinitis at 8/9 years risks were the highest in children strongly sensitized to dust mite. This result contrasts with previous unsupervised classifications. Indeed, although a profile of isolated dust mite sensitization was reported on several times, this was moderately (13,15,18) or not (16) linked to asthma. Unlike all these studies, our classification analysis is based on specific IgE levels and not simply on dichotomized sensitization variables (commonly, allergen-specific IgE < or  $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/L). Thanks to this methodological specificity, children highly sensitized to dust mite could be distinguished from the others. To the best of our knowledge, the present study is the first to describe such sensitization profile, which appears to be the most at risk of respiratory allergic diseases in 8/9-year-old children. Hose *et al.* (2017) (17), the only ones who also performed a data-driven classification based on specific IgE levels, identified a dust mite sensitization profile, strongly associated to current wheeze and lifetime asthma in 6-year-old children.

However, contrary to our study, this profile gathered weak and strong dust mite specific sensitizations, a discrepancy that might be explained by different IgE level categorization. Our results are consistent with a study of Custovic *et al.* (2015) (12), which reported the highest risk of asthma and allergic multi-morbidity in the profile adding the most of dust mite specific sensitizations among four trajectories identified by LCA based on 7 microarray dust mite specific IgE measurements. In addition, Mohammad *et al.* (2016) (29) recently showed in 3-to-8-year-old children the higher the sum of mite/cat/dog specific IgE levels, the higher the risk of current wheezing and asthma was.

Overall, no sensitization profile was associated with the *asthma-like symptoms at 18 months* profile. Such morbidity profile – not related to sensitization – was previously reported in another unsupervised studies focused on wheezing in childhood (23,24). As here, 90% of non-atopic wheeze relieved after age 5 years in MAS birth cohort (30). Symptoms seem to be caused by early life virus LRI, and thus appear to be independent of allergy.

In conclusion, thanks to an unsupervised approach, our results show that natural history of allergic sensitization follows five pathways over the first eight years of life, influenced by specific IgE levels both in infancy and childhood. These profiles are specifically associated with distinct allergic morbidity profiles. Specific IgE levels, particularly towards dust mite, appear as one of the major determinants of natural history of allergic sensitization and allergic disease development. Conversely, single and weak sensitization seems benign. If further research confirms these innovative findings, allergen-specific IgE should be measured as soon as infancy with regard to multi-sensitization and IgE levels (more than an IgE threshold that solely proves to be clinically irrelevant). Thus, child's sensitization profile could be better identified, as part of an approach of allergic disease prevention enhancement.

## Acknowledgements

We are grateful to all parents and children of the PARIS birth cohort who participated in this study, and to the administrative staff, Dominique Viguier, Marianne Bijou, and Bruno Métivier, for their involvement in the PARIS birth cohort follow-up. We thank the physicians, Dr Michèle Boulé, Dr Bernard Boutin, Dr Mathieu Pellan, Dr Rym Belmir, Dr Michaela Semeraro, Dr Isabelle Haegy, Dr Wajed Aljundi, Dr Candice Meyzer, Dr Eric Daireaux, Dr Anne-Marie Le Marec, and Dr Sofia Kalaboka, the nurses, Eve Thioux, Patricia Laskowsky, Dorothée Nguyen Van Suong, and Charlotte Pellerin, and the hospital administrative staff members for their fruitful collaboration in medical check-up.

## References

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet* 2006;**368**:733–743.
2. Kim J-L, Brisman J, Åberg MA, Forslund HB, Winkvist A, Torén K. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis, and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period. *Respir Med* 2014;**108**:701–708.



3. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to Common Allergens and Its Association With Allergic Disorders at Age 4 Years: A Whole Population Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2001;**108**:e33–e33.
4. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KCL et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014;**2**:131–140.
5. Baatenburg de Jong A, Dikkeschei LD, Brand PLP. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: A comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children: Sensitization patterns to food and inhalant allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;**22**:166–171.
6. Wickman M, Asarnej A, Tillander H, Andersson N, Bergström A, Kull I et al. Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:580–582.
7. Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, Grüber C, Niggemann B, Hamelmann E et al. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2009;**39**:1551–1557.
8. Bousquet J, Anto JM, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the MeDALL success story. *Allergy* 2016;**71**:1513–1525.
9. Havstad S, Johnson CC, Kim H, Levin AM, Zoratti EM, Joseph CLM et al. Atopic phenotypes identified with latent class analyses at age 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**134**:722–727.e2.
10. Amat F, Saint-Pierre P, Bourrat E, Nemni A, Couderc R, Boutmy-Deslandes E et al. Early-Onset Atopic Dermatitis in Children: Which Are the Phenotypes at Risk of Asthma? Results from the ORCA Cohort. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0131369.
11. Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:831–837.
12. Custovic A, Sonntag H-J, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prosperi MCF. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:1645–1652.e8.
13. Simpson A, Tan VYF, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE et al. Beyond Atopy: Multiple Patterns of Sensitization in Relation to Asthma in a Birth Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:1200–1206.
14. Lazic N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy* 2013;**68**:764–770.
15. Garden FL, Simpson JM, Marks GB, CAPS Investigators. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:633–641.
16. Schoos A-MM, Chawes BL, Melén E, Bergström A, Kull I, Wickman M et al. Sensitization trajectories in childhood revealed by using a cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* Published Online First: March 2017. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.041
17. Hose AJ, Depner M, Illi S, Lau S, Keil T, Wahn U et al. Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in 2 birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:1935–1945.e12.
18. Simpson A, Lazic N, Belgrave DCM, Johnson P, Bishop C, Mills C et al. Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:1224–1231.

19. Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, Just J, Momas I. The Paris prospective birth cohort study: Which design and who participates? *Eur J Epidemiol* 2007;**22**:203–210.
20. Hohmann C, Pinart M, Tischer C, Gehring U, Heinrich J, Kull I et al. The Development of the MeDALL Core Questionnaires for a Harmonized Follow-Up Assessment of Eleven European Birth Cohorts on Asthma and Allergies. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;**163**:215–224.
21. Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J et al. Cohort Profile: the INMA - Infancia y Medio Ambiente - (Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol* 2012;**41**:930–940.
22. Logan C, Zittel T, Striebel S, Reister F, Brenner H, Rothenbacher D et al. Changing Societal and Lifestyle Factors and Breastfeeding Patterns Over Time. *Pediatrics* 2016;**137**:e20154473–e20154473.
23. Lodge CJ, Zaloumis S, Lowe AJ, Gurrin LC, Matheson MC, Axelrad C et al. Early-Life Risk Factors for Childhood Wheeze Phenotypes in a High-Risk Birth Cohort. *J Pediatr* 2014;**164**:289–294.e2.
24. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:1505–1512.e14.
25. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy* 2016;**71**:77–89.
26. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I et al. Childhood Allergic Asthma Is Not a Single Phenotype. *J Pediatr* 2014;**164**:815–820.
27. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:1331–1336.
28. Hirschwehr R, Valenta R, Ebner C, Ferreira F, Sperr WR, Valent P et al. Identification of common allergenic structures in hazel pollen and hazelnuts: a possible explanation for sensitivity to hazelnuts in patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;**90**:927–936.
29. Mohammad HR, Belgrave D, Kopec Harding K, Murray CS, Simpson A, Custovic A. Age, sex and the association between skin test responses and IgE titres with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:313–319.
30. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;**368**:763–770.

# ONLINE REPOSITORY

## Methods

### Allergic sensitization

IgE were firstly analysed in sera with ImmunoCAP Trophatop<sup>®</sup> fx26, fx27, and fx28 and Phadiatop<sup>®</sup> (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden). In case of positive result of Trophatop<sup>®</sup>, allergen-specific IgE towards all respective food items were measured: egg white, cow's milk, peanut, and mustard for fx26, fish, wheat, soya, and hazelnut for fx27, and sesame, shrimp, beef, and kiwi for fx28. Similarly, a positive result using Phadiatop<sup>®</sup> led to specific IgE measurement towards: 4 aeroallergens (dust mite, cat, cocksfoot, and *alternaria*) and 7 aeroallergens (dust mite, cat, dog, timothy grass, birch, *alternaria*, and cockroach) at ages 18 months and 8/9 years, respectively. Otherwise, in case of negative result of Trophatop<sup>®</sup> or Phadiatop<sup>®</sup> (all included allergen-specific IgE <0.35 kU<sub>A</sub>/L) or in case of allergen-specific IgE concentration below the detection limit (0.35 kU<sub>A</sub>/L for tests used at 18 months and 0.10 kU<sub>A</sub>/L for those used at 8/9 years), half of the threshold was set.

### Allergic morbidity

Atopic dermatitis was assessed by report of a doctor-diagnosis or an itchy rash, intermittently coming and going, affecting the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears, or face. Appropriate topical steroid treatments were considered and the disease was regarded as severe when child was kept awake at night due to itchy rash.

Asthma was assessed by report of either a doctor-diagnosis, or respiratory symptoms such as wheezing and/or tightness of chest and/or asthma attack, or medication intake such as bronchodilators, inhaled/oral steroids, or specific oral treatment improving child's breathing. Four signs of asthma severity were taken into account: wheezing severe enough to limit child's speech to only one or two words at a time, wheezing interfering with child's daily activities, wheezing or whistling in the chest accompanied by an attack of breathlessness, and child's sleep disturbed due to wheezing.

Allergic rhinitis was assessed by report of a doctor-diagnosis or sneezing or runny/blocked nose or rhino-conjunctivitis when child did not have a cold or the flu. Appropriate nasal treatments were also considered. Allergic rhinitis severity was defined by child's daily activity disturbance.

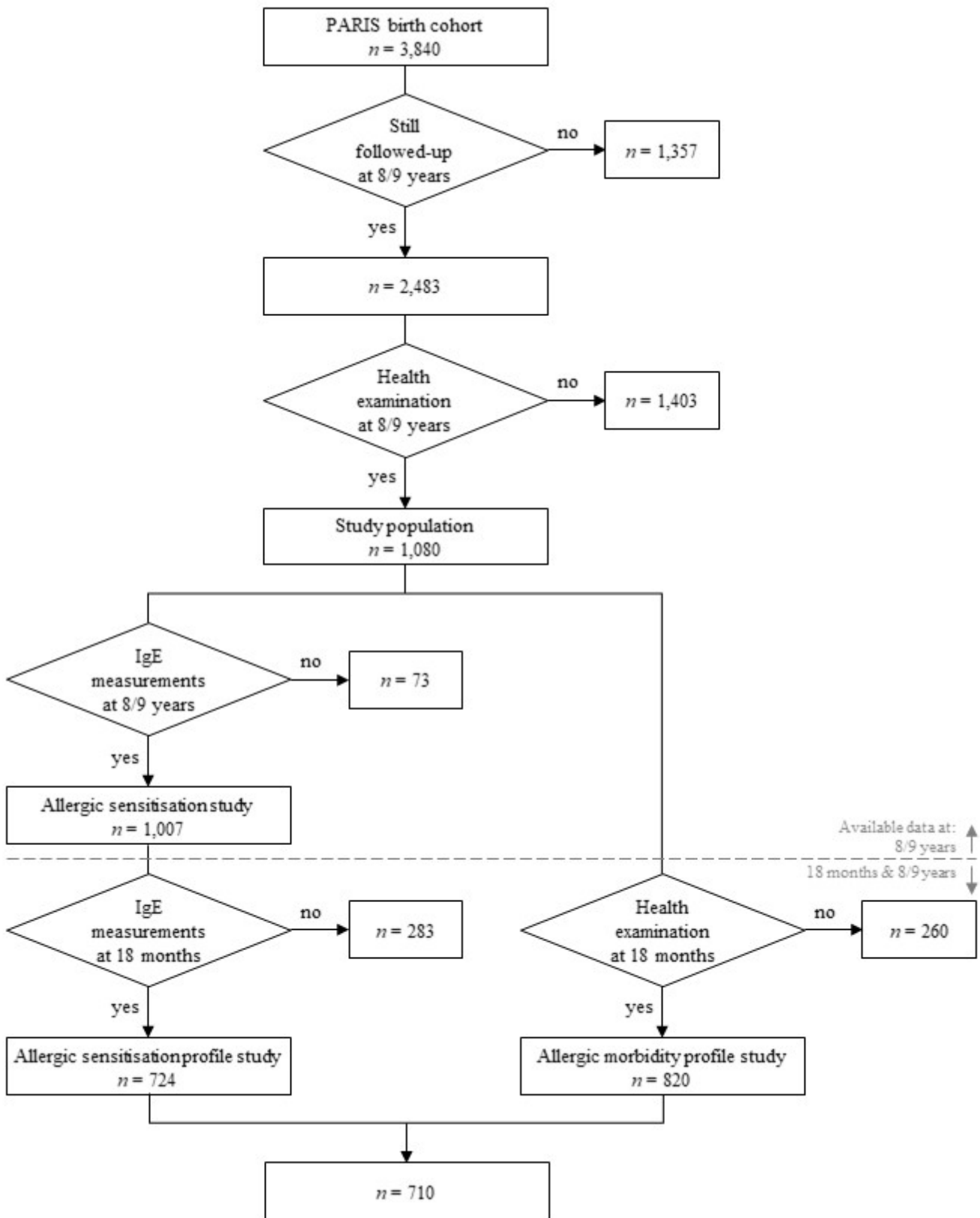
Furthermore, atopic dermatitis and asthma were considered early whether the diseases have been diagnosed before median age of diagnosis, i.e. 2 and 3 years in the study population, respectively.

Prevalent atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis were assessed following MeDALL consensual definitions, respectively: i) skin symptoms in the past 12 months; ii) two criteria among the triad of respiratory symptoms (wheezing and/or tightness of chest and/or asthma attack), doctor diagnosis, and medication intake; iii) nose symptoms (when child did not have a cold or the flu) with concomitant positive Phadiatop<sup>®</sup>.

### **Statistical analyses: individual, lifestyle, and environmental characteristics**

Gestational age, season of birth, and number of siblings were recorded at recruitment. Breastfeeding duration and habits (exclusive or not) were prospectively documented. Trained nurses measured and weighed children at birth and at 8/9 years, and body mass index (BMI) at 8/9 years was calculated. Parental history of eczema, asthma, and allergic rhinitis was recorded at recruitment and when child was 8/9-year-old. Family socio-economic status (SES) was assessed according to the highest occupation of the two parents, and categorised as either low, intermediate, or high. As smoking exposure was documented at each point of child's follow-up, three patterns could be considered in this study: prenatal (active maternal), postnatal (anybody at home, one month after birth), and current (anybody at home, at 8/9 years). Furred pet (cat and/or dog) ownership was also prospectively documented.

Known and suspected risk factors according to the literature as well as variables associated with profiles of allergic morbidity in univariate analyses with a  $p$ -value  $\leq 0.20$  were introduced in the multivariate model

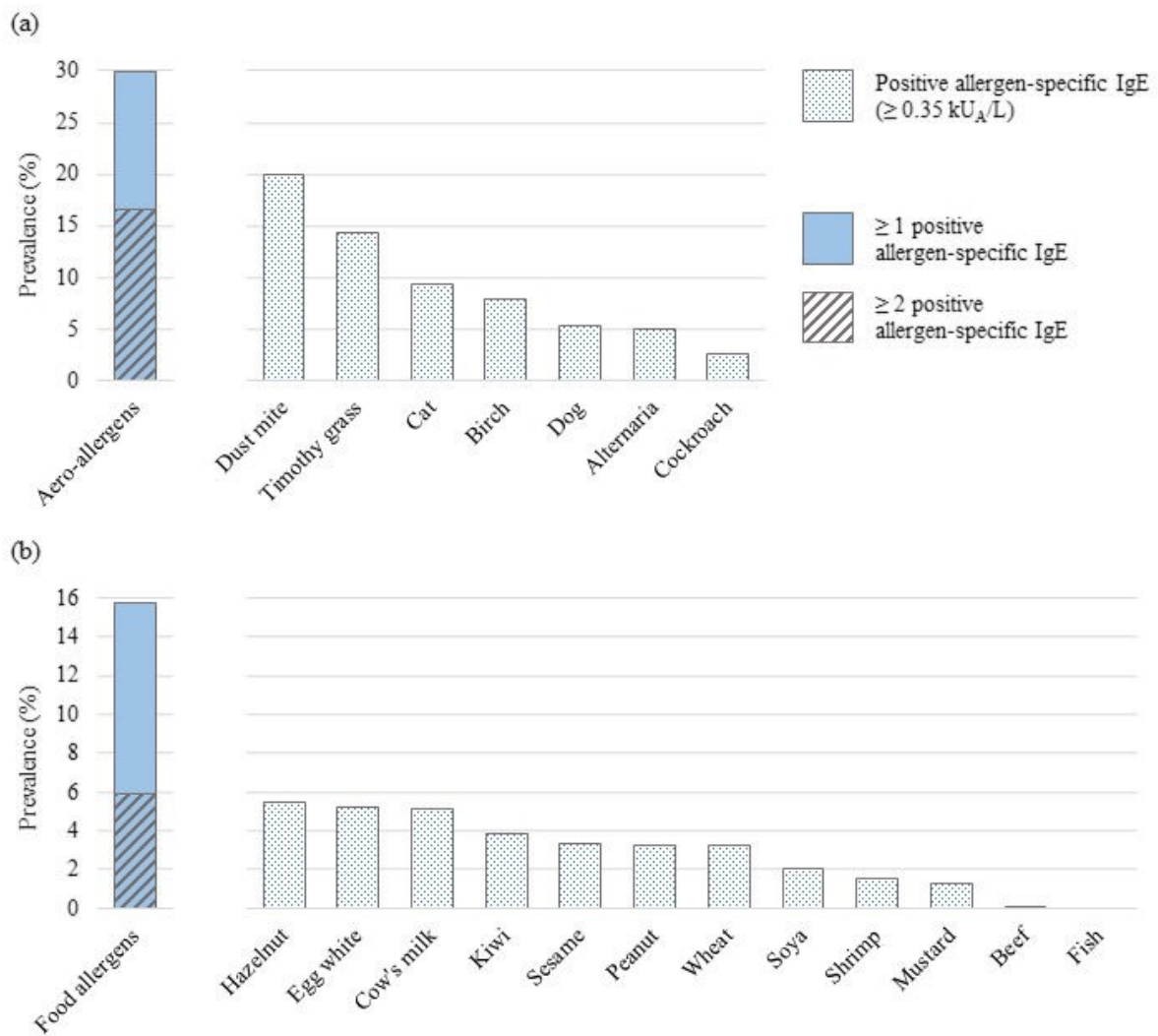


**Figure 1.** Flow chart of PARIS birth cohort children participation.

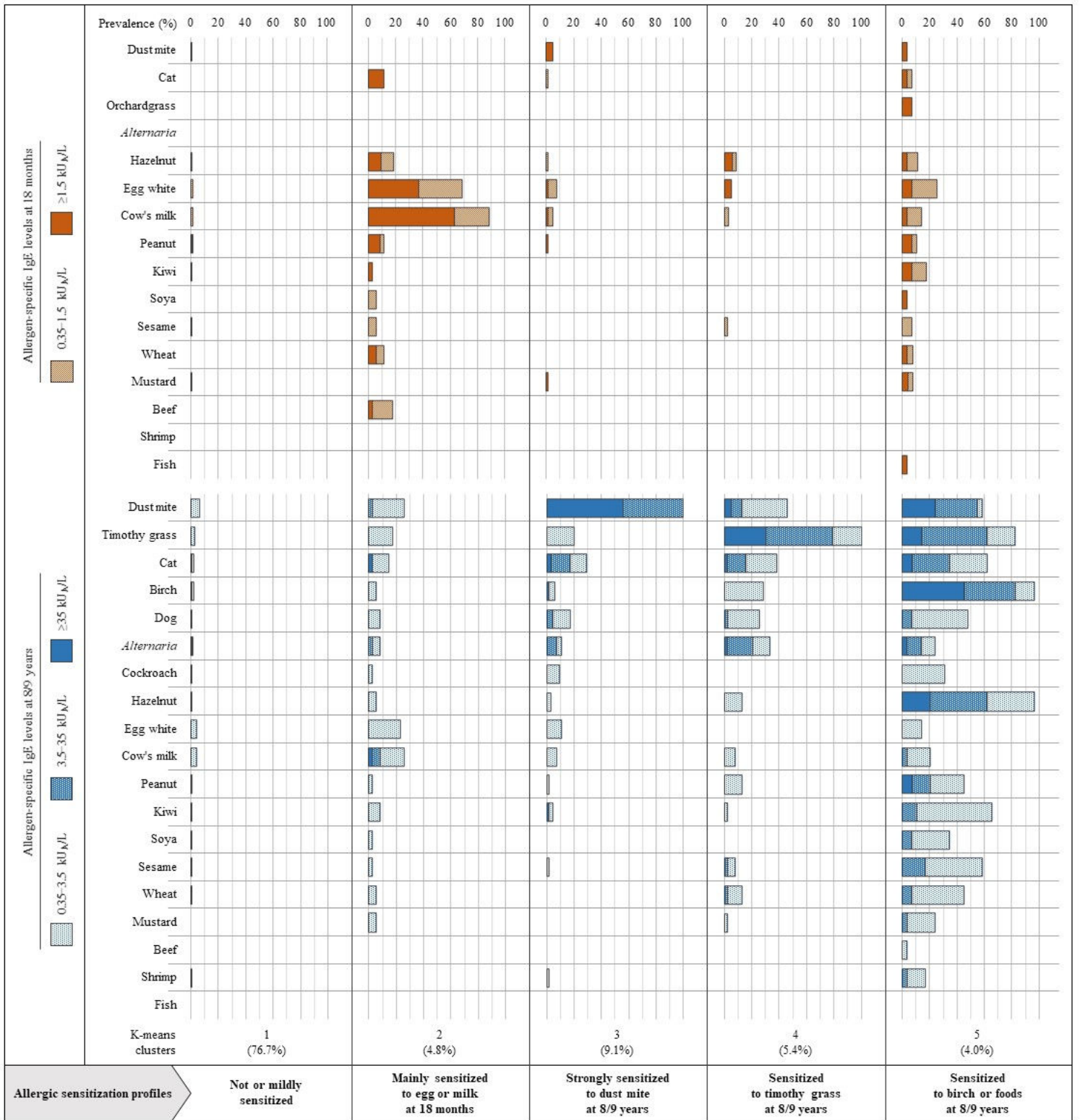
**Table I.** Characteristics of PARIS birth cohort children still followed-up at 8/9 years of age participating or not in the allergic study ( $N = 2,483$ ).

	<i>n</i> (%) allergic study		<i>p</i> -value
	Participating children <i>N</i> = 1,080 <sup>¶</sup>	Not participating children <i>N</i> = 1,403 <sup>¶</sup>	
Gender			0.59
boy	563 (52.1)	716 (51.0)	
girl	517 (47.9)	687 (49.0)	
Older siblings			0.93
no	591 (55.8)	762 (55.6)	
yes	468 (44.2)	608 (44.4)	
Socio-economic status			<b>0.029</b>
low	66 (6.1)	119 (8.5)	
intermediate	284 (26.4)	396 (28.3)	
high	725 (67.4)	883 (63.2)	
Maternal history of allergy			0.48
no	729 (67.6)	929 (66.2)	
yes	350 (32.4)	474 (33.8)	
Paternal history of allergy			0.46
no	726 (67.5)	965 (68.9)	
yes	349 (32.5)	435 (31.1)	
Exclusive breastfeeding			<b>0.001</b>
< 3 months	715 (66.9)	997 (73.4)	
≥ 3 months	353 (33.1)	361 (26.6)	
Prenatal smoking			0.48
no	977 (90.5)	1257 (89.6)	
yes	103 (9.5)	146 (10.4)	
Postnatal smoking			0.22
no	800 (74.4)	1064 (76.5)	
yes	276 (25.7)	327 (23.5)	

<sup>¶</sup>Number of children may vary because of missing information. Socio-economic status: the highest parental occupation among the two parents, recorded at birth. History of allergy: mother's or father's history of eczema, asthma, or allergic rhinitis, recorded at birth. Prenatal smoking: prenatal exposure to active maternal smoking, recorded at birth. Postnatal smoking: postnatal exposure to passive smoking at home, recorded one month after birth.



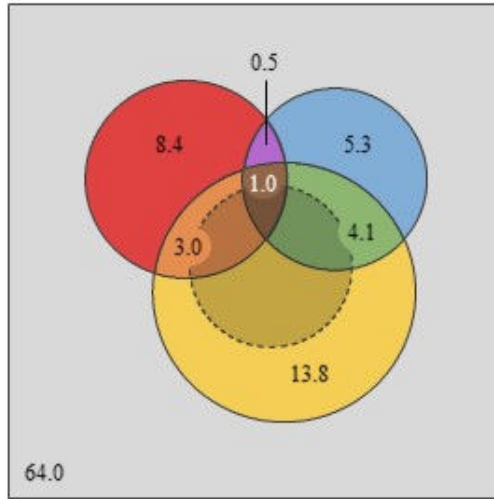
**Figure 2.** Sensitization to (a) inhalant and (b) food allergens at 8/9 years of age in PARIS birth cohort children participating in the allergic sensitization study ( $N = 1,007$ ).



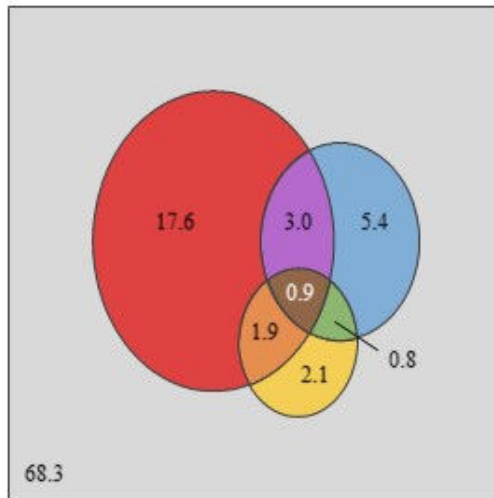
**Figure 3.** Unsupervised identification of allergic sensitization profiles in childhood based upon allergen-specific IgE levels at both ages 18 months and 8/9 years, in PARIS children participating in the allergic sensitization profile study ( $N = 724$ ).



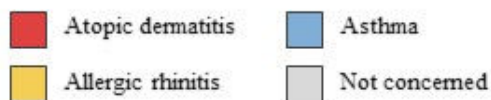
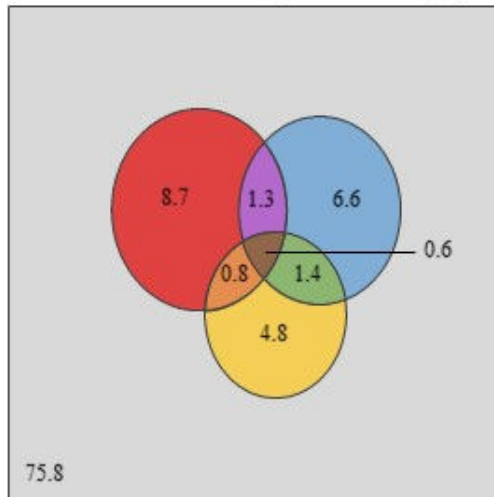
Symptoms in the past 12 months (%)



Lifetime doctor-diagnoses (%)

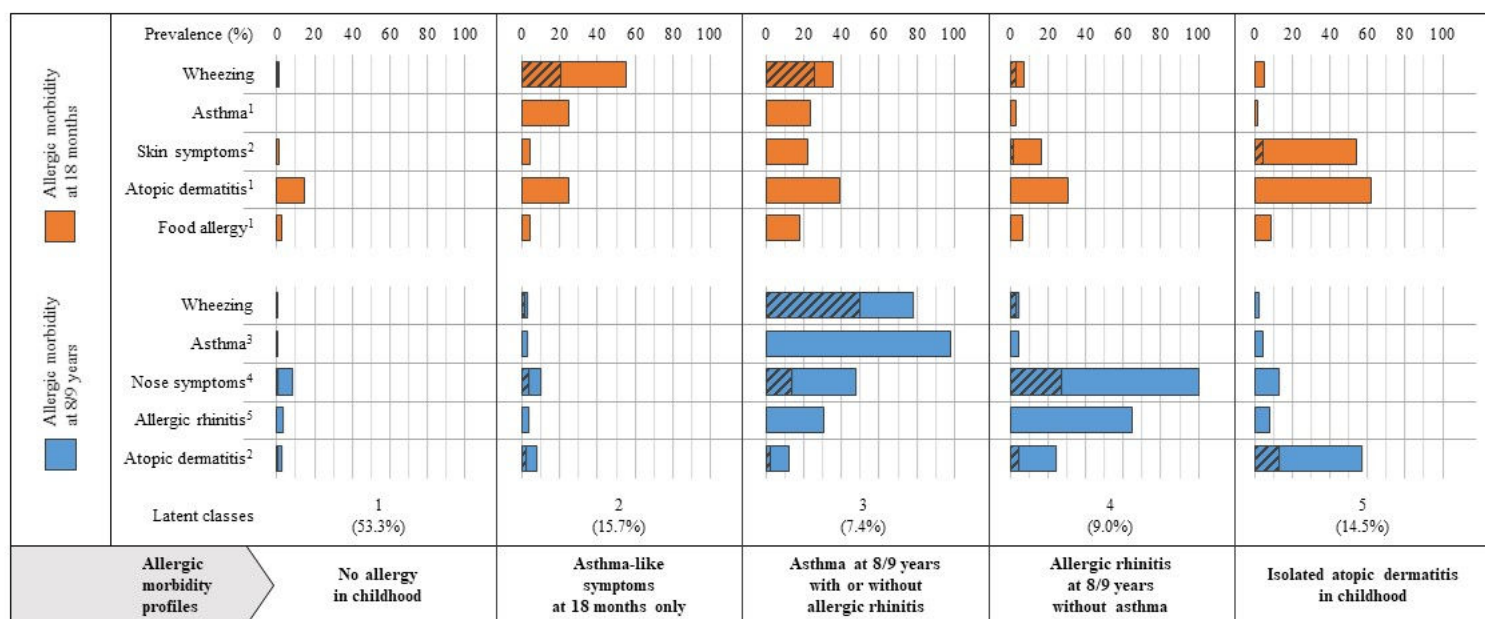


Medication intake in the past 12 months (%)



By dotted lines: allergic rhino-conjunctivitis symptoms in the past 12 months, isolated (4.2%) or concomitant with atopic dermatitis (1.7%), asthma (1.9%), or both (0.6%).

**Figure 4.** Allergic morbidity at 8/9 years of age in terms of current symptoms, lifetime doctor-diagnoses, and current medication intake, in PARIS birth cohort children participating in the allergic study ( $N = 1,080$ ).



Crosshatched: severe symptoms. <sup>1</sup>Early doctor-diagnosis. <sup>2</sup>Itchy rash, intermittently coming and going, affecting the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears, or face. <sup>3</sup>Epidemiologic definition: two criteria among the triad of respiratory symptoms (wheezing and/or tightness of chest and/or asthma attack), doctor diagnosis, and medication intake. <sup>4</sup>Sneezing or runny/blocked nose when child did not have a cold or the flu. <sup>5</sup>Epidemiologic definition: nose symptoms with concomitant positive Phadiatop®.

**Figure 5.** Unsupervised identification of allergic morbidity profiles in childhood based upon symptoms, symptom severity, doctor-diagnoses, and medication intake at both ages 18 months and 8/9 years, in PARIS children participating in the allergic morbidity profile study ( $N = 820$ ).

**Table E1.** Latent class analysis (LCA) quality with regard to mean and standard deviation of morbidity class membership probabilities.

Latent class	All	1	2	3	4	5
Mean	0.92	0.94	0.80	0.97	0.92	0.93
SD	0.13	0.09	0.18	0.09	0.15	0.12

**Table II.** Associations between allergic sensitization profiles and allergic morbidity profiles, assessed by weighted multinomial logistic regression in PARIS children for whom both profiles were identified ( $N = 710$ ).

	Asthma-like symptoms at 18 months only	Asthma at 8/9 years with or without allergic rhinitis	Allergic rhinitis at 8/9 years without asthma	Isolated atopic dermatitis in childhood
	aOR* (95%CI)	aOR* (95%CI)	aOR* (95%CI)	aOR* (95%CI)
	<i>p</i> -value	<i>p</i> -value	<i>p</i> -value	<i>p</i> -value
<b>Allergic sensitization profiles</b>				
Not and mildly	1	1	1	1
Strongly and mainly at 18 months	1.41 (0.59–3.41)	<b>4.59 (1.30–16.18)</b>	2.94 (0.89–9.71)	<b>2.42 (1.01–5.82)</b>
Strongly to dust mite at 8/9 years	1.63 (0.67–3.95)	<b>11.22 (4.72–26.69)</b>	<b>18.93 (8.97–39.97)</b>	<b>2.43 (1.11–5.28)</b>
To timothy grass at 8/9 years	1.19 (0.40–3.52)	<b>6.27 (2.09–18.84)</b>	<b>13.01 (5.23–32.39)</b>	1.61 (0.59–4.38)
To birch or foods at 8/9 years	– <sup>†</sup>	<b>5.46 (1.42–20.94)</b>	<b>13.39 (4.53–39.54)</b>	<b>4.90 (1.97–12.20)</b>

\*OR were adjusted for maternal history of allergy, paternal history of allergy, socio-economic status, gestational age, season of birth, gender, birth weight, body mass index at 8/9 years, exclusive breastfeeding, smoking patterns (prenatal, postnatal, and/or current), and furred pet ownership. <sup>†</sup>OR cannot be assessed because of a lack of subjects.

## IV. Concordance entre deux techniques d'exploration de la sensibilisation allergénique chez l'enfant à 8/9 ans

La comparaison des deux techniques d'exploration de la sensibilisation allergénique a concerné les 953 enfants avec des TCA valides et des dosages des IgE spécifiques (Figure 5). Deux des 13 allergènes standardisés testés ont été ignorés pour cause d'absence de dosage des IgE spécifiques correspondantes (armoïse et *D. farinae*). De plus, bien qu'explorée avec les 2 techniques, la sensibilisation spécifique au poisson n'a pas été étudiée ici car aucun enfant ne présente de dosage d'IgE spécifique  $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/L. Pour les dosages des IgE spécifiques, plusieurs seuils de positivité ont été testés :  $\geq 0,35$ ,  $\geq 0,70$  et  $\geq 3,5$  kU<sub>A</sub>/L.

Au regard du Kappa, la concordance entre les deux techniques est modérée à forte, pour les 3 seuils testés, dans le cadre de l'exploration de la sensibilisation aux pneumallergènes, blatte germanique mise à part (Tableau V). La concordance est au contraire nettement moins bonne pour cet allergène et pour les 3 trophallergènes, pour lesquels la prévalence de sensibilisation est faible.

Des concordances tout à fait similaires pour les allergènes d'acariens, de chat et de phléole ont été observées par Bousquet *et al.* (2010) (55) chez plus de 11 000 adultes inclus dans l'étude ECRHS, avec un seuil de positivité des IgE spécifiques fixé à  $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/L. Il est à noter que dans notre étude, la comparaison des résultats de la phléole est imparfaite. En effet, la sensibilisation à la phléole n'ayant pas été explorée unitairement par TCA, les résultats des dosages des IgE spécifiques ont été comparés à ceux des TCA du mélange de 5 graminées (dont la phléole). Par ailleurs, avec un seuil de positivité des IgE spécifiques fixé à  $\geq 0,70$  kU<sub>A</sub>/L, Alcantara-Neves *et al.* (2017) (54) ont également rapporté chez près de 500 enfants brésiliens une concordance nettement plus faible avec la blatte germanique en comparaison aux acariens. Enfin, Schoos *et al.* (2015) (56) ont comparé les résultats des dosages d'IgE spécifiques (seuil de positivité  $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/L) et des TCA d'un panel d'allergènes équivalent au notre, réalisés à ½, 1½, 4 et 6 ans chez environ 300 jeunes enfants de la cohorte de nouveau-nés à risque d'allergie COPSAC<sub>2000</sub>. Les auteurs ont ainsi mis en lumière une augmentation et une diminution avec l'âge de la concordance des résultats des pneumallergènes et des trophallergènes, respectivement. Dans leur ensemble, les concordances rapportées à 6 ans sont proches de celles observées dans la cohorte PARIS à 8/9 ans.

**Tableau V.** Concordance entre les dosages des IgE spécifiques et les résultats des tests cutanés allergologiques, réalisés chez l'enfant à 8/9 ans.

Sensibilisation allergénique spécifique	IgE $\geq 0,35$ kU <sub>A</sub> /L			IgE $\geq 0,70$ kU <sub>A</sub> /L			IgE $\geq 3,5$ kU <sub>A</sub> /L		
	Prévalence (%)	Concordance (%)	Kappa	Prévalence (%)	Concordance (%)	Kappa	Prévalence (%)	Concordance (%)	Kappa
Acariens	18,9	88,6	0,57	16,4	90,4	0,60	11,7	91,9	0,60
Phléole	13,3	90,4	0,49	11,3	92,1	0,53	6,5	94,2	0,53
Chat	8,5	94,3	0,57	6,8	95,0	0,57	3,5	96,1	0,55
Bouleau	6,8	95,3	0,60	5,6	96,0	0,62	3,2	96,6	0,59
Chien	4,5	95,6	0,34	2,6	97,5	0,47	0,9	98,6	0,41
<i>Alternaria</i>	4,8	97,1	0,67	4,4	97,4	0,69	3,2	97,2	0,59
Blatte germ.	2,1	97,1	0,12	1,1	98,4	0,19	-	-	-
Œuf	4,8	94,6	0,06	1,5	98,0	0,08	-	-	-
Arachide	2,6	96,9	0,24	2,0	97,3	0,22	0,7	98,7	0,37
Blé	2,8	96,6	0,05	2,0	97,4	0,07	0,3	99,3	<0
$\geq 1$ allergène	31,4	83,0	0,58	26,4	86,3	0,63	19,5	88,0	0,64

# **DISCUSSION GÉNÉRALE**

---



# DISCUSSION GÉNÉRALE

L'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique est complexe, et partiellement comprise, comme l'a laissé transparaître la revue de la littérature. Des lacunes et des incertitudes persistent concernant la caractérisation et l'étiologie de la sensibilisation aux allergènes, une connaissance pourtant primordiale dans la prévention des maladies allergiques qui en découlent.

Les travaux de cette thèse ont porté sur l'identification de profils allergiques chez le nourrisson – une période de vie peu documentée bien que propice à la sensibilisation allergénique – et l'étude de leur caractère prédictif des morbidités et multi-morbidités allergiques subséquentes chez l'enfant. Des profils de sensibilisation allergénique et des profils de morbidité allergique dans l'enfance au cours des huit premières années de vie ont ensuite été établis et comparés. Enfin, les facteurs associés à la sensibilisation et à la multi-sensibilisation dans la petite enfance – particulièrement à risque dans le développement des allergies – ont été identifiés.

## Forces et limites

Cette thèse tire sa force de la qualité des données, recueillies prospectivement au travers du suivi des enfants de la cohorte de naissances en population générale PARIS, cohorte spécifiquement destinée à étudier l'histoire naturelle des maladies respiratoires et allergiques de la naissance à l'adolescence. De plus, la disponibilité de données objectives de sensibilisation, concernant un large panel d'allergènes, chez un grand nombre d'enfants et dès l'âge de 18 mois ainsi que le traitement de ces données par des approches non supervisées en constituent les originalités majeures.

Néanmoins, quelques limites nécessitent d'être discutées. Seront successivement abordées au travers de cette section les limites liées à la population étudiée telles que la surreprésentation des PCS élevées et des caractéristiques qui leur sont associées, l'attrition des participants au cours du suivi et leur mobilisation lors des bilans clinico-biologiques. Seront ensuite développées les spécificités en lien avec les données et les méthodes statistiques appliquées, à savoir les choix méthodologiques qui ont été faits lors des modélisations, la gestion des données manquantes et enfin la caractérisation et la validation des profils identifiés.



### Population étudiée

La cohorte PARIS est, avec l'Étude de cohorte généraliste, menée en France sur les Déterminants pré et post natals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'ENfant (EDEN), l'étude Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance (PÉLAGIE) et l'Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE), une des rares cohortes de naissances françaises en population générale, et la seule francilienne.

Les familles de PCS élevées tendent à être surreprésentées parmi celles ayant accepté de participer à l'étude et *a fortiori* aux bilans de santé réalisés dans le cadre du suivi de la cohorte. Comme cela est traditionnellement décrit dans les autres cohortes de naissances en population générale (485,486), ces familles s'avèrent plus enclines à s'enrôler et à se mobiliser, car possiblement plus réceptives aux démarches scientifiques et aux problématiques de santé environnementale. De plus, les familles franciliennes de PCS élevées vivent plus près du centre de Paris, c'est-à-dire là où ont eu lieu les bilans de santé. Quoiqu'il en soit, ces bilans de santé étant gratuits, toute raison financière de non-participation peut être écartée.

En comparaison aux non participants, les enfants venus aux bilans de santé ont été allaités plus longtemps. Les mères des milieux favorisés tendent à allaiter plus longtemps leur enfant, dans la cohorte PARIS comme ailleurs (487). On peut supposer que les mères de PCS élevées ont davantage conscience des bienfaits de l'allaitement et des méfaits du tabagisme gestationnel pour leur enfant.

Toutefois, il est important de rappeler que ni les PCS, ni l'allaitement, ni le tabagisme gestationnel n'ont été reliés à la sensibilisation allergénique dans la cohorte PARIS. De plus, les enfants pour lesquels les dosages d'IgE à 18 mois et à 8/9 ans étaient disponibles ne différaient pas des autres enfants de la cohorte au regard de plusieurs facteurs potentiels de sensibilisation allergénique tels que le sexe, la parité, la saison de naissance, l'accouchement (voie basse ou césarienne), le poids de naissance, les antécédents familiaux de maladie allergique, le tabagisme passif, l'âge d'introduction des aliments, le mode de garde (à la maison ou collectif) et la possession d'animaux domestiques. Par conséquent, ces spécificités ne devraient pas affecter la validité des résultats présentés dans cette thèse.

L'attrition constitue une limite inhérente à toute étude longitudinale. Avec un taux de participation qui diminue sensiblement d'année en d'année et une mobilisation relative des familles à l'occasion des bilans de santé, la cohorte PARIS n'y échappe pas, malgré des relances postales, électroniques et téléphoniques répétées. Les statistiques des autres cohortes de naissances européennes, fournies par le réseau GA<sup>2</sup>LEN (488) et le projet *Environmental Health Risk in European Birth Cohorts* (ENRIECO) (489), indiquent des attritions très variables entre les études, avec un gradient négatif nord-sud : 94% à 10 ans dans la cohorte IoW (Royaume-Uni), 94% à 5 ans dans la cohorte MAAS (Royaume-Uni), 88% à 6 ans dans la cohorte PIAMA (Pays-Bas), 84% à 9 ans dans la cohorte BAMSE (Suède), 76% à 5 ans dans la cohorte MAS (Allemagne), 70% à 5 ans dans la cohorte INMA (Espagne), 66% à 3 ans dans la cohorte EDEN (France), 64% à 4 ans dans la cohorte GINI (Allemagne), 50% à 2 ans dans

la cohorte PÉLAGIE (France) et 43% à 4 ans dans la cohorte AMICS-Barcelona (Espagne). Avec 86,1% et 64,7% des 3 840 nouveau-nés inclus à la naissance toujours suivis à 18 mois et à 8/9 ans, respectivement, l'attrition de la cohorte PARIS est en accord avec les tendances européennes. Les abandons sont imputables en premier lieu (53,1%) à des déménagements hors d'Île-de-France, zone d'étude de la cohorte PARIS, à hauteur de 79,2% vers la province et 20,8% vers l'outre-mer et l'étranger. Les données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) indiquent un solde migratoire négatif pour la région Île-de-France, mais très variable selon la période de vie (490). La région parisienne est en effet attractive auprès des moins de 30 ans, venus y terminer leurs études ou y trouver un premier emploi, tandis que les trentenaires ayant fondé une famille – profil-type des parents de la cohorte PARIS – ont tendance à en partir (490). Toujours en accord avec les observations de l'Insee (491), les grandes villes et les départements côtiers sont les destinations les plus prisées des familles de la cohorte PARIS quittant l'Île-de-France pour la province.

Par ailleurs, 60,9% et 43,5% des enfants encore suivis à 18 mois et à 8/9 ans ont participé aux bilans de santé proposés à ces âges, respectivement. La mobilisation est donc meilleure à 18 mois. Ceci pourrait s'expliquer, au-delà d'un étiolement de la motivation des familles au fil du temps, par une disponibilité réduite des enfants pour le bilan à 8/9 ans suite à la réforme des rythmes scolaires appliquée à la rentrée 2013. En effet, les enfants étaient dès lors pris entre les cours et les activités du mercredi, seul jour de la semaine dédié au bilan de la cohorte PARIS. De plus, une prise de sang peut être un élément dissuasif pour des enfants de cet âge. Les difficultés liées aux transports, aux obligations professionnelles des parents et à la garde des benjamins sont aussi à prendre en considération. Il convient de noter que la participation au bilan clinico-biologique organisé dans le cadre de l'enquête transversale française Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) était meilleure chez les plus de 55 ans et moins bonne chez les franciliens (492). Au final, la participation aux bilans clinico-biologiques dans la cohorte PARIS est dans la fourchette (plutôt basse pour celui à 8/9 ans) de celles enregistrées dans les autres grandes cohortes de naissances européennes, avec des taux qui vont de 44 à 72% (39,126,154,306,313).

D'un point de vue méthodologique, il est rassurant que l'attrition et la participation aux bilans puissent s'expliquer par la localisation géographique de l'étude et le contexte particulier de la vie dans une grande capitale, indépendamment de l'état de santé des membres de la famille et des facteurs qui y seraient directement associés. En effet, les enfants participant ne différaient pas des non-participants au regard des antécédents familiaux de maladie allergique et des symptômes allergiques survenus pendant la première année de vie de l'enfant. Le risque d'un biais de sélection semble par conséquent limité. Une réduction de la taille des effectifs pourrait néanmoins induire une diminution de la puissance statistique pour les analyses étiologiques.

### **Recueil des données**

Le suivi prospectif par auto-questionnaires standardisés et administrés de façon rapprochée, conjugué aux interviews des parents, par téléphone avec un enquêteur à 1 mois (description

initiale du mode et du cadre de vie) et en face-à-face avec un pédiatre lors des bilans de santé (collecte des données cliniques), permet de limiter les biais de mémoire et de classement. De plus, l'auscultation des enfants par un pédiatre, la pesée et la prise des mesures de façon standardisée par une infirmière et le contrôle par un pneumo-pédiatre des explorations fonctionnelles respiratoires garantissent la qualité des données cliniques recueillies lors des bilans. Cependant, en l'absence de tests de provocation par voie orale aux aliments dans le protocole de la cohorte PARIS, les données relatives aux allergies alimentaires ont été ignorées afin d'éviter toute erreur de classement. En effet, la confusion entre les allergies alimentaires (IgE-médiées) et les intolérances alimentaires (non IgE-médiées) est commune (74). Pour la même raison, les déclarations d'antécédents familiaux d'allergie alimentaire ont été également ignorées.

### Méthodes statistiques

Un point fort des travaux de cette thèse est l'identification de profils grâce à des méthodes de classification non supervisées, autrement dit régies par les données elles-mêmes et non par l'*a priori* des analystes. Il s'agit d'une approche innovante dans le traitement des données de sensibilisation allergénique. En effet, comme l'a montré la revue de la littérature, Simpson *et al.* (2010) (106) furent les premiers à y recourir, et la majorité des études (une dizaine) datent de moins de 3 ans.

Néanmoins, ces méthodes restent soumises à quelques choix méthodologiques comme la sélection des variables sur laquelle la classification est basée et le nombre final de clusters/classes. Plusieurs classifications ont donc été systématiquement testées pour s'assurer que les résultats étaient stables et non reliés à ces spécificités. De plus, plusieurs indices ont été regardés afin d'aider au choix du nombre final de clusters/classes du modèle. Ceci dit, le nombre conseillé de clusters/classes peut varier selon l'indice considéré. Toutefois, dans tous les cas de divergence entre les indices, les nombres de clusters/classes conseillés étaient voisins (à un près) et les clusters étaient emboîtés. Au final, le nombre optimal réside en un compromis entre pouvoir explicatif et parcimonie de la classification, avec un regard critique sur la pertinence biologique et clinique des classifications obtenues.

Par ailleurs, la CHCP présente la particularité de surreprésenter les événements rares. Dans le but de ne pas fausser l'identification des profils allergiques précoces, les sensibilisations spécifiques d'une prévalence inférieure à 1% ont été ignorées. En compensation, le modèle a été enrichi par l'introduction des concentrations sériques en IgE totales, pertinentes chez le nourrisson (51). De plus, l'ACL présente l'avantage de calculer pour chaque individu des probabilités d'appartenance aux classes latentes. De ce fait, en plus de renseigner sur le degré d'imbrication des classes, cette particularité offre la possibilité de pondérer les analyses étiologiques réalisées en aval.

Les données manquantes pourraient constituer une limite, un éventuel biais de sélection pouvant être lié à l'exclusion des individus concernés. Toutefois, seuls 4,3% et 0,8% des enfants étudiés présentaient des données manquantes à 18 mois et à 8/9 ans, respectivement. La gestion

des données manquantes est différente selon la méthode : tandis que la méthode *k-means* n'intègre pas de gestion automatique des données manquantes et que la CHCP permet d'imputer la valeur médiane de la variable, le mode de gestion des données manquantes n'est pas clairement explicité pour l'ACL. La valeur médiane des concentrations sériques en IgE spécifiques a donc été imputée manuellement pour l'identification des profils de sensibilisation allergénique dans l'enfance par méthode *k-means*. Cependant, limiter ainsi la perte d'individus par imputation des données manquantes peut induire une perte en qualité des données et, au pire, fausser la classification. Mais les analyses de classification menées en parallèle, avec ou sans imputation, ont permis de contrôler la stabilité des modèles. Par conséquent, au vu de la faible proportion de données manquantes et des résultats concluants des analyses de sensibilité, la perte en qualité des données liée à l'imputation semble négligeable.

Réalisée dans un second temps, la caractérisation des clusters et des classes latentes permet d'isoler les paramètres dominants et ainsi de transcrire de façon claire et simplifiée les spécificités de ces clusters/classes. Dans le but de confirmer les intitulés attribués aux clusters et aux classes latentes, une seconde classification, cette fois-ci *a priori*, basée sur ces interprétations, a été réalisée. La concordance de la distribution des sujets entre les deux classifications a ensuite été calculée en tant qu'indicateur de fiabilité de l'interprétation. Les niveaux de concordance étaient très satisfaisants : 97,6% pour les profils allergiques précoces, 97,0% pour les profils de sensibilisation allergénique dans l'enfance et 78,8% pour les profils de morbidité allergique dans l'enfance. La concordance plus faible pour ces derniers profils peut s'expliquer par la méthode utilisée, l'ACL, qui ne classe pas les individus de façon franche dans des classes mais calcule des probabilités d'appartenance à ces classes. Ainsi, 25,4% des individus présentaient des probabilités d'appartenance de 10% minimum à au moins deux classes différentes. Ce constat justifie *a posteriori* l'usage de cette méthode de classification.

Enfin, se pose la question de la validation des classifications. Plusieurs stratégies peuvent être adoptées. Il peut s'agir d'une validation externe, consistant à répéter la méthode dans une autre population afin de s'assurer de la reproductibilité des résultats. Seuls Schoos *et al.* (2017) (134) et Hose *et al.* (2017) (135) ont ainsi procédé pour valider leurs résultats. Il peut aussi s'agir d'une validation interne, par étude du caractère prédictif des groupes identifiés sur la morbidité future des sujets. C'est ainsi qu'ont été validés dans le cadre de cette thèse les profils allergiques précoces établis chez le nourrisson en montrant qu'ils différaient au regard de la morbidité allergique à 6 ans. La validité des profils peut également être contrôlée en interne par reproduction de la classification sur plusieurs sous-échantillons aléatoires de la population d'étude (106). Enfin, observer des différences significatives entre les groupes d'une même classification au regard de paramètres non utilisés dans leur identification ou observer des associations pertinentes entre des groupes issus de classifications distinctes constitue également une forme de validation. Dans le cadre de cette thèse, des facteurs de risque de la sensibilisation allergénique et de la sensibilisation multiple ont été mis en évidence par régression logistique multivariée. De plus, des profils de sensibilisation allergénique dans l'enfance ont été spécifiquement reliés à des profils de morbidité allergique dans l'enfance. Un

nouveau bilan clinico-biologique étant prévu à l'âge de 15 ans, il sera intéressant d'étudier le devenir des adolescents au regard des profils établis sur leurs huit premières années de vie.

## Prévalences de sensibilisation allergénique

Le dosage des IgE totales et spécifiques dirigées vers 16 allergènes différents dès l'âge de 18 mois chez près de 2 000 nourrissons en population générale (Étude 1, Figure 5) constitue une force et une originalité au regard des autres études de cohortes (488). En effet, les cohortes PARIS et *Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood* (LISA) sont les seules à disposer de ces données au sein d'échantillons aussi larges de nourrissons en population générale. Cette thèse apporte donc des estimations de prévalence objectives, fiables et en population générale, à un âge peu documenté.

À l'âge de 18 mois, les prévalences de sensibilisation et multi-sensibilisation dans la cohorte PARIS étaient de 13,8% et 6,2%, respectivement. Trois autres cohortes de naissances ont permis d'estimer la prévalence de la sensibilisation allergénique avant 2 ans en population générale à partir de dosages d'IgE spécifiques : 8% (cohorte danoise d'environ 200 sujets), 12% (LISA) et 16% (MAS de plus de 1 300 nouveau-nés) (61–63). Il convient de noter que le panel d'allergènes exploré était moins étendu dans les deux premières études que dans la cohorte PARIS (62,63) et que la cohorte MAS a été enrichie lors du recrutement en nouveau-nés à risque d'allergie (57).

La prépondérance de la sensibilisation aux trophallergènes (12,3% *versus* 2,3% pour les pneumallergènes) (62,66,67,85), dominée par les sensibilisations spécifiques au lait de vache (7,6%) et au blanc d'œuf (6,6%) (40,69), et l'apparition des sensibilisations aux pneumallergènes en air intérieur (1,1% pour les acariens et le chat) (66) sont des observations tout à fait conformes à ce qui pouvait être attendu d'après la littérature.

À l'âge de 8/9 ans, 34,5% des enfants de la cohorte PARIS étaient sensibilisés et 19,8%, multi-sensibilisés. Ces prévalences concordent, au vu de la littérature, avec celles estimées chez l'enfant à cet âge en population générale (65,70).

De plus, 29,9% des enfants étaient sensibilisés, de façon globale, aux pneumallergènes, avec les acariens en tête qui comptaient à eux seuls pour 58% des cas de sensibilisation allergénique. Les sensibilisations spécifiques aux acariens apparaissent en effet prédominantes en France et en Espagne, au contraire des pays d'Europe centrale et du Nord, où les sensibilisations aux pollens sont les plus fréquentes (43,71,76,77). L'humidité de l'air, comme dans les régions côtières, est présenté comme un facteur favorisant la prolifération des acariens et la sensibilisation spécifique à cet allergène (76,99). À l'inverse, à l'intérieur des terres et en altitude, où l'exposition aux pollens est plus forte, la prévalence des sensibilisations spécifiques aux pollens est généralement plus élevée (76). Récemment, Siroux *et al.* (2017) (439) ont souligné, dans l'étude cas-témoins française sur l'asthme Étude épidémiologique des facteurs

Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA), l'impact des variations d'exposition aux pneumallergènes. En effet, les prévalences des sensibilisations spécifiques aux acariens ou aux graminées (allergènes ubiquitaires) étaient similaires entre les régions, tandis que les sensibilisations spécifiques aux pollens régionaux (ambrosie, bouleau, cyprès) variaient significativement d'une région à l'autre.

Enfin, on remarque dès 18 mois une prévalence assez élevée de la sensibilisation à la noisette (2,3%). Pourtant, cette sensibilisation spécifique n'est pas explorée dans les études épidémiologiques en population générale (41,61,63,77,136). Les travaux ayant exploré la sensibilisation à la noisette ont en effet été exclusivement menés chez des patients atteints d'allergie alimentaire (projet EuroPrevall notamment) (493). Ce résultat, inédit dans la littérature, est d'autant plus intrigant qu'avec une prévalence de 5,5%, la sensibilisation spécifique à la noisette est la plus fréquente des sensibilisations aux trophallergènes à 8/9 ans dans la cohorte PARIS. Ceci dit, comme l'ont montré Datema *et al.* (2015) (493), la co-sensibilisation au bouleau est fréquente chez les sensibilisés à la noisette (90,9%) et la possibilité de réactions croisées est à prendre sérieusement en considération. Les réactions cliniques à la noisette seraient avant tout le fruit de réactions croisées entre les allergènes Bet v 1 du bouleau et Cor a 1 de la noisette (*Pathogenesis-related protein*, PR-10) (494), et dans une moindre mesure, entre les allergènes Pru p 3 de la pêche et Cor a 8 de la noisette (protéines non spécifiques de transfert de lipides, nsLTP) (495). Or, il semble que les enfants se sensibilisent différemment des adultes, et présentent davantage d'IgE spécifiques à Cor a 9 et Cor a 14 (493,496). Ces composés allergéniques sont au contraire peu impliqués dans des réactions croisées (493), et leur spécificité dans l'allergie à la noisette a été décrite (496). Des études complémentaires sont donc nécessaires pour déterminer la place de la sensibilisation spécifique à la noisette au milieu de ces réactions croisées.

## Profils allergiques précoces

Une autre des originalités de cette thèse est d'avoir établi des profils allergiques précoces chez plus de 1 500 nourrissons grâce à une méthode non supervisée, basée sur les dosages d'IgE totales et spécifiques et sur les diagnostics médicaux de maladie allergique. Les trois profils allergiques précoces ainsi identifiés illustrent clairement la relation existant entre la sensibilisation – et plus particulièrement la poly-sensibilisation – et la morbidité allergique. En effet, ces profils étaient significativement distincts au regard du nombre de sensibilisations spécifiques (0, 1–2,  $\geq 3$ ), des concentrations sériques en IgE totales (médianes : 12, 92 et 170 kU/L) et de la morbidité (gradients de prévalence des maladies allergiques diagnostiquées). De plus, les nourrissons inclus dans le profil le plus sévère (1,6%) – i.e. ceux poly-sensibilisés – présentaient plus fréquemment plusieurs allergies concomitantes. Ce profil rare de sujets à la fois poly-sensibilisés et multi-morbides a déjà été observé chez l'adulte dans la cohorte française EGEA (114). Au regard de la littérature, l'étude menée chez les nourrissons de la

cohorte PARIS est la première à confirmer, dès la petite enfance, l'hypothèse « MeDALL » selon laquelle la multi-morbidité serait étroitement liée à la poly-sensibilisation (26).

En outre, les nourrissons appartenant aux deux profils « allergiques » se sont révélés plus à risque d'asthme, de rhinite allergique, de dermatite atopique et de multi-morbidité à l'âge de 6 ans ( $p\text{-trend} < 0,001$ ). Pinart *et al.* (2014) (18) ont précédemment relié, au sein d'une douzaine de cohortes de naissances européennes incluses dans le projet MeDALL, la multi-morbidité allergique à 8 ans à une sensibilisation ou à une multi-morbidité préalable à 4 ans. La présente étude est donc en parfait accord avec les travaux de MeDALL, et étend leur portée en montrant le caractère prédictif, sur la morbidité et la multi-morbidité chez l'enfant, des sensibilisations et morbidités se manifestant dès la petite enfance.

Une analyse statistique plus fine aurait peut-être pu permettre de distinguer ces deux profils « allergiques » au regard de la morbidité à 6 ans. Cependant, les effectifs étant faibles initialement (10,8% cumulés) puis réduits par une attrition déjà discutée, il n'a pas été possible de pousser plus en avant les analyses à ce niveau. Des études de classification non supervisée ont précédemment associé une multi-sensibilisation chez le nourrisson atteint de dermatite atopique (117) ou à risque d'allergie (39,113) ou en population générale (106,108) à une augmentation du risque de morbidité subséquente chez l'enfant.

## **Profils de sensibilisation et profils de morbidité identifiés au cours des huit premières années de vie**

Une troisième étude menée au cours de cette thèse a permis d'identifier, par approche non supervisée, cinq profils de sensibilisation allergénique et cinq profils de morbidité allergique au cours de l'enfance. Cette double classification en parallèle permet de s'affranchir de tout *a priori*, tant en matière de sensibilisation allergénique que de morbidité allergique. Cette étude tire son originalité du large éventail de données utilisées, dont plusieurs caractéristiques, comme les concentrations sériques en IgE spécifiques pour les premiers et la sévérité des symptômes allergiques pour les seconds, sont rarement exploitées à cette fin.

Tout d'abord, la qualité de la classification conduisant aux cinq profils de morbidité allergique au cours de l'enfance apparaît très satisfaisante au vu des moyennes et des valeurs de dispersion des probabilités *a posteriori*, globale et par classe. En outre, ces profils sont consistants d'un point de vue clinique. En effet, un premier profil, d'un peu plus de la moitié de l'effectif total, regroupe les enfants sains. Un second profil, non associé aux profils de sensibilisation allergénique, réunit les enfants présentant des symptômes évocateurs d'asthme à 18 mois uniquement. De tous les profils, c'est dans celui-ci que les infections des voies respiratoires inférieures sont les plus fréquentes dans les deux premières années de vie. Ainsi, les signes respiratoires affectant les nourrissons de ce profil seraient viro-induits et non IgE-médiés. Ce résultat fait écho aux travaux de Depner *et al.* (2014) (497) qui ont identifié cinq

phénotypes d'asthme par ACL appliquée aux déclarations annuelles de sifflements sur les six premières années de vie des enfants de la cohorte PASTURE. Dans cette étude, le phénotype correspondant aux symptômes apparaissant après 3/4 ans était fortement lié à la sensibilisation allergénique.

Ensuite, les enfants concernés par une maladie allergique dans l'enfance sont répartis dans trois autres profils : asthme à 8/9 ans avec ou sans rhinite allergique, rhinite allergique à 8/9 ans sans asthme et dermatite atopique isolée dans l'enfance. Cette individualisation par méthode non supervisée de la dermatite atopique par rapport aux maladies allergiques respiratoires, déjà observé dans le cadre du projet MeDALL (498), est pertinente sur le plan clinique. La somme des effectifs de ces trois derniers profils (30,9%) et des cas de multi-morbidité à 8/9 ans (4,6%, qui se répartissent entre les profils asthme et rhinite sans asthme) sont en accord avec les prévalences de (multi-)morbidité allergique estimées à 8/9 ans d'après les définitions consensuelles MeDALL (27,0% et 5,2%, respectivement).

Pour ce qui est des cinq profils de sensibilisation allergénique, les enfants « sensibilisés » sont partagés en 4 clusters qui totalisent 23,3% de l'effectif total. Pourtant, au regard de la définition conventionnelle de la sensibilisation allergénique (IgE spécifique  $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/L), 34,5% des enfants sont concernés à 8/9 ans. Cette différence peut s'expliquer en partie par le regroupement, en un seul et même cluster, des enfants non sensibilisés et des enfants présentant des sensibilisations spécifiques isolées et faibles.

Parmi les 4 profils d'enfants « sensibilisés », un premier, caractérisé par une sensibilisation allergénique prépondérante et forte au blanc d'œuf ou au lait de vache chez le nourrisson, qui tend à disparaître avec l'âge, se distingue. Ces deux sensibilisations spécifiques sont les plus fréquentes à 18 mois et l'identification d'un profil qui leur est spécifique semble par conséquent cohérente. Les enfants appartenant à ce profil sont plus à risque de dermatite atopique dans l'enfance et d'asthme à 8/9 ans. La fréquence de rhinite allergique à 8/9 tend aussi à augmenter dans ce groupe. Havstad *et al.* (2014) (130) ont identifié chez près de 600 nourrissons âgés de 24 mois de la cohorte de naissances WHEALS un profil de sensibilisation restreinte à l'œuf et au lait associé à une dermatite atopique mais pas à l'asthme à 4 ans. Hose *et al.* (2017) (135), par ACL basée sur les concentrations sériques en IgE mesurées chez 680 et 766 enfants des cohortes MAS et PASTURE, respectivement, ont également identifiés des trajectoires de sensibilisation précoce aux trophallergènes. Cependant, dans cette étude, les sensibilisations persistaient chez l'enfant et ces classes n'étaient aucunement associées à la morbidité allergique. Nos résultats sont toutefois en accord avec l'excès de risque de morbidité allergique à 6 ans déjà observé chez les enfants sensibilisés à 18 mois, principalement aux trophallergènes à cet âge (Étude 2). De plus, une augmentation du risque d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique chez des enfants âgés de 4 à 7 ans, suite à une sensibilisation précoce aux trophallergènes, a aussi été mise en évidence par Alduraywish *et al.* (2016) (102) dans une méta-analyse portant sur les travaux issus de 13 cohortes de naissances.

Un profil d'enfants « sensibilisés » (4%), qui présente à 18 mois une sensibilisation relative (1 enfant sensibilisé sur 2) et, à 8/9 ans, une sensibilisation forte aux pollens de bouleau



(plus de 4 enfants sur 5) et une multi-sensibilisation (pneumallergènes et trophallergènes), a été identifié. Ce profil, de faible effectif, caractérisé par une sensibilisation allergénique précoce, progressive et multiple a déjà été décrit dans plusieurs précédentes études de classification non supervisée (72,106,108,117,130,133,135). En outre, ce profil de sensibilisation allergénique est apparu dans ces études comme le plus à risque d'asthme (72,106,108,130,133,135), de rhinite allergique (133,135) et de dermatite atopique (117,130,133,135). Dans notre étude, le risque d'asthme et de rhinite allergique à 8/9 ans est également élevé pour ce profil de sensibilisation allergénique. Ce risque s'avère toutefois maximal pour un autre profil, défini par une sensibilisation forte aux acariens à 8/9 ans.

Un profil de sensibilisation isolée aux acariens chez l'enfant a été décrit en premier lieu par Simpson *et al.* (2010) (106) dans la cohorte de naissances en population générale MAAS, puis retrouvé dans plusieurs études de classification non supervisée (72,108,133–135). Ce profil de sensibilisation allergénique y était modérément (72,106,133) voire non (134) associé à l'asthme. Au contraire de ces études, notre analyse de classification est basée sur des concentrations sériques en IgE spécifiques et non simplement sur des variables de sensibilisation dichotomisées par rapport à un seuil de positivité. Ce choix méthodologique a permis de discriminer les enfants fortement sensibilisés aux acariens à 8/9 ans des enfants faiblement sensibilisés à cet allergène. A ainsi été révélé, pour la première fois à notre connaissance, un profil de sensibilisation forte aux acariens, qui apparaît comme le plus à risque des maladies allergiques respiratoires à 8/9 ans. Hose *et al.* (2017) (135) ont identifié une trajectoire de sensibilisation aux acariens, à risque d'asthme élevé, à partir des concentrations sériques en IgE spécifiques mesurées chez les enfants de la cohorte de naissances MAS. Cependant, cette trajectoire concernait aussi bien des enfants présentant des concentrations sériques en IgE spécifiques faibles que fortes, et n'apparaissait pas comme la plus à risque d'asthme. Notre résultat peut néanmoins être rapproché des conclusions d'une précédente étude (119). Sur les 4 trajectoires identifiées par ACL appliquée aux dosages par puce ISAC des IgE spécifiques de 7 allergènes d'acariens à 5, 8 et 11 ans chez 235 enfants de la cohorte MAAS, la classe totalisant le plus de sensibilisations spécifiques était en effet le plus à risque d'asthme à 11 ans, et la seule à risque de multi-morbidité allergique. En outre, Mohammad *et al.* (2016) (125) ont récemment montré qu'une élévation des concentrations sériques en IgE spécifiques des acariens, de chat et de chien chez l'enfant augmentait le risque de sifflements et d'asthme.

L'identification d'un profil de sensibilisation forte aux acariens dans une population urbaine, évoluant au contact de ces allergènes, est cohérente. Le caractère citadin des familles de la cohorte PARIS, très peu nombreuses à posséder des animaux domestiques, pourrait aussi expliquer l'absence de profil de sensibilisation à ces allergènes. Les sensibilisations spécifiques au chat et au chien sont en effet réparties entre les différents profils de sensibilisations allergéniques. Des trajectoires de sensibilisation aux allergènes d'animaux ont été précédemment décrites dans les cohortes COPSAC<sub>2000</sub> et BAMSE (134).

Enfin, le quatrième et dernier profil d'enfants « sensibilisés » se caractérise par une sensibilisation à la phléole à 8/9 ans, et est relié à l'asthme et à la rhinite allergique à 8/9 ans. Custovic *et al.* (2015) (119) ont précédemment montré, par classification non supervisée des

dosages par puce ISAC des IgE spécifiques de 8 allergènes de phléole à 5, 8 et 11 ans dans la cohorte MAAS, que le risque de maladie allergique était dépendant de la précocité de la sensibilisation. En effet, bien que le risque de rhinite allergique soit augmenté chez tous les enfants sensibilisés, ce risque est fortement accru en cas de sensibilisation avant l'âge de 5 ans. De plus, dans ce cas, le risque d'asthme, de dermatite atopique et de multi-morbidité allergique est aussi significativement augmenté. Notre étude, basée sur une exploration de la sensibilisation allergénique en deux points, ne permet malheureusement pas d'étudier cet aspect. Par ailleurs, ce profil de sensibilisation isolée à la phléole à 8/9 ans diffère des travaux précédemment publiés. D'une part, chez près de 400 enfants de la cohorte de nouveau-nés à risque de maladie allergique COPSAC<sub>2000</sub>, Schoos *et al.* (2017) (134) ont identifié, parmi un total de 7 trajectoires de sensibilisation allergénique, une classe associant les sensibilisations à la phléole et au bouleau. Les prévalences de dermatite atopique et de rhinite allergique à 7 ans étaient significativement plus élevées dans cette classe. D'autre part, Simpson *et al.* (2015) (72), par inférences bayésiennes sur le dosage par puce ISAC de 71 allergènes chez 221 enfants de la cohorte de naissances MAAS, ont également réuni les sensibilisations aux pollens en un seul groupe, le plus à risque de rhinite allergique parmi les 3 groupes d'allergènes identifiés. Dans notre étude, le regroupement des sensibilisations au bouleau, non pas avec la phléole mais avec celles aux trophallergènes, peut s'expliquer par ressemblance biologique. La forte prévalence des sensibilisations spécifiques au bouleau et à la noisette dans ce profil supporte cette idée. Les panallergènes rencontrés dans les pollens de bouleau et les aliments d'origine végétale (PR-10) sont aussi connus pour être à l'origine de nombreuses réactions croisées (494).

Il est intéressant de remarquer que dans notre étude, le profil de sensibilisation à la phléole à 8/9 ans, isolée du bouleau, n'est pas associé à la dermatite atopique dans l'enfance alors que le profil de sensibilisation multiple au bouleau et aux trophallergènes à 8/9 ans est le plus fortement associé à la dermatite atopique dans l'enfance. La progression des sensibilisations spécifiques aux trophallergènes au cours de l'enfance dans ce profil de sensibilisation fortement associé à la dermatite atopique, qui peut affecter l'enfant dès 18 mois et donc précéder la sensibilisation allergénique, va dans le sens de l'hypothèse de « double voie d'exposition aux allergènes » proposée par Lack il y a une dizaine d'années (383).

Au final, cette étude, menée en population générale, suggère que l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique suit cinq chemins au cours des huit premières années de vie. Ces profils, dictés par la temporalité, la multiplicité et la force des sensibilisations allergéniques, sont spécifiquement reliés à différents profils de maladies allergiques. Avec l'identification d'un profil d'enfants singulièrement et fortement sensibilisés aux acariens, une première à notre connaissance, qui se révèle être le plus à risque d'asthme et de rhinite allergique à 8/9 ans, cette étude apporte un nouvel élément dans la compréhension de la relation entre la sensibilisation allergénique et l'apparition des signes cliniques.

## Facteurs de risque de la sensibilisation chez le nourrisson

L'étude des facteurs de risque potentiels de la sensibilisation allergénique précoce et multiple constitue un autre point fort de cette thèse. En effet, comme souligné au travers de la revue de la littérature, ces formes de sensibilisation apparaissent particulièrement préjudiciables à l'égard du développement des maladies allergiques.

Plusieurs facteurs de risque de la sensibilisation allergénique précédemment identifiés dans la littérature ont été retrouvés dans cette étude : le sexe masculin et les antécédents familiaux de maladie allergique. Comme l'avait fait précédemment une autre équipe (138), nous avons également tenu compte des antécédents de maladie allergique chez les frères et sœurs de l'enfant. En effet, les associations statistiques étaient moins probantes lorsque ceux-ci étaient ignorés.

De plus, les enfants dont le poids de naissance était supérieur au troisième quartile étaient aussi plus à risque d'être sensibilisés.

En parallèle, l'absence d'association entre ces trois facteurs individuels et la sensibilisation aux pneumallergènes doit être regardée avec prudence. En effet, la prévalence de la sensibilisation aux pneumallergènes étant faible à cet âge (2,3%, soit  $n = 43$ ), l'absence d'association peut être due à un manque de puissance.

Outre ces facteurs individuels, cette étude a permis de souligner plusieurs associations ou tendances négatives entre des indicateurs d'une exposition précoce aux microorganismes et la sensibilisation aux allergènes. Les résultats disponibles dans la littérature sont hétérogènes (54,240,243,247,248). Néanmoins, dans notre étude, les relations statistiques avec la sensibilisation aux trophallergènes, aux pneumallergènes ou multiple sont homogènes et cohérentes entre les différents modèles de régression logistique, qu'il s'agisse de la voie d'accouchement, de la parité ou de la garde en collectivité. Cette constance dans nos résultats est un argument fort pour un effet protecteur, dans le sillage de l'hypothèse hygiéniste, de l'exposition précoce aux microorganismes sur la sensibilisation allergénique chez le nourrisson.

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que les facteurs de risque de la multi-sensibilisation sont les mêmes que ceux de la sensibilisation aux trophallergènes, mais avec des associations statistiques plus fortes. Ceci peut s'expliquer par le fait que les sensibilisations spécifiques concernent majoritairement des trophallergènes à cet âge. De plus, ce renforcement systématique des associations avec la multiplicité de la sensibilisation confirme la pertinence des facteurs identifiés.

Ensuite, les nourrissons ayant été en contact rapproché dès la naissance avec un chat (variable « chat ayant accès à la chambre du nouveau-né ») étaient moins fréquemment sensibilisés aux pneumallergènes. Il est important de rappeler que cette association était observée uniquement dans ce cas, et non lorsqu'était regardée la présence d'un chat ou d'un animal à la maison. On a vu précédemment que l'hétérogénéité des conclusions ayant trait à la relation entre exposition aux allergènes d'animaux domestiques et sensibilisation pouvait

s'expliquer en partie par le design de l'étude et la caractérisation de l'exposition. En effet, l'acquisition d'un chat peut être dépendante de la présence ou non d'allergiques au sein du foyer. Les études transversales sont donc sujettes à un risque de biais d'exposition, biais auquel notre étude, menée dans une cohorte de naissances prospective, échappe. De plus, les associations précédemment rapportées divergeaient parfois en fonction de la précocité de l'exposition, de l'exposition concomitante à d'autres allergènes ou de l'âge des sujets (426,430,431). Pour la première fois, la présente étude met en lumière, au regard de la littérature, la pertinence de la proximité du contact avec l'animal dans l'étude du rôle de l'exposition précoce aux allergènes de chat sur la sensibilisation allergénique.

Parallèlement, cette étude montre une association claire entre une introduction de la viande après l'âge de 6 mois et une diminution du risque de sensibilisation aux trophallergènes chez le nourrisson. Il est bon de préciser que cette relation ne résulte pas d'une causalité inversée. L'âge d'introduction des aliments solides dans l'alimentation du nourrisson était en effet similaire en présence ou non de maladies allergiques au sein du foyer. Au contraire, dans les précédentes études, une introduction des aliments solides retardée (306) et non diversifiée (308) a été associée à une augmentation du risque de sensibilisation chez l'enfant. Cependant, à notre connaissance, la présente étude est la première à décrire une association spécifique entre l'âge d'introduction de la viande et la sensibilisation allergénique. De plus, cette étude questionne les recommandations actuelles en matière de diversification alimentaire du nouveau-né, qui préconisent une introduction des aliments solides entre 4 et 6 mois (291,304). De nouvelles recherches sont nécessaires afin de statuer sur le rôle de l'âge d'introduction de la viande dans le régime alimentaire de l'enfant en lien avec le développement de la sensibilisation.

Au total, cette étude sur les facteurs étiologiques a permis d'éclaircir – dès la petite enfance – le rôle des expositions précoces aux microorganismes sur la sensibilisation à tout type d'allergène, ainsi que le rôle des expositions précoces aux allergènes respiratoires et alimentaires sur la sensibilisation aux pneumallergènes et aux trophallergènes, respectivement.



# CONCLUSION

---



# CONCLUSION

## Apports principaux de cette thèse

Les travaux de cette thèse ont visé à apporter une lumière nouvelle sur l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique, préalable nécessaire au déclenchement des signes cliniques de la maladie allergique. Les apports de cette thèse sont conséquents et soutenus par la solidité des données, issues du suivi prospectif des enfants de la cohorte de naissances en population générale PARIS.

À partir de ces données, la prévalence de la sensibilisation allergénique a pu être estimée à environ 14% dès l'âge de 18 mois. Il s'agit ici d'une information précieuse, tant les dosages d'IgE spécifiques chez le nourrisson en population générale sont rares.

En combinant des données de sensibilisation allergénique et de diagnostic de maladies allergiques, recueillies exclusivement chez le nourrisson, trois profils allergiques précoces de sévérité croissante ont été identifiés. Cette étude a mis en avant des liens étroits entre multi-sensibilisation et multi-morbidité allergique, une première dès cette période de la vie au regard de la littérature. Le caractère prédictif d'une sensibilisation précoce sur la morbidité et la multi-morbidité allergique future chez l'enfant a ensuite été clairement mis en évidence.

De plus, cinq profils de sensibilisation allergénique et cinq profils de morbidité allergique ont été identifiés au cours des huit premières années de vie. Cette étude a révélé que les enfants présentant une sensibilisation allergénique faible et isolée ne sont pas différenciés des enfants non sensibilisés. En outre, les enfants fortement sensibilisés aux acariens à 8/9 ans sont les plus à risque d'asthme et de rhinite allergique à cet âge. Ainsi, bien qu'encore peu prises en compte, les concentrations sériques en IgE spécifiques apparaissent comme l'un des déterminants majeurs de l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique et du développement des maladies allergiques.

Enfin, cette thèse a permis de préciser le rôle de plusieurs facteurs de risque de la sensibilisation et de la multi-sensibilisation allergénique chez le nourrisson, toujours en débat dans la littérature. Nos résultats suggèrent qu'une exposition précoce aux microorganismes, comme naître par voie basse, avoir des frères et sœurs aînés et être gardé en collectivité, possède un effet protecteur, conformément à la théorie hygiéniste. De plus, cette thèse interroge sur le risque lié à l'exposition précoce aux allergènes d'origine alimentaire et animale.



**Au final, les éléments nouveaux apportés par cette thèse peuvent être mis à contribution dans la pratique clinique et en santé publique.**

Sur le plan clinique, ces travaux soulignent le caractère particulièrement préoccupant des sensibilisations allergéniques précoces et multiples, et invitent à la vigilance à leur égard. De plus, il apparaît nécessaire de tenir compte des concentrations sériques en IgE spécifiques, surtout dirigées contre les acariens, dans l'appréciation du risque de maladie allergique. Au contraire, une sensibilisation allergénique faible et isolée semble bénigne.

Dans une démarche de prévention de la sensibilisation allergénique et des maladies allergiques qui en découlent, cette thèse peut servir de terreau, si les résultats sont confirmés, à l'édification de nouvelles recommandations en matière de diversification alimentaire du nourrisson et d'exposition précoce aux animaux domestiques.

## **Perspectives de recherche**

Cette thèse ouvre également la porte à de nombreuses perspectives de recherche.

Tout d'abord, il sera intéressant, maintenant que des profils de sensibilisation allergénique ont été établis au cours de l'enfance, d'identifier les facteurs individuels, comportementaux et environnementaux potentiellement associés. Cette analyse permettra de caractériser les déterminants de ces profils, comme cela a déjà été fait dans le cadre de cette thèse pour la sensibilisation allergénique chez le nourrisson.

De plus, les résultats des EFR et des mesures de FeNO, réalisées lors du bilan clinico-biologique à 8/9 ans, n'ont pas été exploités dans cette thèse. Les associations entre ces données et les profils de sensibilisation et les profils de morbidité au cours de l'enfance pourront être étudiées.

Dans le cadre du suivi de la cohorte PARIS, un nouveau bilan clinico-biologique est en cours de préparation et sera proposé aux adolescents à 15 ans à partir de début 2018. Ce projet promet l'accès à de nouvelles données de santé et de sensibilisation. Pourra alors être étudié le devenir des enfants inclus dans les différents profils de sensibilisation allergénique et profils de morbidité allergique, identifiés au cours des huit premières années de vie dans le cadre de cette thèse. De plus, les dosages des IgE sériques à 15 ans offriront l'opportunité de tracer des trajectoires de sensibilisation allergénique sur trois points.

Par ailleurs, la question de la forte prévalence de la sensibilisation spécifique à la noisette, observée dès 18 mois et confirmée à 8/9 ans, mérite d'être approfondie avec un dosage aux deux âges des composants allergéniques les plus pertinents de la noisette (Cor a 1, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 14) et des panallergènes impliqués dans des réactions croisées avec ceux-ci (Bet v 1 et Pru p 3). Il sera ainsi possible de déterminer avec exactitude la proportion de sensibilisations primaires à la noisette et d'étudier quelle place cette dernière occupe réellement

au milieu de ces réactions croisées. En outre, un dosage semi-quantitatif des IgE spécifiques par puce à protéines pourrait être envisagé. Cette technique permettrait de répondre à cette question tout en fournissant un descriptif complet des sensibilisations spécifiques à plus d'une centaine de composés allergéniques.

Enfin, pour faire suite à une étude complémentaire sur les concordances entre dosages d'IgE spécifiques et TCA à 8/9 ans, des analyses de classification peuvent être envisagées. Cette recherche de profils pourra être appliquée aux résultats des tests seuls, ou en combinaison avec les dosages d'IgE spécifiques pour les allergènes explorés par les deux techniques. Les TCA permettant d'évaluer la capacité d'un sujet à réagir à un allergène (phase effectrice de la sensibilisation allergénique), ces profils pourraient révéler une dimension supplémentaire dans l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique et le développement de la maladie clinique. Si les résultats s'avéraient concluants, cette approche permettrait de simplifier l'étude de l'histoire naturelle de la sensibilisation avec l'usage de tests plus rapides, économiques et non invasifs.



# **BIBLIOGRAPHIE**

---



1. Bjerg A, Ekerljung L, Middelveld R, Dahlén S-E, Forsberg B, Franklin K et al. Increased Prevalence of Symptoms of Rhinitis but Not of Asthma between 1990 and 2008 in Swedish Adults: Comparisons of the ECRHS and GA2LEN Surveys. *PLoS ONE* 2011;**6**:e16082.
2. Backman H, Räisänen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, Lindberg A et al. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016 - results from three population surveys. *Clin Exp Allergy* Published Online First: 13 June 2017. doi:10.1111/cea.12963
3. de Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012;**39**:883–892.
4. Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, García-Marcos L, Anderson HR. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: A global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;**40**:267–274.
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet* 2006;**368**:733–743.
6. Zuberbier T, Lötvalld J, Simoons S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA2LEN review. *Allergy* 2014;**69**:1275–1279.
7. Organisation mondiale de la santé, Alwan AAS, Agis T. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization 2011
8. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. *Clin Asp Immunol* 1975;**3**:761–781.
9. Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;**56**:813–824.
10. Johansson S, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:832–836.
11. Arif AA, Delclos GL, Lee ES, Tortolero SR, Whitehead LW. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES III data. *Eur Respir J* 2003;**21**:827–833.
12. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R, Punnett L. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010;**35**:279–286.
13. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008;**63 (suppl. 86)**:8–160.
14. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:1132–1138.
15. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:594–602.
16. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;**69**:62–75.
17. Weber A, Herr C, Hendrowarsito L, Meyer N, Nennstiel-Ratzel U, von Mutius E et al. No further increase in the parent reported prevalence of allergies in Bavarian preschool children: Results from three cross-sectional studies. *Int J Hyg Environ Health* 2016;**219**:343–348.
18. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KCL et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014;**2**:131–140.
19. Christiansen ES, Kjaer HF, Eller E, Bindslev-Jensen C, Høst A, Mortz CG et al. The prevalence of atopic diseases and the patterns of sensitization in adolescence. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:847–853.
20. Huang C, Liu W, Hu Y, Zou Z, Zhao Z, Shen L et al. Updated Prevalences of Asthma, Allergy, and Airway Symptoms, and a Systematic Review of Trends over Time for Childhood Asthma in Shanghai, China. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0121577.

21. Bjerg A, Hedman L, Perzanowski MS, Platts-Mills T, Lundback B, Ronmark E. Family History of Asthma and Atopy: In-depth Analyses of the Impact on Asthma and Wheeze in 7- to 8-Year-Old Children. *Pediatrics* 2007;**120**:741–748.
22. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:1251–1258.e23.
23. Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Pérez-Fernández V, Brand PLP et al. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;**26**:359–366.
24. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J et al. The Prevalence, Severity, and Distribution of Childhood Food Allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;**128**:e9–e17.
25. Bousquet J, Tanasescu CC, Camuzat T, Anto JM, Blasi F, Neou A et al. Impact of early diagnosis and control of chronic respiratory diseases on active and healthy ageing: A debate at the European Union Parliament. *Allergy* 2013;**68**:555–561.
26. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, Keil T, Valenta R, Haahtela T et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy* 2015;**70**:1062–1078.
27. Bousquet J, Anto JM, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the MeDALL success story. *Allergy* 2016;**71**:1513–1525.
28. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;**26**:431–437.
29. Patil VK, Kurukulaaratchy RJ, Venter C, Grundy J, Roberts G, Dean T et al. Changing prevalence of wheeze, rhinitis and allergic sensitisation in late childhood: findings from 2 Isle of Wight birth cohorts 12 years apart. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:1430–1438.
30. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JK, Fiocchi A et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013;**6**:21.
31. Henriksen L, Simonsen J, Haerskjold A, Linder M, Kieler H, Thomsen SF et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:360–366.e2.
32. Venter C, Maslin K, Patil V, Kurukulaaratchy R, Grundy J, Glasbey G et al. The prevalence, natural history and time trends of peanut allergy over the first 10 years of life in two cohorts born in the same geographical location 12 years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:804–811.
33. Boezen HM, Postma DS, Schouten JP, Kerstjens HA, Rijcken B. PEF variability, bronchial responsiveness and their relation to allergy markers in a random population (20–70 yr). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:30–35.
34. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;**320**:271–277.
35. Omenaas E, Bakke P, Eide GE, Elsayed S, Gulsvik A. Serum house dust mite antibodies: predictor of increased bronchial responsiveness in adults of a community. *Eur Respir J* 1996;**9**:919–925.
36. Henderson FW, Henry MM, Ivins SS, Morris R, Neebe EC, Leu SY et al. Correlates of recurrent wheezing in school-age children. The Physicians of Raleigh Pediatric Associates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:1786–1793.
37. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;**9**:61–67.
38. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**:720–725.
39. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Grubl A, Von Berg A, Koletzko S et al. Early Allergic Sensitizations and Their Relevance to Atopic Diseases in Children Aged 6 Years: Results of the GINI Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;**19**:180.

40. Alduraywish SA, Lodge CJ, Vicendese D, Lowe AJ, Erbas B, Matheson MC et al. Sensitization to milk, egg and peanut from birth to 18 years: A longitudinal study of a cohort at risk of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:83–91.
41. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to Common Allergens and Its Association With Allergic Disorders at Age 4 Years: A Whole Population Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2001;**108**:e33–e33.
42. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1139–1145.
43. Batllés-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubí-Ruiz T, Bonillo-Perales A, González-Jiménez Y, Momblán De Cabo J et al. Prevalence and factors linked to atopy in 10- and 11-year-old children in Almería, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;**38**:13–19.
44. Antó JM, Sunyer J, Basagaña X, Garcia-Esteban R, Cerveri I, de Marco R et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy* 2010;**65**:1021–1030.
45. Ballardini N, Bergström A, Wahlgren C-F, van Hage M, Hallner E, Kull I et al. IgE antibodies in relation to prevalence and multimorbidity of eczema, asthma, and rhinitis from birth to adolescence. *Allergy* 2016;**71**:342–349.
46. Toppila-Salmi S, Huhtala H, Karjalainen J, Renkonen R, Mäkelä MJ, Wang DY et al. Sensitization pattern affects the asthma risk in Finnish adult population. *Allergy* 2015;**70**:1112–1120.
47. de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FER, Wahn U et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009;**64**:295–303.
48. King TP, Hoffman D, Løwenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. *Allergy* 1995;**50**:765–774.
49. Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;**15 Suppl 16**:4–5, 9–32.
50. Matricardi PM, Bockelbrink A, Grüber C, Keil T, Hamelmann E, Wahn U et al. Longitudinal trends of total and allergen-specific IgE throughout childhood. *Allergy* 2009;**64**:1093–1098.
51. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:767–773.
52. Lupinek C, Wollmann E, Baar A, Banerjee S, Breiteneder H, Broecker BM et al. Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: The MeDALL allergen-chip. *Methods* 2014;**66**:106–119.
53. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE et al. A WAO - ARIA - GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;**6**:17.
54. Alcantara-Neves NM, Veiga RV, Ponte JC, da Cunha SS, Simões SM, Cruz ÁA et al. Dissociation between skin test reactivity and anti-aeroallergen IgE: Determinants among urban Brazilian children. *PLoS ONE* 2017;**12**:e0174089.
55. Bousquet P-J, Castelli C, Daures J-P, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J et al. Assessment of Allergen Sensitization in a General Population-Based Survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol* 2010;**20**:797–803.
56. Schoos A-MM, Chawes BLK, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy* 2015;**70**:41–48.
57. Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP et al. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994;**5**:19–25.
58. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Potts J, Sunyer J, Janson C et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:675–682.
59. Arbes SJ, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:377–383.



60. Bjerg A, Ekerljung L, Eriksson J, Näslund J, Sjölander S, Rönmark E et al. Increase in pollen sensitization in Swedish adults and protective effect of keeping animals in childhood. *Clin Exp Allergy* 2016;**46**:1328–1336.
61. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:613–617.
62. Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, Nielsen J, Halken S. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:549–555.
63. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, von Berg A, Diez U 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**:401–411.
64. Kulig M, Tacke U, Forster J, Edenharter G, Bergmann R, Lau S et al. Serum IgE levels during the first 6 years of life. *J Pediatr* 1999;**134**:453–458.
65. Gruzjeva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R, Behrendt H et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:767–776.e7.
66. Salo PM, Arbes SJ, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**134**:350–359.
67. Kim HY, Shin YH, Yum HY, Jee HM, Jang SJ, Yoon JW et al. Patterns of sensitisation to common food and inhalant allergens and allergic symptoms in pre-school children. *J Paediatr Child Health* 2013;**49**:272–277.
68. Dean T, Venter C, Pereira B, Arshad SH, Grundy J, Clayton CB et al. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1166–1171.
69. Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, Abramson MJ, Allen KJ, Erbas B et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;**28**:30–37.
70. Raheerison C, Pénard-Morand C, Moreau D, Caillaud D, Charpin D, Kopferschmitt C et al. Smoking exposure and allergic sensitization in children according to maternal allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;**100**:351–357.
71. Stemeseder T, Klinglmayr E, Moser S, Lueftenegger L, Lang R, Himly M et al. Cross-sectional study on allergic sensitization of Austrian adolescents using molecule-based IgE profiling. *Allergy* 2017;**72**:754–763.
72. Simpson A, Lazic N, Belgrave DCM, Johnson P, Bishop C, Mills C et al. Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:1224–1231.
73. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:884–892.
74. Venter C, Patil V, Grundy J, Glasbey G, Twiselton R, Arshad SH et al. Prevalence and cumulative incidence of food hyper-sensitivity in the first 10 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:452–458.
75. Rönmark E, Warm K, Bjerg A, Backman H, Hedman L, Lundbäck B. High incidence and persistence of airborne allergen sensitization up to age 19 years. *Allergy* 2016;**72**:723–730.
76. Charpin D, Ramadour M, Lavaud F, Raheerison C, Caillaud D, de Blay F et al. Climate and Allergic Sensitization to Airborne Allergens in the General Population: Data from the French Six Cities Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;**172**:236–241.
77. Wickman M, Asarnoj A, Tillander H, Andersson N, Bergström A, Kull I et al. Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:580–582.

78. Newson RB, van Ree R, Forsberg B, Janson C, Lötvalld J, Dahlén S-E et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA2LEN survey. *Allergy* 2014;**69**:643–651.
79. Kulig M, Bergmann R, Edenharter G, Wahn U, others. Does allergy in parents depend on allergy in their children? Recall bias in parental questioning of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105**:274–278.
80. Schoos A-MM, Chawes BL, Rasmussen MA, Bloch J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Atopic endotype in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:844–851.e4.
81. Schmitz R, Ellert U, Kalcklösch M, Dahm S, Thamm M. Patterns of Sensitization to Inhalant and Food Allergens - Findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;**162**:263–270.
82. Melioli G, Marcomini L, Agazzi A, Bazurro G, Tosca M, Rossi GA et al. The IgE repertoire in children and adolescents resolved at component level: A cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:433–440.
83. Kjaer HF, Eller E, Andersen KE, Høst A, Bindslev-Jensen C. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;**20**:726–734.
84. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:501–507.
85. Baatenburg de Jong A, Dikkeschei LD, Brand PLP. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: A comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children: Sensitization patterns to food and inhalant allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;**22**:166–171.
86. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:492–499.e8.
87. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:805–812.e4.
88. Govaere E, Gysel DV, Massa G, Verhamme KM, Doli E, Baets FD. The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;**18**:671–678.
89. Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, Grüber C, Niggemann B, Hamelmann E et al. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2009;**39**:1551–1557.
90. Just J, Deslandes-Boutmy E, Amat F, Desseaux K, Nemni A, Bourrat E et al. Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;**25**:668–673.
91. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, Xin W, Patrie J, Heymann PW et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:1160–1170.
92. Kaleyias J, Papaioannou D, Manoussakis M, Syrigou E, Tapratzi P, Saxoni-Papageorgiou P. Skin-prick test findings in atopic asthmatic children: A follow-up study from childhood to puberty. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;**13**:368–374.
93. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, Pistorio A, Rossi GA, Ciprandi G. The impact of age on serum allergen-specific IgE to inhaled molecular components. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;**45**:265–271.
94. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, Sacco O, Pistorio A, Rossi GA et al. Allergen-specific IgE to food molecular components and age: From early childhood to adulthood. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;**45**:87–92.
95. Amaral AFS, Newson RB, Abramson MJ, Antó JM, Bono R, Corsico AG et al. Changes in IgE sensitization and total IgE levels over 20 years of follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:1788–1795.e9.
96. Mediaty A, Neuber K. Total and specific serum IgE decreases with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy but not in patients with atopic dermatitis. *Immun Ageing* 2005;**2**:9.

97. Pallasaho P, Rönmark E, Haahtela T, Sovijärvi ARA, Lundbäck B. Degree and clinical relevance of sensitization to common allergens among adults: a population study in Helsinki, Finland. *Clin Exp Allergy* 2006;**36**:503–509.
98. Warm K, Backman H, Lindberg A, Lundbäck B, Rönmark E. Low incidence and high remission of allergic sensitization among adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:136–142.
99. Craig TJ, King TS, Lemanske RF, Wechsler ME, Icitovic N, Zimmerman RR et al. Aeroallergen sensitization correlates with PC20 and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:671–677.
100. Asero R. Ragweed allergy in northern Italy: are patterns of sensitization changing? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;**44**:157–159.
101. Schnabel E, Sausenthaler S, Schaaf B, Schäfer T, Lehmann I, Behrendt H et al. Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:450–457.
102. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy* 2016;**71**:77–89.
103. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;**368**:763–770.
104. Fasce L, Tosca MA, Olcese R, Milanese M, Erba D, Ciprandi G. The natural history of allergy: the development of new sensitizations in asthmatic children. *Immunol Lett* 2004;**93**:45–50.
105. Brunst KJ, Ryan PH, Lockey JE, Bernstein DI, McKay RT, Khurana Hershey GK et al. Unraveling the relationship between aeroallergen sensitization, gender, second-hand smoke exposure, and impaired lung function. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:479–487.
106. Simpson A, Tan VYF, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE et al. Beyond Atopy: Multiple Patterns of Sensitization in Relation to Asthma in a Birth Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:1200–1206.
107. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, Andersson N, Pahr S, Baar A et al. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:1199–1206.e11.
108. Lazic N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy* 2013;**68**:764–770.
109. de Bot CM, Röder E, Pols DH, Bindels PJ, van Wijk RG, van der Wouden JC et al. Sensitisation patterns and association with age, gender, and clinical symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a cross-sectional study. *Prim Care Respir J* 2013;**22**:155–160.
110. Dondi A, Tripodi S, Panetta V, Asero R, Businco ADR, Bianchi A et al. Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: Comorbidities and determinants of severity. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:742–751.
111. Warm K, Hedman L, Lindberg A, Lötvall J, Lundbäck B, Rönmark E. Allergic sensitization is age-dependently associated with rhinitis, but less so with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:1559–1565.e2.
112. Toppila-Salmi S, Luukkainen A, Lemmetyinen R, Karjalainen J, Huhtala H, Renkonen R et al. Birth decade affects the sensitization pattern and asthma risk in Finnish adult population. *Allergy* Published Online First: 26 April 2017. doi:10.1111/all.13194
113. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Gern JE et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:233–241.
114. Burte E, Bousquet J, Varraso R, Gormand F, Just J, Matran R et al. Characterization of Rhinitis According to the Asthma Status in Adults Using an Unsupervised Approach in the EGEA Study. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0136191.
115. Burte E, Bousquet J, Siroux V, Just J, Jacquemin B, Nadif R. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy* 2017;**47**:520–529.

116. Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:813–821.e7.
117. Amat F, Saint-Pierre P, Bourrat E, Nemni A, Couderc R, Boutmy-Deslandes E et al. Early-Onset Atopic Dermatitis in Children: Which Are the Phenotypes at Risk of Asthma? Results from the ORCA Cohort. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0131369.
118. Mastroianni C, Tripodi S, Caffarelli C, Perna S, Di Rienzo-Busincò A, Sfika I et al. Endotypes of pollen-food syndrome in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a molecular classification. *Allergy* 2016;**71**:1181–1191.
119. Custovic A, Sonntag H-J, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prosperi MCF. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:1645–1652.e8.
120. Just J, Elegbede CF, Deschildre A, Bousquet J, Moneret-Vautrin DA, Crepet A et al. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy* 2016;**46**:1596–1604.
121. Zoratti EM, Krouse RZ, Babineau DC, Pongracic JA, O'Connor GT, Wood RA et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**138**:1016–1029.
122. Ciprandi G, Alesina R, Ariano R, Aurnia P, Borrelli P, Cadario G et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;**40**:77–83.
123. Peternel R, Milanović SM, Hrga I, Mileta T, Culig J. Incidence of Betulaceae pollen and pollinosis in Zagreb, Croatia, 2002–2005. *Ann Agric Environ Med AAEM* 2007;**14**:87–91.
124. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang MLK, Koplin JJ, Ponsonby A-L et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:874–880.
125. Mohammad HR, Belgrave D, Kopec Harding K, Murray CS, Simpson A, Custovic A. Age, sex and the association between skin test responses and IgE titres with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:313–319.
126. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:744–749.
127. Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:894–901.e5.
128. Perzanowski MS, Ronmark E, James HR, Hedman L, Schuyler AJ, Bjerg A et al. Relevance of specific IgE antibody titer to the prevalence, severity, and persistence of asthma among 19-year-olds in northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**138**:1582–1590.
129. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Lodge CJ, Koplin JJ, Ponsonby A-L et al. Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:953–963.
130. Havstad S, Johnson CC, Kim H, Levin AM, Zoratti EM, Joseph CLM et al. Atopic phenotypes identified with latent class analyses at age 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**134**:722–727.e2.
131. Chen Q, Zhong X, Acosta L, Divjan A, Rundle A, Goldstein IF et al. Allergic sensitization patterns identified through latent class analysis among children with and without asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;**116**:212–218.
132. Lee E, Lee SH, Kim Y-H, Cho H-J, Yoon J, Yang S-I et al. Association of atopy phenotypes with new development of asthma and bronchial hyperresponsiveness in school-aged children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;**118**:542–550.e1.
133. Garden FL, Simpson JM, Marks GB, CAPS Investigators. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:633–641.
134. Schoos A-MM, Chawes BL, Melén E, Bergström A, Kull I, Wickman M et al. Sensitization trajectories in childhood revealed by using a cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* Published Online First: March 2017. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.041

135. Hose AJ, Depner M, Illi S, Lau S, Keil T, Wahn U et al. Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in 2 birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:1935–1945.e12.
136. Saadeh D, Salameh P, Caillaud D, Charpin D, De Blay F, Kopferschmitt C et al. Prevalence and association of asthma and allergic sensitization with dietary factors in schoolchildren: data from the french six cities study. *BMC Public Health* 2015;**15**. doi:10.1186/s12889-015-2320-2
137. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *The Lancet* 1999;**353**:1485–1488.
138. Bråbäck L, Breborowicz A, Julge K, Knutsson A, Riiikjäv MA, Vasar M et al. Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitisation in the Baltic area. *Arch Dis Child* 1995;**72**:487–493.
139. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996;**75**:392–398.
140. Harris JM, Mills P, White C, Moffat S, Newman Taylor AJ, Cullinan P. Recorded infections and antibiotics in early life: associations with allergy in UK children and their parents. *Thorax* 2007;**62**:631–637.
141. Uekert S, Akan G, Evans M, Li Z, Roberg K, Tisler C et al. Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:1375–1381.
142. Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, Brunekreef B et al. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: The PIAMA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;**16**:10–18.
143. Strachan DP, Harkins LS, Johnston ID, Anderson HR. Childhood antecedents of allergicsensitization in young British adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:6–12.
144. Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccario J, Kauffmann F. Relationships of active and passive smoking to total IgE in adults of the Epidemiological Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy (EGEA). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:1241–1246.
145. Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, Hansen KD, Tsai H-J, Liu X et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nat Commun* 2015;**6**:6304.
146. Li X, Ampleford EJ, Howard TD, Moore WC, Li H, Busse WW et al. The C11orf30-LRRC32 region is associated with total serum IgE levels in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:575–578.e9.
147. Amaral AFS, Minelli C, Guerra S, Wjst M, Probst-Hensch N, Pin I et al. The locus C11orf30 increases susceptibility to poly-sensitization. *Allergy* 2015;**70**:328–333.
148. Liang L, Willis-Owen SAG, Laprise C, Wong KCC, Davies GA, Hudson TJ et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015;**520**:670–674.
149. Wijga A, Smit HA, Brunekreef B, Gerritsen J, Kerkhof M, Koopman LP et al. Are children at high familial risk of developing allergy born into a low risk environment? The PIAMA Birth Cohort Study. *Clin Exp Allergy* 2001;**31**:576–581.
150. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, Haapala A-M, Kronberg-Kippilä C et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;**21**:29–37.
151. Nilsson L, Kjellman NI. Atopy and season of birth. *Allergy* 1996;**51**:138–139.
152. Kim NY, Kim GR, Kim JH, Baek JH, Yoon JW, Jee HM et al. Food allergen sensitization in young children with typical signs and symptoms of immediate-type food allergies: a comparison between monosensitized and polysensitized children. *Korean J Pediatr* 2015;**58**:330.
153. Dubakiene R, Rudzeviciene O, Butiene I, Sezaitė I, Petronyte M, Vaicekauskaite D et al. Studies on Early Allergic Sensitization in the Lithuanian Birth Cohort. *Sci World J* 2012;**2012**:1–6.
154. Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:733–740.

155. Lee M-T, Wu C-C, Ou C-Y, Chang J-C, Liu C-A, Wang C-L et al. A prospective birth cohort study of different risk factors for development of allergic diseases in offspring of non-atopic parents. *Oncotarget* 2017;**8**:10858–10870.
156. Arshad SH, Karmaus W, Raza A, Kurukulaaratchy RJ, Matthews SM, Holloway JW et al. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:427–434.e6.
157. Tedner SG, Örtqvist AK, Almqvist C. Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**:1430–1447.
158. Bolte G, Schmidt M, Maziak W, Keil U, Nasca P, Von Mutius E et al. The relation of markers of fetal growth with asthma, allergies and serum immunoglobulin E levels in children at age 5–7 years. *Clin Exp Allergy* 2004;**34**:381–388.
159. Siltanen M, Wehkalampi K, Hovi P, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Järvenpää A-L et al. Preterm birth reduces the incidence of atopy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:935–942.
160. Remes ST, Patel SP, Hartikainen A-L, Jarvelin M-R, Pekkanen J. High birth weight, asthma and atopy at the age of 16 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;**19**:541–543.
161. Xu B, Jarvelin M-R, Pekkanen J. Body build and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105**:393–394.
162. Mai X-M, Gäddlin P-O, Nilsson L, Finnström O, Björkstén B, Jenmalm MC et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: A prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;**14**:184–192.
163. Siltanen M, Kajosaari M, Pohjavuori M, Savilahti E. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:229–234.
164. van Gool CJ a. W, Thijs C, Dagnelie PC, Henquet CJM, van Houwelingen AC, Schrandt J et al. Determinants of neonatal IgE level: parity, maternal age, birth season and perinatal essential fatty acid status in infants of atopic mothers. *Allergy* 2004;**59**:961–968.
165. Susanto NH, Vicendese D, Salim A, Lowe AJ, Dharmage SC, Tham R et al. Effect of season of birth on cord blood IgE and IgE at birth: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2017;**157**:198–205.
166. Matsui T, Tanaka K, Nakagawa T, Sasaki K, Nakata J, Sugiura S et al. Sun exposure inversely related to food sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;**26**:628–633.
167. Yoo Y, Yu J, Kang H, Kim DK, Koh YY, Kim CK. Birth month and sensitization to house dust mites in asthmatic children. *Allergy* 2005;**60**:1327–1330.
168. Saitoh Y, Dake Y, Shimazu S, Sakoda T, Sogo H, Fujiki Y et al. Month of birth, atopic disease, and atopic sensitization. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;**11**:183–187.
169. Kurt E, Aksu K, Keren M, Goss CH. The association of month of birth with atopy in adult patients with asthma and rhinitis in Anatolia, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;**40**:346–351.
170. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;**384**:766–781.
171. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;**7**:284–294.
172. Magnusson JO, Kull I, Mai X-M, Wickman M, Bergstrom A. Early Childhood Overweight and Asthma and Allergic Sensitization at 8 Years of Age. *Pediatrics* 2012;**129**:70–76.
173. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz A-M et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:1163–1169.e4.
174. Scholtens S, Wijga AH, Seidell JC, Brunekreef B, de Jongste JC, Gehring U et al. Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:1312–1318.
175. Leung TF, Kong APS, Chan IHS, Choi KC, Ho CS, Chan MHM et al. Association between Obesity and Atopy in Chinese Schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;**149**:133–140.

176. Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, Jaensch A, Strachan DP, Nagel G et al. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PLoS ONE* 2014;**9**:e113996.
177. Saadeh D, Salameh P, Caillaud D, Charpin D, de Blay F, Kopferschmitt C et al. High body mass index and allergies in schoolchildren: the French six cities study. *BMJ Open Respir Res* 2014;**1**:e000054.
178. Musaad SMA, Patterson T, Ericksen M, Lindsey M, Dietrich K, Succop P et al. Comparison of anthropometric measures of obesity in childhood allergic asthma: Central obesity is most relevant. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:1321–1327.e12.
179. Lucas JA, Moonie S, Olsen-Wilson K, Hogan MB. Asthma, allergy, and obesity: Examining the relationship among Nevada children. *J Asthma* 2017;**54**:594–599.
180. Nyenhuis SM, Krishnan JA, Berry A, Calhoun WJ, Chinchilli VM, Engle L et al. Race is associated with differences in airway inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* Published Online First: January 2017. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.024
181. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, McLachlan CR et al. Sex Differences in the Relation between Body Mass Index and Asthma and Atopy in a Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:440–445.
182. Anderson EL, Fraser A, Martin RM, Kramer MS, Oken E, Patel R et al. Associations of postnatal growth with asthma and atopy: the PROBIT Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:122–130.
183. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003;**58**:1031–1035.
184. van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, Doli E, De Baets F. Body mass index in Belgian schoolchildren and its relationship with sensitization and allergic symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;**20**:246–253.
185. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;**299**:1259–1260.
186. Campbell B, Raherison C, Lodge CJ, Lowe AJ, Gislason T, Heinrich J et al. The effects of growing up on a farm on adult lung function and allergic phenotypes: an international population-based study. *Thorax* 2017;**72**:236–244.
187. Sozańska B, Błaszczuk M, Pearce N, Cullinan P. Atopy and allergic respiratory disease in rural Poland before and after accession to the European Union. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1347–1353.
188. Sozańska B, Pearce N, Błaszczuk M, Boznański A, Cullinan P. Changes in atopy prevalence and sibship effect in rural population at all ages. *Allergy* 2015;**70**:661–666.
189. Cooper PJ, Vaca M, Rodriguez A, Chico ME, Santos DN, Rodrigues LC et al. Hygiene, atopy and wheeze–eczema–rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. *Thorax* 2014;**69**:232–239.
190. Fuertes E, Markevych I, Bowatte G, Gruzieva O, Gehring U, Becker A et al. Residential greenness is differentially associated with childhood allergic rhinitis and aeroallergen sensitization in seven birth cohorts. *Allergy* 2016;**71**:1461–1471.
191. Genuneit J, Strachan DP, Büchele G, Weber J, Loss G, Sozanska B et al. The combined effects of family size and farm exposure on childhood hay fever and atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:293–298.
192. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;**358**:1129–1133.
193. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrländer C et al. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2011;**364**:701–709.
194. Ruokolainen L, von Hertzen L, Fyhrquist N, Laatikainen T, Lehtomäki J, Auvinen P et al. Green areas around homes reduce atopic sensitization in children. *Allergy* 2015;**70**:195–202.
195. Ege M, Bieli C, Frei R, Vanstrien R, Riedler J, Ublagger E et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:817–823.

196. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999;**29**:28–34.
197. Lampi J, Canoy D, Jarvis D, Hartikainen A-L, Keski-Nisula L, Järvelin M-R et al. Farming environment and prevalence of atopy at age 31: prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**:987–993.
198. House JS, Wyss AB, Hoppin JA, Richards M, Long S, Umbach DM et al. Early-life farm exposures and adult asthma and atopy in the Agricultural Lung Health Study. *J Allergy Clin Immunol* Published Online First: 12 November 2016. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.036
199. Elholm G, Linneberg A, Husemoen LLN, Omland Ø, Grønager PM, Sigsgaard T et al. The Danish urban-rural gradient of allergic sensitization and disease in adults. *Clin Exp Allergy* 2016;**46**:103–111.
200. Song W-J, Sohn K-H, Kang M-G, Park H-K, Kim M-Y, Kim S-H et al. Urban-rural differences in the prevalence of allergen sensitization and self-reported rhinitis in the elderly population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;**114**:455–461.
201. Rennie DC, Lawson JA, Karunanayake CP, Pahwa P, Chen Y, Chu L et al. Farm Exposure and Atopy in Men and Women: The Saskatchewan Rural Health Study. *J Agromedicine* 2015;**20**:302–309.
202. Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:108-115.e1-3.
203. Ege MJ, Herzum I, Büchele G, Krauss-Etschmann S, Lauener RP, Roponen M et al. Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:407–412, 412.e1-4.
204. Campbell BE, Lodge CJ, Lowe AJ, Burgess JA, Matheson MC, Dharmage SC. Exposure to 'farming' and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:744–757.
205. Basinas I, Schlünssen V, Heederik D, Sigsgaard T, Smit LAM, Samadi S et al. Sensitisation to common allergens and respiratory symptoms in endotoxin exposed workers: a pooled analysis. *Occup Environ Med* 2012;**69**:99–106.
206. Elholm G, Schlünssen V, Doekes G, Basinas I, Bibby BM, Hjort C et al. Become a farmer and avoid new allergic sensitization: adult farming exposures protect against new-onset atopic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:1239–1241.
207. Frossard CP, Lazarevic V, Gaïa N, Leo S, Doras C, Habre W et al. The farming environment protects mice from allergen-induced skin contact hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2017;**47**:805–814.
208. Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:1140–1147.
209. Venn AJ, Yemaneberhan H, Bekele Z, Lewis SA, Parry E, Britton J. Increased risk of allergy associated with the use of kerosene fuel in the home. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1660–1664.
210. Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:766–773.e4.
211. Sozańska B, Pearce N, Dudek K, Cullinan P. Consumption of unpasteurized milk and its effects on atopy and asthma in children and adult inhabitants in rural Poland. *Allergy* 2013;**68**:644–650.
212. Dallongeville A, Le Cann P, Zmirou-Navier D, Chevrier C, Costet N, Annesi-Maesano I et al. Concentration and determinants of molds and allergens in indoor air and house dust of French dwellings. *Sci Total Environ* 2015;**536**:964–972.
213. von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:680–689.
214. Lynch SJ, Sears MR, Hancox RJ. Thumb-Sucking, Nail-Biting, and Atopic Sensitization, Asthma, and Hay Fever. *Pediatrics* 2016;**138**. doi:10.1542/peds.2016-0443



215. Weinmayr G, Gehring U, Genuneit J, Büchele G, Kleiner A, Siebers R et al. Dampness and moulds in relation to respiratory and allergic symptoms in children: results from Phase Two of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC Phase Two). *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:762–774.
216. Karvonen AM, Hyvärinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korppi M, Remes S et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. *Pediatrics* 2009;**124**:e329–338.
217. Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**104**:755–762.
218. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, Melén E, Lorentzen JC, Kull I et al. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy* 2017;**72**:967–974.
219. Behbod B, Sordillo JE, Hoffman EB, Datta S, Webb TE, Kwan DL et al. Asthma and allergy development: contrasting influences of yeasts and other fungal exposures. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:154–163.
220. Dharmage S, Bailey M, Raven J, Mitakakis T, Cheng A, Guest D et al. Current indoor allergen levels of fungi and cats, but not house dust mites, influence allergy and asthma in adults with high dust mite exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:65–71.
221. Zhang Z, Reponen T, Hershey GKK. Fungal Exposure and Asthma: IgE and Non-IgE-Mediated Mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;**16**:86.
222. Matheson MC, Abramson MJ, Dharmage SC, Forbes AB, Raven JM, Thien FCK et al. Changes in indoor allergen and fungal levels predict changes in asthma activity among young adults. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:907–913.
223. Holst GJ, Høst A, Doekes G, Meyer HW, Madsen AM, Plesner KB et al. Allergy and respiratory health effects of dampness and dampness-related agents in schools and homes: a cross-sectional study in Danish pupils. *Indoor Air* 2016;**26**:880–891.
224. Osborne M, Reponen T, Adhikari A, Cho S-H, Grinshpun SA, Levin L et al. Specific fungal exposures, allergic sensitization, and rhinitis in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;**17**:450–457.
225. Cavaleiro Rufo J, Madureira J, Paciência I, Aguiar L, Pereira C, Silva D et al. Indoor fungal diversity in primary schools may differently influence allergic sensitization and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;**28**:332–339.
226. Nayak AP, Green BJ, Lemons AR, Marshall NB, Goldsmith WT, Kashon ML et al. Subchronic exposures to fungal bioaerosols promotes allergic pulmonary inflammation in naïve mice. *Clin Exp Allergy* 2016;**46**:861–870.
227. Valkonen M, Wouters IM, Täubel M, Rintala H, Lenters V, Vasara R et al. Bacterial Exposures and Associations with Atopy and Asthma in Children. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0131594.
228. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**134**:593–601.e12.
229. Karvonen AM, Hyvärinen A, Gehring U, Korppi M, Doekes G, Riedler J et al. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**:1246–1256.
230. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TAE et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:144–149.
231. Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann H-E, Heinrich J. House Dust Endotoxin and Allergic Sensitization in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:939–944.
232. Chen C-M, Morgenstern V, Bischof W, Herbarth O, Borte M, Behrendt H et al. Dog ownership and contact during childhood and later allergy development. *Eur Respir J* 2008;**31**:963–973.
233. Gehring U, Strikwold M, Schram-Bijkerk D, Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G et al. Asthma and allergic symptoms in relation to house dust endotoxin: Phase Two of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II). *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:1911–1920.

234. Campo P, Kalra H, Levin L, Reponen T, Olds R, Lummus Z et al. Influence of dog ownership and high endotoxin on wheezing and atopy during infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:1271–1278.
235. Blondel B, Kermarrec M. Les naissances en 2010 et leur évolution en 2003. 2011
236. Declercq E, Young R, Cabral H, Ecker J. Is a rising cesarean delivery rate inevitable? Trends in industrialized countries, 1987 to 2007. *Birth Berkeley Calif* 2011;**38**:99–104.
237. Negele K, Heinrich J, Borte M, Berg A, Schaaf B, Lehmann I et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;**15**:48–54.
238. Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, Hoffman E, Celedón JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:274–279.
239. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen A-L, Järvelin M-R. Cesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:732–733.
240. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Cesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:634–642.
241. 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;**16**. doi:10.1186/s12887-016-0594-x
242. 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;**64**:107–113.
243. Marell Hesla H, Stenius F, Järnbert-Pettersson H, Alm J. Allergy-related disease in relation to early life exposures - the ALADDIN birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:686–688.
244. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, Caprio G, Murru F, Cioffi D et al. Sibship size, birth order, and atopy in 11,371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**101**:439–444.
245. Nwaru BI, Takkinen H-M, Niemelä O, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S et al. Introduction of complementary foods in infancy and atopic sensitization at the age of 5 years: timing and food diversity in a Finnish birth cohort. *Allergy* 2013;**68**:507–516.
246. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *The Lancet* 1999;**353**:450–454.
247. Caudri D, Wijga A, Scholtens S, Kerkhof M, Gerritsen J, Ruskamp JM et al. Early Daycare Is Associated with an Increase in Airway Symptoms in Early Childhood but Is No Protection against Asthma or Atopy at 8 Years. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:491–498.
248. Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: A population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:500–506.e5.
249. Upchurch S, Harris JM, Cullinan P. Temporal changes in UK birth order and the prevalence of atopy. *Allergy* 2010;**65**:1039–1041.
250. Karmaus W, Arshad H, Mattes J. Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years. *Am J Epidemiol* 2001;**154**:909–915.
251. Wegienka G, Havstad S, Shue L, Zoratti E, Ownby DR, Johnson CC. Birth order and cord immunoglobulin E: results using a high-sensitivity immunoglobulin E protocol. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;**145**:305–312.
252. Rothers J, Stern DA, Spangenberg A, Lohman IC, Halonen M, Wright AL. Influence of early day-care exposure on total IgE levels through age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1201–1207.
253. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;**156**:241–245.
254. Flöistrup H, Swartz J, Bergström A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M et al. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:59–66.

255. Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BEP, Penders J, Huber M et al. Early Life Exposure to Antibiotics and the Subsequent Development of Eczema, Wheeze, and Allergic Sensitization in the First 2 Years of Life: The KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2007;**119**:e225–e231.
256. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:1218–1224.
257. Mommers M, Thijs C, Stelma F, Penders J, Reimerink J, Van Ree R et al. Timing of infection and development of wheeze, eczema, and atopic sensitization during the first 2 yr of life: The KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;**21**:983–989.
258. Rantala A, Jaakkola JJK, Jaakkola MS. Respiratory infections in adults with atopic disease and IgE antibodies to common aeroallergens. *PLoS ONE* 2013;**8**:e68582.
259. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:153–159.
260. Marell Hesla H, Gutzeit C, Stenius F, Scheynius A, Dahl H, Linde A et al. Herpesvirus infections and allergic sensitization in children of families with anthroposophic and non-anthroposophic lifestyle – the ALADDIN birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:61–65.
261. Nilsson C, Linde A, Montgomery SM, Gustafsson L, Näsman P, Blomberg MT et al. Does early EBV infection protect against IgE sensitization? *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:438–444.
262. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 2002;**20**:1277–1283.
263. Saghafian-Hedengren S, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G, Nilsson C. Early-life EBV infection protects against persistent IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:433–438.
264. Shaheen SO, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, Aaby P, Hall AJ et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *The Lancet* 1996;**347**:1792–1796.
265. Rosenlund H, Bergström A, Alm JS, Swartz J, Scheynius A, van Hage M et al. Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection. *Pediatrics* 2009;**123**:771–778.
266. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, Medhin G, Davey G, Venn A. Is *Helicobacter Pylori* infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:882–890.
267. Webb EL, Nampijja M, Kaweesa J, Kizindo R, Namutebi M, Nakazibwe E et al. Helminths are positively associated with atopy and wheeze in Ugandan fishing communities: results from a cross-sectional survey. *Allergy* 2016;**71**:1156–1169.
268. Dom S, Droste JHJ, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:1378–1387.
269. Cooper PJ, Chico ME, Amorim LD, Sandoval C, Vaca M, Strina A et al. Effects of maternal geohelminth infections on allergy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:899–906.e2.
270. Timmermann CAG, Osuna CE, Steuerwald U, Weihe P, Poulsen LK, Grandjean P. Asthma and allergy in children with and without prior measles, mumps, and rubella vaccination. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;**26**:742–749.
271. Kiraly N, Benn CS, Biering-Sørensen S, Rodrigues A, Jensen KJ, Ravn H et al. Vitamin A supplementation and BCG vaccination at birth may affect atopy in childhood: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Allergy* 2013;**68**:1168–1176.
272. Kiraly N, Koplin JJ, Crawford NW, Bannister S, Flanagan KL, Holt PG et al. Timing of routine infant vaccinations and risk of food allergy and eczema at one year of age. *Allergy* 2016;**71**:541–549.
273. Stenius F, Swartz J, Lilja G, Borres M, Bottai M, Pershagen G et al. Lifestyle factors and sensitization in children - the ALADDIN birth cohort. *Allergy* 2011;**66**:1330–1338.
274. Rosenlund H, Fagerstedt S, Alm J, Mie A. Breastmilk fatty acids in relation to sensitization - the ALADDIN birth cohort. *Allergy* 2016;**71**:1444–1452.

275. Fagerstedt S, Hesla HM, Ekhager E, Rosenlund H, Mie A, Benson L et al. Anthroposophic lifestyle is associated with a lower incidence of food allergen sensitization in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:1253–1256.e3.
276. Stevenson LA, Gergen PJ, Hoover DR, Rosenstreich D, Mannino DM, Matte TD. Sociodemographic correlates of indoor allergen sensitivity among United States children. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**:747–752.
277. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, Valdés M, Antó JM, Wright J. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur Respir J* 2015;**46**:364–374.
278. Zakzuk J, Acevedo N, Cifuentes L, Bornacelly A, Sánchez J, Ahumada V et al. Early life IgE responses in children living in the tropics: A prospective analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:788–797.
279. Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, Syring M, Gold DR. Association of specific allergen sensitization with socioeconomic factors and allergic disease in a population of Boston women. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:615–622.
280. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:43–53.
281. Gensollen T, Blumberg RS. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:1084–1091.
282. Chen C-C, Chen K-J, Kong M-S, Chang H-J, Huang J-L. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:254–262.
283. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:632–643.
284. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, Skov T, Paludan-Müller G et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:646–652.e5.
285. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:674–681.
286. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;**56**:661–667.
287. Ismail IH, Boyle RJ, Licciardi PV, Oppedisano F, Lahtinen S, Robins-Browne RM et al. Early gut colonization by *Bifidobacterium breve* and *B. catenulatum* differentially modulates eczema risk in children at high risk of developing allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:838–846.
288. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016;**22**:1187–1191.
289. West CE, Rydén P, Lundin D, Engstrand L, Tulic MK, Prescott SL. Gut microbiome and innate immune response patterns in IgE-associated eczema. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:1419–1429.
290. Organisation mondiale de la santé. Alimentation au sein exclusive pendant 6 mois pour les nourrissons du monde entier. WHO. [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding\\_20110115/fr/](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/fr/) (accessed 5 Jun2017).
291. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, Du Toit G et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;**69**:590–601.
292. Salanave B, de Launay C, Boudet-Berquier J, Castetbon K. Durée de l'allaitement maternel en France (Epifane 2012-2013). *Bull Épidémiologique Hebd* 2014;**27**:450–457.
293. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:1238–1248.
294. 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. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:1013–1019.

295. Jelding-Dannemand E, Malby Schoos A-M, Bisgaard H. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:1302–1308.e13.
296. Liao S-L, Lai S-H, Yeh K-W, Huang Y-L, Yao T-C, Tsai M-H et al. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;**25**:456–461.
297. Chiu C-Y, Liao S-L, Su K-W, Tsai M-H, Hua M-C, Lai S-H et al. Exclusive or Partial Breastfeeding for 6 Months Is Associated With Reduced Milk Sensitization and Risk of Eczema in Early Childhood: The PATCH Birth Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e3391.
298. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;**360**:901–907.
299. Mirhshahi 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 Exp Allergy* 2007;**37**:671–679.
300. du Toit G, Foong R-X, Lack G. The role of dietary interventions in the prevention of IgE-mediated food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;**28**:222–229.
301. 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;**372**:803–813.
302. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:387–392.e1.
303. Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, Turner PJ, Van Asperen PA, Kakakios AM et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:1621–1628.e8.
304. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;**46**:99–110.
305. Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr* 2008;**20**:698–702.
306. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M et al. Timing of Solid Food Introduction in Relation to Eczema, Asthma, Allergic Rhinitis, and Food and Inhalant Sensitization at the Age of 6 Years: Results From the Prospective Birth Cohort Study LISA. *Pediatrics* 2008;**121**:e44–e52.
307. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C et al. Age at the Introduction of Solid Foods During the First Year and Allergic Sensitization at Age 5 Years. *Pediatrics* 2010;**125**:50–59.
308. 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. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1056–1064.e7.
309. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006;**61**:1009–1015.
310. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksünger Ö, Kalb B et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:1591–1599.e2.
311. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:1109–1117.
312. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J et al. Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;**18**:480–485.
313. Willers SM, Wijga AH, Brunekreef B, Scholtens S, Postma DS, Kerkhof M et al. Childhood diet and asthma and atopy at 8 years of age: the PIAMA birth cohort study. *Eur Respir J* 2011;**37**:1060–1067.
314. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis N et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax* 2007;**62**:677–683.

315. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax* 2008;**63**:507–513.
316. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Pingitore G, Tripodi S 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.
317. Ahrazem O, Ibáñez MD, López-Torrejón G, Sánchez-Monge R, Sastre J, Lombardero M et al. Lipid transfer proteins and allergy to oranges. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;**137**:201–210.
318. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Lumia M, Prasad M et al. Maternal diet during lactation and allergic sensitization in the offspring at age of 5. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;**22**:334–341.
319. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;**85**:530–537.
320. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000;**356**:1573–1574.
321. Nwaru BI, Virtanen SM, Alfthan G, Karvonen AM, Genuneit J, Lauener RP et al. Serum vitamin E concentrations at 1 year and risk of atopy, atopic dermatitis, wheezing, and asthma in childhood: the PASTURE study. *Allergy* 2014;**69**:87–94.
322. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J, Spur BW et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985;**312**:1217–1224.
323. Jaudszus A, Mainz JG, Pittag S, Dornaus S, Dopfer C, Roth A et al. Effects of a dietary intervention with conjugated linoleic acid on immunological and metabolic parameters in children and adolescents with allergic asthma - a placebo-controlled pilot trial. *Lipids Health Dis* 2016;**15**:21.
324. Yu G, Björkstén B. Polyunsaturated fatty acids in school children in relation to allergy and serum IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;**9**:133–138.
325. Peat JK, Mihrshahi S, Kemp AS, Marks GB, Tovey ER, Webb K et al. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:807–813.
326. Bolte G, Frye C, Hoelscher B, Meyer I, Wjst M, Heinrich J. Margarine consumption and allergy in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:277–279.
327. Jaudszus A, Krokowski M, Möckel P, Darcan Y, Avagyan A, Matricardi P et al. Cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid inhibits allergic sensitization and airway inflammation via a PPARgamma-related mechanism in mice. *J Nutr* 2008;**138**:1336–1342.
328. Trak-Fellermeier MA, Brasche S, Winkler G, Koletzko B, Heinrich J. Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* 2004;**23**:575–582.
329. Vinding RK, Stokholm J, Chawes BLK, Bisgaard H. Blood lipid levels associate with childhood asthma, airway obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and aeroallergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:68–74.e4.
330. Almqvist C, Garden F, Xuan W, Mihrshahi S, Leeder SR, Oddy 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**:1438–1444.
331. Griese M, Schur N, Laryea MD, Bremer HJ, Reinhardt D, Biggemann B. Fatty acid composition of phospholipids of plasma and of mononuclear blood cells in children with allergic asthma and the influence of glucocorticoids. *Eur J Pediatr* 1990;**149**:508–512.
332. Jonsson K, Barman M, Moberg S, Sjöberg A, Brekke HK, Hesselmar B et al. Serum fatty acids in infants, reflecting family fish consumption, were inversely associated with allergy development but not related to farm residence. *Acta Paediatr* 2016;**105**:1462–1471.
333. Miles EA, Calder PC. Omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and allergic diseases in infancy and childhood. *Curr Pharm Des* 2014;**20**:946–953.

334. Thijs C, Müller A, Rist L, Kummeling I, Snijders BEP, Huber M et al. Fatty acids in breast milk and development of atopic eczema and allergic sensitisation in infancy. *Allergy* 2011;**66**:58–67.
335. Waidyatillake NT, Stoney R, Thien F, Lodge CJ, Simpson JA, Allen KJ et al. Breast milk polyunsaturated fatty acids: associations with adolescent allergic disease and lung function. *Allergy* Published Online First: January 2017. doi:10.1111/all.13114
336. van Elten TM, van Rossem L, Wijga AH, Brunekreef B, de Jongste JC, Koppelman GH et al. Breast milk fatty acid composition has a long-term effect on the risk of asthma, eczema, and sensitization. *Allergy* 2015;**70**:1468–1476.
337. Wijga AH, van Houwelingen AC, Kerkhof M, Tabak C, de Jongste JC, Gerritsen J et al. Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:440–447.
338. Oddy WH, Pal S, Kusel MMH, Vine D, de Klerk NH, Hartmann P et al. Atopy, eczema and breast milk fatty acids in a high-risk cohort of children followed from birth to 5 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;**17**:4–10.
339. Notenboom ML, Mommers M, Jansen EHJM, Penders J, Thijs C. Maternal fatty acid status in pregnancy and childhood atopic manifestations: KOALA Birth Cohort Study. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**:407–416.
340. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**:1178–1184.
341. Best KP, Sullivan T, Palmer D, Gold M, Kennedy DJ, Martin J et al. Prenatal Fish Oil Supplementation and Allergy: 6-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2016;**137**. doi:10.1542/peds.2015-4443
342. Hansen S, Strøm M, Maslova E, Dahl R, Hoffmann HJ, Rytter D et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:104–111.e4.
343. Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2016;**103**:128–143.
344. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;**357**:266–281.
345. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:1063–1070.e2.
346. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;**67**:10–17.
347. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabryšová L et al. The role of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and cytokines in the promotion of distinct Foxp3<sup>+</sup> and IL-10<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells. *Eur J Immunol* 2012;**42**:2697–2708.
348. Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, Kim H, Ownby DR, Johnson CC. Association between vitamin D levels and allergy-related outcomes vary by race and other factors. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:1309–1314.e4.
349. Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Boutaoui N et al. Vitamin D Insufficiency and Severe Asthma Exacerbations in Puerto Rican Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**:140–146.
350. Hollams EM, Teo SM, Kusel M, Holt BJ, Holt KE, Inouye M et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:472–481.e9.
351. Savilahti EM, Mäkitie O, Kukkonen AK, Andersson S, Viljakainen H, Savilahti E et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D in Early Childhood Is Nonlinearly Associated with Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;**170**:141–148.
352. Chiu C-Y, Huang S-Y, Peng Y-C, Tsai M-H, Hua M-C, Yao T-C et al. Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;**26**:337–343.

353. Yao T-C, Tu Y-L, Chang S-W, Tsai H-J, Gu P-W, Ning H-C et al. Suboptimal vitamin D status in a population-based study of Asian children: prevalence and relation to allergic diseases and atopy. *PLoS ONE* 2014;**9**:e99105.
354. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, Yoo E-G, Yoon JW et al. The Link between Serum Vitamin D Level, Sensitization to Food Allergens, and the Severity of Atopic Dermatitis in Infancy. *J Pediatr* 2014;**165**:849–854.e1.
355. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E et al. Serum Vitamin D Levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:765–771.
356. Goleva E, Searing DA, Jackson LP, Richers BN, Leung DYM. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1243–1251.
357. Cheng HM, Kim S, Park G-H, Chang SE, Bang S, Won CH et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1048–1055.
358. Chiu C-Y, Yao T-C, Chen S-H, Tsai M-H, Tu Y-L, Hua M-C et al. Low cord blood vitamin D levels are associated with increased milk sensitization in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;**25**:767–772.
359. Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord Blood 25-Hydroxyvitamin D3 and Allergic Disease During Infancy. *Pediatrics* 2012;**130**:e1128–e1135.
360. Visness CM, Sandel MT, O'Connor G, Gern JE, Jaffee KF, Wood RA et al. Cord blood vitamin D concentrations are unrelated to atopy and wheeze in 2 diverse birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:1108–1110.e2.
361. Grant CC, Crane J, Mitchell EA, Sinclair J, Stewart A, Milne T et al. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016;**71**:1325–1334.
362. McStay C, Prescott S, Bower C, Palmer D. Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Childhood Allergic Disease Outcomes: A Question of Timing? *Nutrients* 2017;**9**:123.
363. Dunstan JA, West C, McCarthy S, Metcalfe J, Meldrum S, Oddy WH et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy* 2012;**67**:50–57.
364. Kim JH, Jeong K-S, Ha E-H, Park H, Ha M, Hong Y-C et al. Relationship between prenatal and postnatal exposures to folate and risks of allergic and respiratory diseases in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2015;**50**:155–163.
365. Bakos N, Schöll I, Szalai K, Kundi M, Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Risk assessment in elderly for sensitization to food and respiratory allergens. *Immunol Lett* 2006;**107**:15–21.
366. Linneberg A, Hertzum I, Husemoen LLN, Johansen N, Jørgensen T. Association between alcohol consumption and aeroallergen sensitization in Danish adults. *Clin Exp Allergy* 2006;**36**:714–721.
367. Linneberg A, Roursgaard M, Hersoug L-G, Larsen ST. Effects of alcohol consumption on the allergen-specific immune response in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;**32**:553–556.
368. Assing K, Bodtger U, Linneberg A, Malling HJ, Poulsen LK. Association between alcohol consumption and skin prick test reactivity to aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;**98**:70–74.
369. Lomholt FK, Nielsen SF, Nordestgaard BG. High alcohol consumption causes high IgE levels but not high risk of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**138**:1404–1413.e13.
370. González-Quintela A, Vidal C, Lojo S, Pérez LF, Otero-Antón E, Gude F et al. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;**83**:61–67.
371. Shaheen SO, Rutterford C, Zuccolo L, Ring SM, Davey Smith G, Holloway JW et al. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: a Mendelian randomization approach. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:225–232.e1-5.



372. Thomas DW, Greer FR, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010;**126**:1217–1231.
373. Feleszko W, Jaworska J, Rha R-D, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;**37**:498–505.
374. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:561–569.
375. Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YPM et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants - effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin Exp Allergy* 2009;**39**:571–578.
376. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:788–794.
377. 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**:184–191.
378. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:1174–1180.
379. Zhang G-Q, Hu H-J, Liu C-Y, Zhang Q, Shakya S, Li Z-Y. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e2562.
380. van der Aa LB, van Aalderen WMC, Heymans HSA, Henk Sillevius Smitt J, Nauta AJ, Knippels LMJ et al. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy* 2011;**66**:170–177.
381. 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. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:335–341.
382. Custovic A. To what extent is allergen exposure a risk factor for the development of allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:54–62.
383. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:1331–1336.
384. Asero R, Antonicelli L. Does sensitization to foods in adults occur always in the gut? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;**154**:6–14.
385. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E et al. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int* 2016;**65**:103–108.
386. Loo EXL, Shek LP-C, Goh A, Teoh OH, Chan YH, Soh SE et al. Atopic Dermatitis in Early Life: Evidence for at Least Three Phenotypes? Results from the GUSTO Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;**166**:273–279.
387. Loo EXL, Sim JZT, Goh A, Teoh OH, Chan YH, Saw SM et al. Predictors of allergen sensitization in Singapore children from birth to 3 years. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;**12**. doi:10.1186/s13223-016-0161-x
388. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;**55**:240–245.
389. Broeks SA, Brand PLP. Atopic dermatitis is associated with a fivefold increased risk of polysensitisation in children. *Acta Paediatr* 2017;**106**:485–488.
390. Carlsen BC, Andersen KE, Menné T, Johansen JD. Characterization of the polysensitized patient: a matched case-control study. *Contact Dermatitis* 2009;**61**:22–30.
391. Noti M, Kim BS, Siracusa MC, Rak GD, Kubo M, Moghaddam AE et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1390–1399.e6.

392. Fyhrquist N, Ruokolainen L, Suomalainen A, Lehtimäki S, Veckman V, Vendelin J et al. Acinetobacter species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**134**:1301–1309.e11.
393. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, Laatikainen T, von Hertzen L, Vlasoff T et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* 2017;**47**:665–674.
394. Jones AL, Curran-Everett D, Leung DY. Food allergy is associated with Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:1247–1248.
395. Schocker F, Baumert J, Kull S, Petersen A, Becker W-M, Jappe U. Prospective investigation on the transfer of Ara h 2, the most potent peanut allergen, in human breast milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:348–355.
396. Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of maternal egg consumption on breast milk ovalbumin concentration. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:1186–1191.
397. López-Expósito I, Järvinen KM, Castillo A, Seppo AE, Song Y, Li X-M. Maternal peanut consumption provides protection in offspring against peanut sensitization that is further enhanced when co-administered with bacterial mucosal adjuvant. *Food Res Int Ott Ont* 2011;**44**:1649–1656.
398. Macchiaverni P, Rekima A, Turfkruyer M, Mascarell L, Airouche S, Moingeon P et al. Respiratory allergen from house dust mite is present in human milk and primes for allergic sensitization in a mouse model of asthma. *Allergy* 2014;**69**:395–398.
399. Baiz N, Macchiaverni P, Tulic MK, Rekima A, Annesi-Maesano I, Verhasselt V et al. Early oral exposure to house dust mite allergen through breast milk: A potential risk factor for allergic sensitization and respiratory allergies in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:369–372.e10.
400. Richgels PK, Yamani A, Chougnet CA, Lewkowich IP. Maternal house dust mite exposure during pregnancy enhances severity of house dust mite-induced asthma in murine offspring. *J Allergy Clin Immunol* Published Online First: February 2017. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.972
401. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE et al. Atopic Dermatitis and Disease Severity Are the Main Risk Factors for Food Sensitization in Exclusively Breastfed Infants. *J Invest Dermatol* 2014;**134**:345–350.
402. Casas L, Sunyer J, Tischer C, Gehring U, Wickman M, Garcia-Esteban R et al. Early-life house dust mite allergens, childhood mite sensitization, and respiratory outcomes. *Allergy* 2015;**70**:820–827.
403. Brussee J, Smit H, Vanstrien R, Corver K, Kerkhof M, Wijga A et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:946–952.
404. Olmedo O, Goldstein IF, Acosta L, Divjan A, Rundle AG, Chew GL et al. Neighborhood differences in exposure and sensitization to cockroach, mouse, dust mite, cat, and dog allergens in New York City. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:284–292.e7.
405. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam CL, Marolia H, Walsh D et al. Current mite, cat, and dog allergen exposure, pet ownership, and sensitization to inhalant allergens in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**:402–407.
406. Sun B, Lai X, Gjessing B, Dho Spangfort M, Zhong N. Prevalence of sensitivity to cockroach allergens and IgE cross-reactivity between cockroach and house dust mite allergens in Chinese patients with allergic rhinitis and asthma. *Chin Med J Engl Ed* 2010;**123**:3540.
407. Cole Johnson C, Ownby DR, Havstad SL, Peterson EL. Family history, dust mite exposure in early childhood, and risk for pediatric atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:105–110.
408. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:763–769.
409. Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:114–118.e5.
410. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P et al. Early Life Environmental Control: Effect on Symptoms, Sensitization, and Lung Function at Age 3 Years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:433–439.

411. Villalta D, Pantarotto L, Da Re M, Conte M, Sjolander S, Borres MP et al. High prevalence of sIgE to Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose in rural pre-Alps area: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2016;**46**:377–380.
412. Leaderer BP, Belanger K, Triche E, Holford T, Gold DR, Kim Y et al. Dust mite, cockroach, cat, and dog allergen concentrations in homes of asthmatic children in the northeastern United States: impact of socioeconomic factors and population density. *Environ Health Perspect* 2002;**110**:419–425.
413. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, Jung KH, Ridder R, Tang D et al. Early-life cockroach allergen and polycyclic aromatic hydrocarbon exposures predict cockroach sensitization among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:886–893.e6.
414. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**102**:563–570.
415. Vonk JM, Boezen HM, Postma DS, Schouten JP, van Aalderen W, Boersma ER. Perinatal risk factors for bronchial hyperresponsiveness and atopy after a follow-up of 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:270–276.
416. Pyrhönen K, Näyhä S, Läärä E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;**26**:247–255.
417. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen K-H, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B et al. Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. *PLoS ONE* 2012;**7**:e43214.
418. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *J Am Med Assoc* 2002;**288**:963–972.
419. Antens CJM, Oldenwening M, Wolse A, Gehring U, Smit HA, Aalberse RC et al. Repeated measurements of mite and pet allergen levels in house dust over a time period of 8 years. *Clin Exp Allergy* 2006;**36**:1525–1531.
420. de Lucca SD, O'meara TJ, Tovey ER. Exposure to mite and cat allergens on a range of clothing items at home and the transfer of cat allergen in the workplace. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**:874–879.
421. Chan-Yeung M, McClean PA, Sandell PR, Slutsky AS, Zamel N. Sensitization to cat without direct exposure to cats. *Clin Exp Allergy* 1999;**29**:762–765.
422. Fujimura KE, Johnson CC, Ownby DR, Cox MJ, Brodie EL, Havstad SL et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:410–412.e3.
423. Ownby DR, Peterson EL, Wegienka G, Woodcroft KJ, Nicholas C, Zoratti E et al. Are cats and dogs the major source of endotoxin in homes? *Indoor Air* 2013;**23**:219–226.
424. Lau S, Illi S, Platts-Mills TAE, Riposo D, Nickel R, Gruber C et al. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood - report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005;**60**:766–773.
425. Olivieri M, Zock J-P, Accordini S, Heinrich J, Jarvis D, Künzli N et al. Risk factors for new-onset cat sensitization among adults: A population-based international cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:420–425.
426. Mandhane PJ, Sears MR, Poulton R, Greene JM, Lou WYW, Taylor DR et al. Cats and dogs and the risk of atopy in childhood and adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:745–750.e4.
427. Van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, Doli E, De Baets F. Exposure to pets and the association with sensitization and allergic disease in Belgian schoolchildren. *Allergy* 2009;**64**:663–664.
428. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**:509–515.
429. 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**:220–228.

430. Chen C-M, Rzehak P, Zutavern A, Fahlbusch B, Bischof W, Herbarth O et al. Longitudinal study on cat allergen exposure and the development of allergy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:1148–1155.
431. Dharmage SC, Lodge CL, Matheson MC, Campbell B, Lowe AJ. Exposure to Cats: Update on Risks for Sensitization and Allergic Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;**12**:413–423.
432. Apfelbacher CJ, Ollert M, Ring J, Behrendt H, Krämer U. Contact to cat or dog, allergies and parental education. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;**21**:284–291.
433. Wegienka G, Havstad S, Kim H, Zoratti E, Ownby D, Woodcroft KJ et al. Subgroup differences in the associations between dog exposure during the first year of life and early life allergic outcomes. *Clin Exp Allergy* 2017;**47**:97–105.
434. Bousquet J, Dhivert H, Clauzel AM, Hewitt B, Michel FB. Occupational allergy to sunflower pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1985;**75**:70–74.
435. Goldberg A, Confino-Cohen R, Waisel Y. Allergic responses to pollen of ornamental plants: high incidence in the general atopic population and especially among flower growers. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**102**:210–214.
436. Buters J, Prank M, Sofiev M, Pusch G, Albertini R, Annesi-Maesano I et al. Variation of the group 5 grass pollen allergen content of airborne pollen in relation to geographic location and time in season. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:87–95.e6.
437. D'Amato G, Vitale C, Lanza M, Molino A, D'Amato M. Climate change, air pollution, and allergic respiratory diseases: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;**16**:434–440.
438. Emberlin J, Detandt M, Gehrig R, Jaeger S, Nolard N, Rantio-Lehtimäki A. Responses in the start of Betula (birch) pollen seasons to recent changes in spring temperatures across Europe. *Int J Biometeorol* 2002;**46**:159–170.
439. Siroux V, Lupinek C, Resch Y, Curin M, Just J, Keil T et al. Specific IgE and IgG measured by the MeDALL allergen-chip depend on allergen and route of exposure: The EGEA study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:643–654.e6.
440. Pashley CH, Satchwell J, Edwards RE. Ragweed pollen: is climate change creating a new aeroallergen problem in the UK? *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:1262–1265.
441. Mahillon V, Saussez S, Michel O. High incidence of sensitization to ornamental plants in allergic rhinitis. *Allergy* 2006;**61**:1138–1140.
442. Dassonville C, Demattei C, Laurent A-M, Le Moullec Y, Seta N, Momas I. Assessment and predictor determination of indoor aldehyde levels in Paris newborn babies' homes. *Indoor Air* 2009;**19**:314–323.
443. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Galán I, Navas-Acien A, Lin SY. Allergic Sensitization, Rhinitis and Tobacco Smoke Exposure in US Adults. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0131957.
444. Tilp C, Bucher H, Haas H, Duechs MJ, Wex E, Erb KJ. Effects of conventional tobacco smoke and nicotine-free cigarette smoke on airway inflammation, airway remodelling and lung function in a triple allergen model of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2016;**46**:957–972.
445. Topp R, Thefeld W, Wichmann H-E, Heinrich J. The effect of environmental tobacco smoke exposure on allergic sensitization and allergic rhinitis in adults. *Indoor Air* 2005;**15**:222–227.
446. Yao T-C, Chang S-W, Hua M-C, Liao S-L, Tsai M-H, Lai S-H et al. Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study. *Allergy* 2016;**71**:90–98.
447. Keil T, Lau S, Roll S, Grüber C, Nickel R, Niggemann B et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy* 2009;**64**:445–451.
448. Noakes P, Taylor A, Hale J, Breckler L, Richmond P, Devadason SG et al. The effects of maternal smoking on early mucosal immunity and sensitization at 12 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;**18**:118–127.
449. Tariq SM, Hakim EA, Matthews SM, Arshad SH. Influence of smoking on asthmatic symptoms and allergen sensitisation in early childhood. *Postgrad Med J* 2000;**76**:694–699.

450. Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;**63**:172–176.
451. Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G, Neuman Å, van Hage M, Wickman M et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy* 2016;**71**:239–248.
452. Feleszko W, Ruszczyński M, Jaworska J, Strzelak A, Zalewski BM, Kulus M. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2014;**99**:985–992.
453. Yamazaki S, Shima M, Nakadate T, Ohara T, Omori T, Ono M et al. Patterns of Sensitization to Inhalant Allergens in Japanese Lower-Grade Schoolchildren and Related Factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;**167**:253–263.
454. Macaubas C, De Klerk NH, Holt BJ, Wee C, Kendall G, Firth M et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. *The Lancet* 2003;**362**:1192–1197.
455. Wang I-J, Chen S-L, Lu T-P, Chuang EY, Chen P-C. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:535–543.
456. Christensen S, Jaffar Z, Cole E, Porter V, Ferrini M, Postma B et al. Prenatal environmental tobacco smoke exposure increases allergic asthma risk with methylation changes in mice. *Environ Mol Mutagen* Published Online First: 25 May 2017. doi:10.1002/em.22097
457. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U et al. Atopic Diseases, Allergic Sensitization, and Exposure to Traffic-related Air Pollution in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:1331–1337.
458. Janssen NAH, Brunekreef B, van Vliet P, Aarts F, Meliefste K, Harssema H et al. The Relationship between Air Pollution from Heavy Traffic and Allergic Sensitization, Bronchial Hyperresponsiveness, and Respiratory Symptoms in Dutch Schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2003;**111**:1512–1518.
459. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007;**29**:879–888.
460. Annesi-Maesano I, Moreau D, Caillaud D, Lavaud F, Le Moullec Y, Taytard A et al. Residential proximity fine particles related to allergic sensitisation and asthma in primary school children. *Respir Med* 2007;**101**:1721–1729.
461. Codispoti CD, LeMasters GK, Levin L, Reponen T, Ryan PH, Biagini Myers JM et al. Traffic pollution is associated with early childhood aeroallergen sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;**114**:126–133.e3.
462. Gruziova O, Bellander T, Eneroth K, Kull I, Melén E, Nordling E et al. Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:240–246.
463. Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Lowe AJ, Erbas B, Dennekamp M et al. Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:122–129.e1.
464. Pénard-Morand C, Charpin D, Raheison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F et al. Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:1279–1287.
465. Fuertes E, Brauer M, MacIntyre E, Bauer M, Bellander T, von Berg A et al. Childhood allergic rhinitis, traffic-related air pollution, and variability in the GSTP1, TNF, TLR2, and TLR4 genes: Results from the TAG Study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:342–352.e2.
466. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:596–603.
467. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015;**70**:245–256.

468. Pénard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J* 2010;**36**:33–40.
469. Li N, Wang M, Bramble LA, Schmitz DA, Schauer JJ, Sioutas C et al. The Adjuvant Effect of Ambient Particulate Matter Is Closely Reflected by the Particulate Oxidant Potential. *Environ Health Perspect* 2009;**117**:1116–1123.
470. Bevelander M, Mayette J, Whittaker LA, Paveglio SA, Jones CC, Robbins J et al. Nitrogen Dioxide Promotes Allergic Sensitization to Inhaled Antigen. *J Immunol* 2007;**179**:3680–3688.
471. Chang Y, Sénéchal S, de Nadai P, Chenivresse C, Gilet J, Vorng H et al. Diesel exhaust exposure favors TH2 cell recruitment in nonatopic subjects by differentially regulating chemokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:354–360.
472. Fuertes E, Heinrich J, Bowatte G, Lodge CJ, Lowe AJ, Erbas B et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization. *Allergy* 2015;**70**:1350–1352.
473. Hansen S, Strøm M, Olsen SF, Dahl R, Hoffmann HJ, Granström C et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and offspring allergic sensitization and lung function at 20 years of age. *Clin Exp Allergy* 2016;**46**:329–336.
474. Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, Luque N et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:370–378.e7.
475. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:736–742.e6.
476. Bekö G, Callesen M, Weschler CJ, Toftum J, Langer S, Sigsgaard T et al. Phthalate exposure through different pathways and allergic sensitization in preschool children with asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Environ Res* 2015;**137**:432–439.
477. Wang I-J, Chen C-Y, Bornehag C-G. Bisphenol A exposure may increase the risk of development of atopic disorders in children. *Int J Hyg Environ Health* 2016;**219**:311–316.
478. Lehmann I, Rehwagen M, Diez U, Seiffart A, Rolle-Kampczyk U, Richter M et al. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study. *Int J Hyg Environ Health* 2001;**204**:211–221.
479. Kwon JH, Kim E, Chang M-H, Park EA, Hong Y-C, Ha M et al. Indoor total volatile organic compounds exposure at 6 months followed by atopic dermatitis at 3 years in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;**26**:352–358.
480. Jung KH, Lovinsky-Desir S, Perzanowski M, Liu X, Maher C, Gil E et al. Repeatedly high polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and cockroach sensitization among inner-city children. *Environ Res* 2015;**140**:649–656.
481. Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, Just J, Momas I. The Paris prospective birth cohort study: Which design and who participates? *Eur J Epidemiol* 2007;**22**:203–210.
482. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;**8**:483–491.
483. Hohmann C, Pinart M, Tischer C, Gehring U, Heinrich J, Kull I et al. The Development of the MeDALL Core Questionnaires for a Harmonized Follow-Up Assessment of Eleven European Birth Cohorts on Asthma and Allergies. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;**163**:215–224.
484. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S et al. GA2LEN skin test study I: GA<sup>2</sup>LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009;**64**:1498–1506.
485. Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J et al. Cohort Profile: the INMA - Infancia y Medio Ambiente - (Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol* 2012;**41**:930–940.
486. Moore MM, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Camargo CA, Gold DR et al. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics* 2004;**113**:468–474.

487. Logan C, Zittel T, Striebel S, Reister F, Brenner H, Rothenbacher D et al. Changing Societal and Lifestyle Factors and Breastfeeding Patterns Over Time. *Pediatrics* 2016;**137**:e20154473–e20154473.
488. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures - a GA2LEN initiative. *Allergy* 2006;**61**:1104–1111.
489. Bousquet J, Anto J, Sunyer J, Nieuwenhuijsen M, Vrijheid M, Keil T et al. Pooling birth cohorts in allergy and asthma: European Union-funded initiatives - a MeDALL, CHICOS, ENRIECO, and GA<sup>2</sup>LEN joint paper. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;**161**:1–10.
490. Louchart P, Davy A-C. Mobilités résidentielles : un impact positif sur l'emploi en Île-de-France. Insee. 2017.<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2667185> (accessed 28 Jun2017).
491. Léon O. La population des régions en 2040. Insee. 2010.<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280900> (accessed 28 Jun2017).
492. Castetbon K, Hercberg S. Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006 - Premiers résultats. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2007
493. Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:382–391.
494. Hirschwehr R, Valenta R, Ebner C, Ferreira F, Sperr WR, Valent P et al. Identification of common allergenic structures in hazel pollen and hazelnuts: a possible explanation for sensitivity to hazelnuts in patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;**90**:927–936.
495. Hartz C, Lauer I, Moncin M del MSM, Cistero-Bahima A, Foetisch K, Lidholm J et al. Comparison of IgE-Binding Capacity, Cross-Reactivity and Biological Potency of Allergenic Non-Specific Lipid Transfer Proteins from Peach, Cherry and Hazelnut. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;**153**:335–346.
496. Masthoff LJ, van Hoffen E, Mattsson L, Lidholm J, Andersson K, Zuidmeer-Jongejan L et al. Peanut allergy is common among hazelnut-sensitized subjects but is not primarily the result of IgE cross-reactivity. *Allergy* 2015;**70**:265–274.
497. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**189**:129–138.
498. Garcia-Aymerich J, Benet M, Saeys Y, Pinart M, Basagaña X, Smit HA et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy* 2015;**70**:973–984.

# ANNEXES

---





## LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1.** Contrôle de la comparabilité des résultats des dosages des IgE sériques, par répétition des dosages d'une vingtaine d'aliquotes de sérum prélevé à 18 mois ..... 173
- Annexe 2.** Communication affichée des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique et les facteurs associés chez le nourrisson (Étude 1), présentée à l'occasion du Congrès International 2016 organisé par l'*International Society for Environmental Epidemiology* (ISEE), à Rome (Italie), du 1<sup>er</sup> au 4 septembre 2016 ..... 175
- Annexe 3.** Communication orale courte des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique précoce et la morbidité allergique chez l'enfant (Étude 2), présentée à l'occasion du Congrès International 2016 organisé par l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), à Vienne (Autriche), du 11 au 15 juin 2016 ..... 179
- Annexe 4.** Communication affichée des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique et les facteurs associés chez le nourrisson (Étude 1), présentée à l'occasion du séminaire annuel de l'ED 393, à Saint-Malo, du 19 au 21 octobre 2015..... 183
- Annexe 5.** Communication affichée des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique précoce et la morbidité allergique chez l'enfant (Étude 2), présentée à l'occasion du séminaire annuel de l'ED 393, à Saint-Malo, du 24 au 26 octobre 2016 ..... 187
- Annexe 6.** Maquette de kakemono des résultats des dosages d'IgE spécifiques à 18 mois et à 8/9 ans, préparée en vue d'une vulgarisation de ces résultats auprès des familles participant au suivi de la cohorte PARIS, lors de la Journée Cohorte du 9 décembre 2016.. 191
- Annexe 7.** Exemple de Journal n°4 - septembre 2016, envoyé par courrier aux familles, afin de les informer de l'évolution du suivi des enfants et de leur présenter les derniers résultats scientifiques de la cohorte PARIS ..... 195



**Annexe 1.** Contrôle de la comparabilité des résultats des dosages des IgE sériques, par répétition des dosages d'une vingtaine d'aliquotes de sérum prélevé à 18 mois.

Aliquote	Test ImmunoCAP®	Dosage initial	Second dosage	Test ImmunoCAP®	Dosage initial*	Second dosage*
1	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f17	8,5	14,0
2	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f89	3,7	4,6
3	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f3	1,0	1,0
4	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f17	3,9	6,2
5	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f1	6,1	6,3
6	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f4	36,5	27,6
7	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f13	17,0	17,5
8	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f4	15,0	14,5
9	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f14	8,0	7,6
10	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f1	5,4	5,6
11	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f3	3,8	3,6
12	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f17	3,9	5,2
13	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f2	7,1	9,0
14	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f2	9,1	8,4
15	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f89	24,9	23,6
16	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f2	8,3	7,5
17	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f1	7,4	6,2
18	Phadiatop®	Négatif	Négatif	f27	5,6	8,0

\*En kU<sub>A</sub>/L.



**Annexe 2.** Communication affichée des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique et les facteurs associés chez le nourrisson (Étude 1), présentée à l'occasion du Congrès International 2016 organisé par l'*International Society for Environmental Epidemiology* (ISEE), à Rome (Italie), du 1<sup>er</sup> au 4 septembre 2016.



EA 4064

# Allergic sensitisation in early childhood patterns and related factors in a French birth cohort

Stephan Gabet<sup>1,2</sup>, Jocelyne Just<sup>3</sup>, Rémy Couderc<sup>4</sup>, Nathalie Seta<sup>1,5</sup>, and Isabelle Momas<sup>1,2</sup>

1 Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, EA 4064 : Epidémiologie environnementale, Paris, France  
 2 Mairie de Paris, Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé (DASES), Cellule Cohorte, Paris, France  
 3 Centre de l'Asthme et des Allergies, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier d'Enfants Trousseau La Roche-Guyon, France  
 4 Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital d'Enfants Trousseau, Laboratoire de Biochimie et Biologie, Paris, France  
 5 Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Département de Biochimie, Paris, France

## Background and aims

Allergic sensitisation is poorly documented in infancy, when it is likely to develop. Besides, the potential role of many factors related to lifestyle and environment needs to be clarified.

To describe prevalence and patterns of early allergic sensitisation

To highlight factors related to early allergic sensitisation

## Methods

### Population

- 1,860 infants
- from PARIS (*Pollution and Asthma Risk: an Infant Study*), a French population-based prospective birth cohort
- who performed a health examination at age 18 months
- with allergen-specific IgE data available

### Statistical analyses

- assessment of prevalence and patterns of sensitisation
- Study of risk factors for food allergen, aeroallergen, and multiple sensitisation by logistic multivariate regressions, after adjusting for relevant potential confounders
- performed using Stata® 11.2

### Data collection

- health data collected at birth, from medical records
- environment of life documented at age 1 month, by parents' phone interview
- new information and changes then obtained from quarterly administered questionnaires
- health examination at age 18 months, including blood collection, carried out by a paediatrician

### Allergic sensitisation

- serum specific IgE towards 12 food and 4 aeroallergens
- defined by an allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  kU<sub>A</sub>/L
- multiple sensitisation = sensitisation to at least 2 allergens

## Results

### Prevalence and patterns of early allergic sensitisation

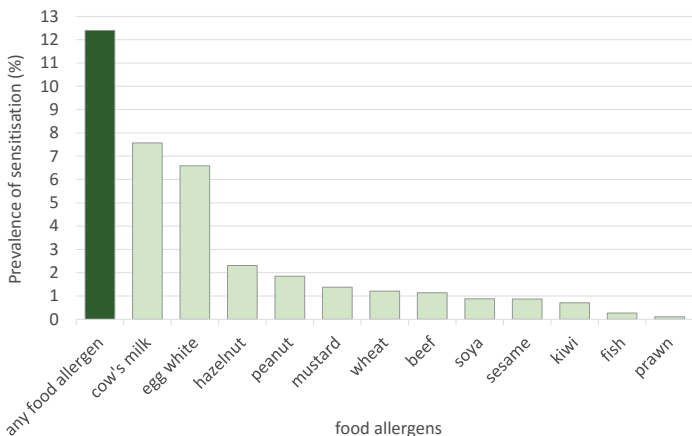
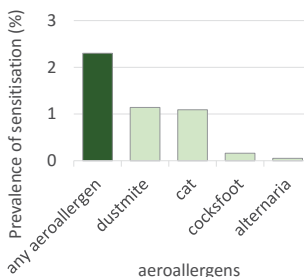


Figure 1. Sensitisation to food allergens and aeroallergens at 18 months of age in PARIS birth cohort (N = 1860)

- sensitisation = 13.8%
  - to food allergens = 12.4%
  - to aeroallergens = 2.3%
- multiple sensitisation = 6.2%



### Factors related to early allergic sensitisation

#### Food sensitisation (Table 1)

Introduction of meat after 6 months negatively associated with food allergen sensitisation

In contradiction with current recommendations concerning infant's diet diversification

#### Aeroallergen sensitisation (Table 2)

Cat entering the baby's room strongly related to aeroallergen sensitisation

Risk increase specifically linked to an early and close exposure to cat allergens

#### Multiple sensitisation (Table 3)

Strong associations with intrinsic factors and indicators of exposure to microorganisms

Multiple allergic sensitisation mostly due to sensitisation to several food allergens at this age

#### Allergic sensitisation (Tables 1 to 3)

**Intrinsic factors:** boy, family history of allergy, and high birth weight

Increased risk of food allergen and multiple sensitisation

**Indicators of exposure to microorganisms,** in line with hygiene hypothesis

Decreased risk of allergic sensitisation whatever the allergen's origin

**Early exposure to allergens:** food (meat) or inhalant (cat)

Increased risk of sensitisation to food or inhalant allergens, respectively

Table 1. Risk factors of food allergen sensitisation at 18 months of age (N = 1453)

related factors	ORa [95% CI]	p-value
<b>intrinsic factors</b>		
gender		
girl	1	
boy	1.62 [1.16–2.25]	0.005
family history of allergy		
no	1	
yes	1.40 [1.00–1.97]	0.048
birth weight		
≤ 3 <sup>rd</sup> quartile	1	
> 3 <sup>rd</sup> quartile	1.74 [1.19–2.54]	0.004
<b>indicators of exposure to microorganisms</b>		
delivery		
vaginal birth	1	
caesarean	1.45 [0.97–2.19]	0.073
day-care attendance		
no	1	
yes	0.62 [0.43–0.91]	0.014
<b>early exposure to food allergens</b>		
age at introduction of meat		
< 6 months	1	
≥ 6 months	0.46 [0.24–0.91]	0.026

Table 2. Risk factors of aeroallergen sensitisation at 18 months of age (N = 1547)

related factors	ORa [95% CI]	p-value
<b>indicators of exposure to microorganisms</b>		
day-care attendance		
no	1	
yes	0.40 [0.19–0.83]	0.014
<b>early exposure to aeroallergens</b>		
cat entering the baby's room		
no	1	
yes	3.21 [1.29–8.01]	0.012

Table 3. Risk factors of multiple allergic sensitisation at 18 months of age (N = 1405)

related factors	ORa [95% CI]	p-value
<b>intrinsic factors</b>		
gender		
girl	1	
boy	1.88 [1.18–3.00]	0.008
family history of allergy		
no	1	
yes	2.58 [1.54–4.31]	< 0.001
birth weight		
≤ 3 <sup>rd</sup> quartile	1	
> 3 <sup>rd</sup> quartile	1.92 [1.15–3.21]	0.013
<b>indicators of exposure to microorganisms</b>		
delivery		
vaginal birth	1	
caesarean	1.75 [1.02–2.99]	0.041
older siblings		
no	1	
yes	0.65 [0.39–1.06]	0.083
day-care attendance		
no	1	
yes	0.43 [0.26–0.71]	0.001

## Conclusions

- Allergic sensitisation concerns 13.8% of infants as soon as 18 months.
- Intrinsic factors and indicators of exposure to microorganisms could be associated with allergic sensitisation whatever the allergen's origin.
- Early exposure to food allergens or aeroallergens could be specifically related to food allergen sensitisation or aeroallergen sensitisation, respectively.



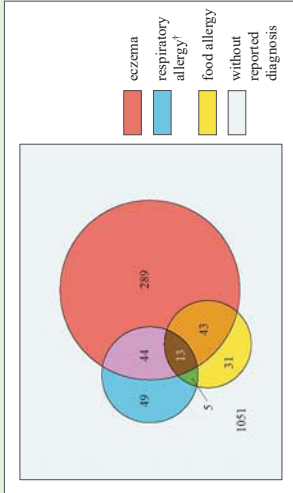


**Annexe 3.** Communication orale courte des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique précoce et la morbidité allergique chez l'enfant (Étude 2), présentée à l'occasion du Congrès International 2016 organisé par l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), à Vienne (Autriche), du 11 au 15 juin 2016.



## ALLERGIC SENSITISATION AND DISEASES IN INFANCY

Allergic sensitisation concerns 13.6% of infants. 6.0% of infants are multisensitised ( $\geq 2$  allergens).



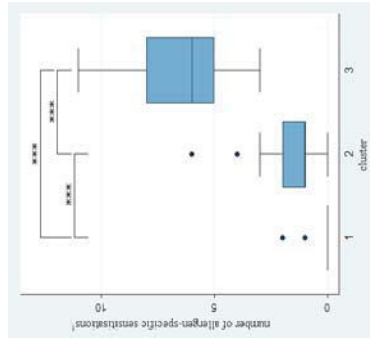
**Figure 1.** Reporting of doctor-diagnosed allergy at age 24 months in PARIS infants participating in the allergic profile study (N = 1525)  
 † Respiratory allergy: asthma and/or allergic rhinitis.

## EARLY SENSITISATION PROFILES

**Table 1.** Description of the early sensitisation profiles\* in infants from PARIS birth cohort participating in the allergic profile study (N = 1525)

% (n)	cluster 1	cluster 2	cluster 3
prevalence of sensitisation† (%)	89.2 (1360)	9.2 (141)	1.6 (24)
monosensitised (= 1 allergen)	3.5	45.2	0
multisensitised ( $\geq 2$ allergens)	0.2	45.9	100

\* Identified by hierarchical clustering on principal components.  
 † Defined by an allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  KU $\mu$ L.



**Figure 2.** Comparison of the early sensitisation profiles with regard to the number of allergen-specific sensitisations (N = 1525)

† Defined by an IgE  $\geq 0.35$  KU $\mu$ L.  
 After adjusting for gender and family history of allergy, and Bonferroni correction: \*\*\* p-value < 0.001.

## ALLERGIC MORBIDITY IN CHILDHOOD

**Table 2.** Comparison of the early sensitisation profiles with regard to current allergic symptoms at age 6 years (N = 1056)

	cluster 1	cluster 2	cluster 3	p-trend
current symptoms of asthma	19.2	39.8	28.6	< 0.001
current symptoms of allergic rhinitis†	4.7	15.6	33.3	< 0.001
current symptoms of eczema‡	10.5	23.2	33.3	< 0.001
current multimorbidity§	6.3	20.2	21.4	< 0.001

† Sneezing, or a runny, or blocked nose when the child did not have a cold, the flu, or a chest infection, only if confirmed by allergic tests and/or doctor-diagnosis.  
 ‡ An itchy rash which was intermittently coming and going for at least 6 months, and affected the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, the buttocks, or around the neck, ears, or eyes.  
 § Symptoms of at least two allergic diseases among: asthma, allergic rhinitis, and eczema.

## ■ CONCLUSION

3 early sensitisation profiles of increasing severity have been identified.

Allergic morbidity and multimorbidity are higher at age 6 years in the last two profiles.

Early sensitisation is associated with allergic multimorbidity in childhood, and in the case of early polysensitisation, multimorbidity is more frequent as soon as infancy.

# Early polysensitisation is a risk factor for allergic multimorbidity in the PARIS birth cohort

S. GABET<sup>1,2</sup>, J. JUST<sup>3</sup>, R. COUDERC<sup>4</sup>, J. BOUSQUET<sup>5,6</sup>, N. SETA<sup>1,7</sup> and I. MOMAS<sup>1,2</sup>

- EA 4064 Laboratoire Santé Publique et Environnement, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France
- Cellule Cohorte, Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé, Mairie de Paris, France
- Centre de l'Asthme et des Allergies, Groupe Hospitalier d'Enfants Trousseau-La Roche Guyon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France
- Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
- INSERM, VIMAS: Veilleusement et maladies chroniques. Approches épidémiologiques et de santé publique, U1168, Paris, France
- UMRS-1168, Université de Versailles Saint-Quentin, Versailles, France
- Département de Biochimie, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

## ■ INTRODUCTION

The prevalence of allergic diseases has increased critically in all countries over the past decades.<sup>(1)</sup>

Several cohorts have highlighted allergic profiles in childhood and shown that multiple allergic sensitisation in infancy can be considered as a risk factor for later asthma or rhinitis.<sup>(2-5)</sup>

Multimorbidity is another important aspect of allergic diseases in children and it has been often associated with the persistence or severity of asthma in cohort studies.<sup>(6,7)</sup>

However, associations between polysensitisation and allergic multimorbidity need to be clarified in infants.<sup>(7)</sup>

## ■ AIM

To examine the prevalence of allergic sensitisation and diseases in infancy.

To identify early sensitisation profiles thanks to an unsupervised approach.

To study whether these profiles are related to allergic morbidity in childhood.

## ■ METHODS

### DESIGN & POPULATION

A cross-sectional study conducted in 1525 infants from the *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study (PARIS)*, a French on-going population-based prospective birth cohort especially designed to explore the development of respiratory and allergic diseases.<sup>(8)</sup>

### HEALTH DATA

Collected by standardised questionnaires: doctor-diagnosed food allergy, eczema, asthma, and allergic rhinitis at age 24 months and current symptoms of eczema, asthma, and allergic rhinitis at age 6 years.

### ALLERGIC SENSITISATION

Towards 12 food allergens and 4 aero-allergens, assessed at 18 months of age by ImmunoCAP® (Phadia, Thermo Fisher, Uppsala, Sweden), and defined by a specific IgE level  $\geq 0.35$  kU $\mu$ L.

### STATISTICAL ANALYSES

Assessment of prevalence of allergic sensitisation and diseases in infancy; identification of early sensitisation profiles by a hierarchical clustering on principal components based on health at age 2 years and IgE measurements; comparison of these profiles with regard to allergic morbidity and multimorbidity at age 6 years.

## ■ REFERENCES

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. *The Lancet* 2006; (2) Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. *Clin Exp Allergy* 2013; (3) Simpson A, Tan VYF, Winn J, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; (4) Lazic N, Roberts G, Custovic A, et al. *Allergy* 2013; (5) Anaf F, Saint-Pierre P, Bourrat E, et al. *PLoS One* 2015; (6) Pinart M, Benet M, Amnesti-Maesano I, et al. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014; (7) Bousquet J, Anto JM, Wickman M, et al. *Allergy* 2015; (8) Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, et al. *Eur J Epidemiol* 2007.





**Annexe 4.** Communication affichée des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique et les facteurs associés chez le nourrisson (Étude 1), présentée à l'occasion du séminaire annuel de l'ED 393, à Saint-Malo, du 19 au 21 octobre 2015.



EA 4064

# Sensibilisation allergénique chez le nourrisson

## Prévalence et facteurs associés dans la cohorte de naissances PARIS

(Pollution and Asthma Risk: an Infant Study)

Stephan Gabet<sup>1,2</sup>, Jocelyne Just<sup>3</sup>, Rémy Couderc<sup>4</sup>, Nathalie Seta<sup>1,5</sup>, Isabelle Momas<sup>1,2</sup>

1 Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, EA 4064 : Epidémiologie environnementale, Paris, France  
 2 Mairie de Paris, Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé (DASES), Cellule Cohorte, Paris, France  
 3 Centre de l'Asthme et des Allergies, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier d'Enfants Trousseau La Roche-Guyon, France  
 4 Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital d'Enfants Trousseau, Laboratoire de Biochimie et Biologie, Paris, France  
 5 Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Département de Biochimie, Paris, France

### Contexte

La sensibilisation allergénique est peu documentée dans la petite enfance, période pourtant particulièrement propice au développement des sensibilisations. De plus, le rôle potentiel de nombreux facteurs liés au mode et au cadre de vie est encore discuté dans la littérature.

### Objectifs

- Décrire les types de sensibilisation allergénique et leur prévalence chez le nourrisson
- Identifier les facteurs de risque de la sensibilisation allergénique dès la petite enfance

### Matériel et méthodes

#### Population d'étude : Cohorte de naissances PARIS

- 1860 nourrissons franciliens
- recrutés à la naissance, sains, en population générale
- suivis prospectivement
- ayant participé au bilan de santé proposé à l'âge de 18 mois
- pour qui les IgE sériques ont pu être dosées

#### Exploration de la sensibilisation allergénique

- dosage des IgE spécifiques sériques par ELISA
- seuil de positivité de sensibilisation = 0,35 kU<sub>A</sub>/L
- sensibilisation multiple = sensibilisation à 2 allergènes ou plus
- IgE dirigées contre 12 trophallergènes : lait de vache, blanc d'œuf, noisette, cacahuète, moutarde, blé, bœuf, soja, sésame, kiwi, poisson, crevette
- IgE dirigées contre 4 pneumallergènes : acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*), chat, pollens (*Dactylis*), moisissures (*Alternaria Alternata*)

#### Sources et collecte de données

- au recrutement : consultation du dossier de l'enfant à la maternité, entretien sanitaire avec la mère à la naissance
- suivi prospectif du mode et du cadre et vie : entretien téléphonique à l'âge d'un mois, questionnaires trimestriels sur la première année de vie
- bilan de santé à l'âge de 18 mois : questionnaires sanitaires et environnementaux, entretien médical avec un pédiatre, prise de sang en vue du dosage des IgE sériques

#### Analyses statistiques

- régressions logistiques sous Stata® 11.2
- trois modèles multivariés : sensibilisation aux trophallergènes, aux pneumallergènes et multiple

### Résultats

#### Données de prévalence de la sensibilisation allergénique à 18 mois dans la cohorte PARIS (Figures 1 et 2)

- 249 (13,8 %) enfants sensibilisés
- 111 (6,6 %) multi-sensibilisés
- 225 (12,4 %) sensibilisés aux trophallergènes
- 43 (2,3 %) sensibilisés aux pneumallergènes

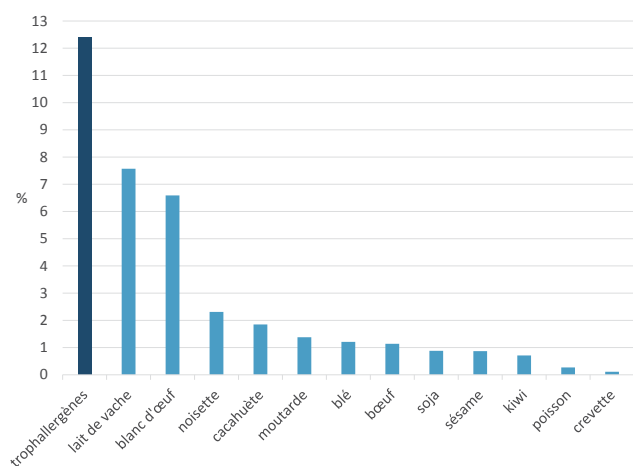


Figure 1. Description de la sensibilisation aux trophallergènes à 18 mois dans la cohorte de naissances PARIS (N = 1822)

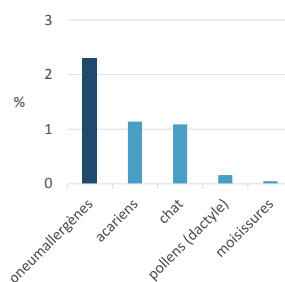


Figure 2. Description de la sensibilisation aux pneumallergènes à 18 mois dans la cohorte de naissances PARIS (N = 1839)

#### Facteurs de risque de la sensibilisation allergénique à 18 mois dans la cohorte PARIS (Tableaux I, II et III)

- **facteurs intrinsèques à l'enfant** : sexe masculin, antécédents familiaux d'allergie, gros poids de naissance  
 ⇒ augmentation du risque de sensibilisation multiple et aux trophallergènes
- **indicateurs d'exposition aux microorganismes** : accouchement par voie basse, fratrie, garde collective  
 ⇒ diminution du risque de tout type de sensibilisation
- **exposition aux allergènes** : viande introduite avant 6 mois, chat entrant dans la chambre de l'enfant  
 ⇒ augmentation du risque de sensibilisation spécifique aux trophallergènes ou aux pneumallergènes

### Conclusion

Cette étude suggère que – dès l'âge de 18 mois – les facteurs intrinsèques à l'enfant et les indicateurs de l'exposition aux microorganismes sont associés à la sensibilisation allergénique, quelle que soit l'origine de l'allergène. Au contraire, les expositions précoces à des trophallergènes et à des pneumallergènes seraient spécifiquement reliées aux sensibilisations allergéniques correspondantes.

Tableau I. Facteurs de risque de la sensibilisation aux trophallergènes à l'âge de 18 mois (N = 1453)

facteurs associés	ORa [95% IC]	p-value
<b>facteurs intrinsèques à l'enfant</b>		
sexe		
filles	1	
garçon	1,62 [1,16 ; 2,25]	0,005
antécédents familiaux d'allergie		
non	1	
oui	1,40 [1,00 ; 1,97]	0,048
poids de naissance		
≤ 3 <sup>e</sup> quartile	1	
> 3 <sup>e</sup> quartile	1,74 [1,19 ; 2,54]	0,004
<b>indicateurs d'exposition aux microorganismes</b>		
mode de délivrance		
par voie basse	1	
par césarienne	1,45 [0,97 ; 2,19]	0,073
garde collective		
non	1	
oui	0,62 [0,43 ; 0,91]	0,014
<b>exposition aux trophallergènes</b>		
âge d'introduction de la viande		
< 6 mois	1	
≥ 6 mois	0,46 [0,24 ; 0,91]	0,026

Tableau II. Facteurs de risque de la sensibilisation aux pneumallergènes à l'âge de 18 mois (N = 1547)

Facteurs associés	ORa [95% IC]	p-value
<b>indicateurs d'exposition aux microorganismes</b>		
garde collective		
non	1	
oui	0,40 [0,19 ; 0,83]	0,014
<b>exposition aux pneumallergènes</b>		
chat entrant dans la chambre de l'enfant		
non	1	
oui	3,21 [1,29 ; 8,01]	0,012

Tableau III. Facteurs de risque de la sensibilisation allergénique multiple à l'âge de 18 mois (N = 1405)

Facteurs associés	ORa [95% IC]	p-value
<b>facteurs intrinsèques à l'enfant</b>		
sexe		
filles	1	
garçon	1,88 [1,18 ; 3,00]	0,008
antécédents familiaux d'allergie		
non	1	
oui	2,58 [1,54 ; 4,31]	< 0,001
poids de naissance		
≤ 3 <sup>e</sup> quartile	1	
> 3 <sup>e</sup> quartile	1,92 [1,15 ; 3,21]	0,013
<b>indicateurs d'exposition aux microorganismes</b>		
mode de délivrance		
par voie basse	1	
par césarienne	1,75 [1,02 ; 2,99]	0,041
parité		
1	1	
≥ 2	0,65 [0,39 ; 1,06]	0,083
garde collective		
non	1	
oui	0,43 [0,26 ; 0,71]	0,001





**Annexe 5.** Communication affichée des résultats de l'étude sur la sensibilisation allergénique précoce et la morbidité allergique chez l'enfant (Étude 2), présentée à l'occasion du séminaire annuel de l'ED 393, à Saint-Malo, du 24 au 26 octobre 2016.



EA 4064

# Sensibilisation allergénique précoce : facteur de risque de multi-morbidité allergique dans l'enfance ?

Stephan Gabet<sup>1,2</sup>, Jocelyne Just<sup>3</sup>, Rémy Couderc<sup>4</sup>, Jean Bousquet<sup>5,6</sup>, Nathalie Seta<sup>1,7</sup> et Isabelle Momas<sup>1,2</sup>

1 EA 4064 : Épidémiologie environnementale, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France  
 2 Cellule Cohorte, Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé, Mairie de Paris, Paris, France  
 3 Centre de l'Asthme et des Allergies, Groupe Hospitalier d'Enfants Trousseau-La Roche Guyon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France  
 4 Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France  
 5 INSERM, VIMA : Vieillesse et maladies chroniques. Approches épidémiologiques et de santé publique, U1168, Paris, France  
 6 UMR-S 1168, Université de Versailles Saint-Quentin, Versailles, France  
 7 Département de Biochimie, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

> pour lire l'article >



DOI : 10.1111/pai.12622

## Introduction & Objectifs

Augmentation de la prévalence des allergies dans le monde au cours des dernières décennies.

Profils allergiques mis en évidence chez l'enfant dans plusieurs études de cohorte.

Risque d'allergie (asthme ou rhinite) augmenté en cas de multi-sensibilisation allergénique précoce.

Multi-morbidité allergique associée à la gravité et à la persistance de l'asthme chez l'enfant.

Toutefois, les relations entre poly-sensibilisation précoce et multi-morbidité allergique restent à clarifier.

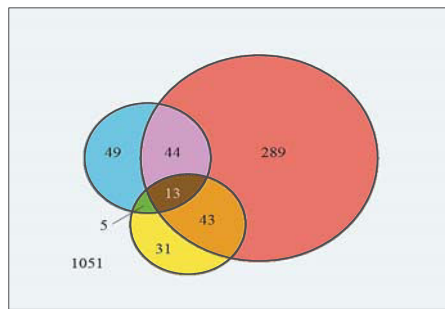
Identifier des profils allergiques précoces

Étudier si les profils identifiés sont associés à la morbidité allergique

## Résultats

### Sensibilisation allergénique et maladies allergiques chez le nourrisson

13,6% des enfants sont sensibilisés dès l'âge de 18 mois.  
 6,0% des enfants sont multi-sensibilisés (≥ 2 allergènes).



■ Dermatite atopique ■ Allergie alimentaire  
 ■ Asthme et/ou rhinite allergique ■ Pas d'allergie reportée

Figure 1. Diagnostics médicaux de maladies allergiques reportés à 24 mois parmi les enfants de la cohorte PARIS inclus dans l'étude de profils allergiques (N = 1 525)

### Profils allergiques précoces

Trois profils allergiques de sévérité croissante ont été identifiés chez le nourrisson grâce à une méthode non supervisée.

Tableau 1. Description des profils allergiques précoces dans la cohorte PARIS (N = 1 525)

	Profil allergique		
	1	2	3
%	89,2	9,2	1,6
n	1 360	141	24
Prévalence de sensibilisation <sup>†</sup> (%)			
= 1 allergène	3,5	45,2	0
≥ 2 allergènes	0,2	45,9	100

† Définie par une IgE spécifique ≥ 0,35 kU<sub>A</sub>/L.

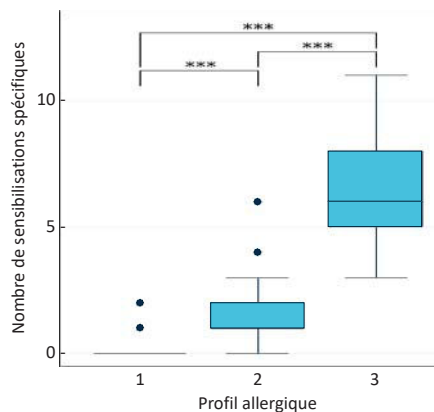


Figure 2. Comparaison des profils au vu du nombre de sensibilisations spécifiques (N = 1 525)  
 Après correction de Bonferroni : \*\*\* p-value < 0,001.

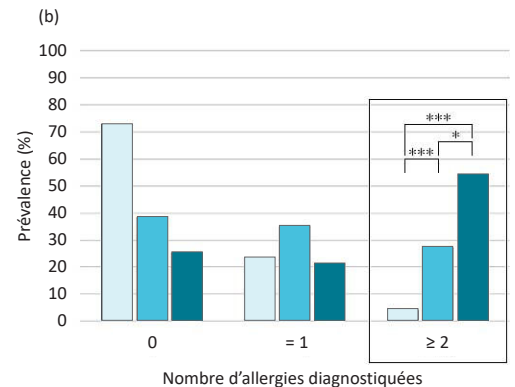
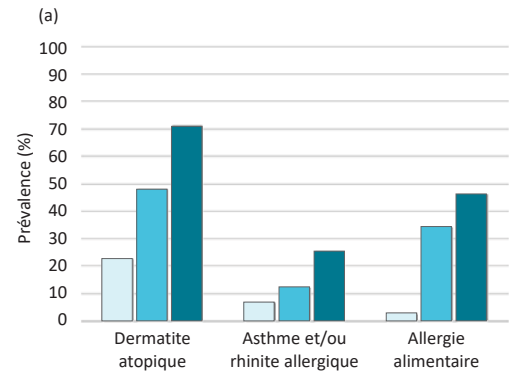


Figure 3. Comparaison des profils en fonction de (a) la morbidité et (b) la multi-morbidité allergique à 24 mois dans la cohorte PARIS (N = 1 525)  
 Après ajustement sur le sexe et les antécédents familiaux d'allergie et correction de Bonferroni : \* p-value < 0,05, \*\*\* p-value < 0,001.

### Morbidité allergique chez l'enfant

La morbidité allergique – et la multi-morbidité – à l'âge de 6 ans sont statistiquement plus fréquentes dans les profils allergiques précoces les plus sévères.

Tableau 2. Comparaison des profils de sensibilisation identifiés chez le nourrisson en fonction des symptômes d'allergie à l'âge de 6 ans<sup>†</sup> (N = 1 056)

Symptômes <sup>†</sup> (%)	Profil allergique			p-trend
	1	2	3	
Asthme	19,2	39,8	28,6	< 0,001
Rhinite allergique <sup>‡</sup>	4,7	15,6	33,3	< 0,001
Dermatite atopique	10,5	23,2	33,3	< 0,001
Multi-morbidité	6,3	20,2	21,4	< 0,001

† Symptômes d'allergie reportés à 6 ans et survenus au cours des 12 mois précédents. ‡ Caractère allergique confirmé par des tests allergologiques et/ou par un médecin.

## Matériel & Méthodes

### Population

1 525 nourrissons franciliens, inclus dans la cohorte de nouveau-nés PARIS (Pollution and Asthma Risk: an Infant Study), Étude prospective et en population générale.

### Sensibilisation allergénique

Évaluée à l'âge de 18 mois, par ImmunoCAP<sup>®</sup> (Phadia, Thermo Fisher, Uppsala, Suède), contre 12 trophallergènes et 4 pneumallergènes, définie par une IgE spécifique ≥ 0,35 kU<sub>A</sub>/L.

### Données de santé

Recueillies par questionnaires prospectifs standardisés (enquête ISAAC et consortium MeDALL) :  
 - à 24 mois : diagnostics médicaux d'asthme, de rhinite allergique, de dermatite atopique ou d'allergie alimentaire,  
 - à 6 ans : symptômes actuels d'asthme, de rhinite allergique ou de dermatite atopique.

### Analyses statistiques

Calculs de prévalence : sensibilisation allergénique et maladies allergiques chez le nourrisson,

Classification hiérarchique sur composantes principales : basée sur les dosages des IgE à 18 mois et les données de santé à 24 mois, afin d'identifier des profils allergiques précoces,

Régression logistique : comparaison des profils au regard de la morbidité et de la multi-morbidité allergique à 6 ans.

## Conclusion

Une sensibilisation allergénique précoce est associée à une multi-morbidité allergique chez l'enfant.

En cas de poly-sensibilisation précoce, cette multi-morbidité est plus fréquente dès la petite enfance.



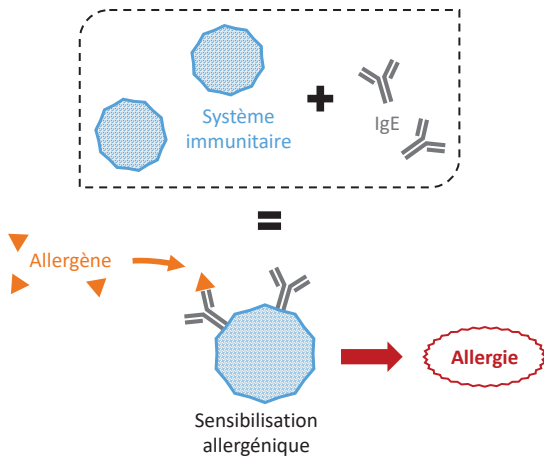
**Annexe 6.** Maquette de kakemono des résultats des dosages d'IgE spécifiques à 18 mois et à 8/9 ans, préparée en vue d'une vulgarisation de ces résultats auprès des familles participant au suivi de la cohorte PARIS, lors de la Journée Cohorte du 9 décembre 2016.



# La sensibilisation allergénique dans la Cohorte PARIS

## Qu'est-ce que la sensibilisation allergénique ?

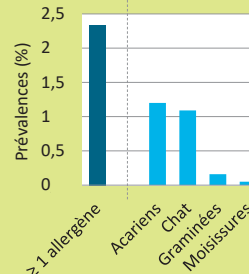
La sensibilisation allergénique est définie comme une **réponse immunologique inadaptée de l'organisme**. Elle se traduit par la production d'immunoglobulines E (IgE) spécifiquement dirigées contre un allergène.



Ce sont ces IgE que nous avons dosées chez les enfants de la *Cohorte PARIS*, grâce aux échantillons de sang prélevés lors des bilans de santé organisés à 18 mois et à 8 ans.

## La sensibilisation allergénique à 18 mois

### Allergènes respiratoires

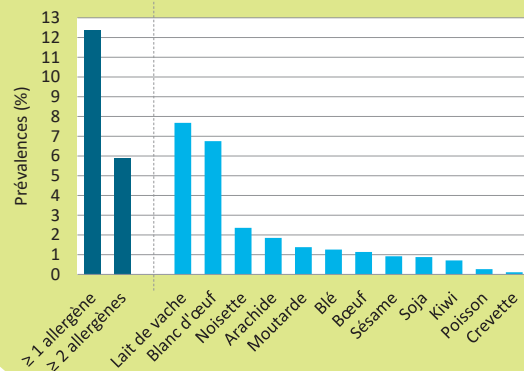


1860 participants

13,8% d'enfants sensibilisés dès 18 mois

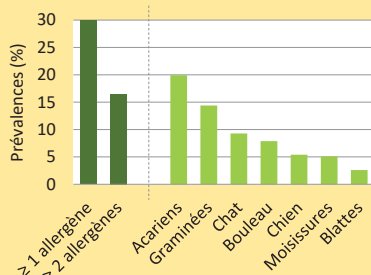
6,3% d'enfants multi-sensibilisés (≥ 2 allergènes)

### Allergènes alimentaires



## La sensibilisation allergénique à 8 ans

### Allergènes respiratoires

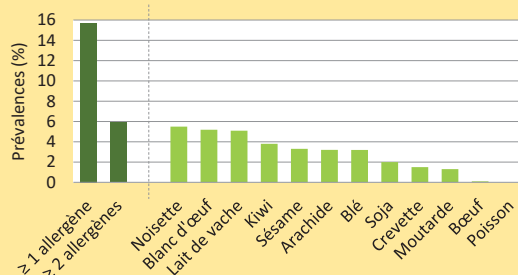


1007 participants

37,1% d'enfants sensibilisés à l'âge de 8 ans

19,9% d'enfants multi-sensibilisés (≥ 2 allergènes)

### Allergènes alimentaires



## L'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique

Les sensibilisations aux allergènes alimentaires sont **prédominantes chez le nourrisson**. Dans la *Cohorte PARIS*, les sensibilisations allergéniques au lait de vache, au blanc d'œuf, à la noisette et à l'arachide concernent 84% des enfants sensibilisés à 18 mois.

Avec l'âge, les sensibilisations aux allergènes alimentaires tendent à disparaître tandis qu'apparaissent progressivement les sensibilisations aux allergènes respiratoires. Ainsi à 8 ans, 58% des enfants sensibilisés de la *Cohorte PARIS* sont concernés par une sensibilisation aux acariens.



Publications scientifiques :

► Stephan Gabet, Jocelyne Just, Rémy Couderc, Jean Bousquet, Nathalie Seta, and Isabelle Momas. Early polysensitisation is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016.

► Stephan Gabet, Jocelyne Just, Rémy Couderc, Nathalie Seta, and Isabelle Momas. Allergic sensitisation in early childhood: patterns and related factors in PARIS birth cohort. *Int J Hyg Environ Health*, 2016.

Travaux réalisés avec le soutien financier de





**Annexe 7.** Exemple de Journal n°4 - septembre 2016, envoyé par courrier aux familles, afin de les informer de l'évolution du suivi des enfants et de leur présenter les derniers résultats scientifiques de la cohorte PARIS.





# LE JOURNAL DE LA COHORTE

Numéro 4 - Septembre 2016

## Editorial

Chers membres de la cohorte PARIS,

Nous avons le plaisir de vous adresser ce Journal qui vous présentera quelques-uns des résultats récemment obtenus sur les symptômes respiratoires et allergiques observés chez vos enfants au cours de leurs quatre premières années. Le bilan de santé proposé à 8-9 ans étant maintenant achevé, nous reviendrons sur son contenu en soulignant l'intérêt de chaque examen effectué. L'équipe exploite actuellement les très nombreuses données qui en sont issues et vous communiquera leurs résultats au fur et à mesure de leur disponibilité.

Votre collaboration remonte à plus de dix ans déjà et nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour votre fidélité. Pour vous remercier et vous permettre de faire connaissance avec l'équipe et avec tous ceux qui, comme vous, ont accepté de participer à cette aventure scientifique qui explore les liens entre santé et environnement, la Mairie de Paris a le plaisir de vous inviter à venir en famille assister à un magnifique spectacle du cirque Phénix, le vendredi 9 décembre, à 20h, Pelouse de Reuilly. Réservez dès à présent votre soirée. Vous recevrez très prochainement votre invitation.

Nous n'avons pas l'intention de mettre un terme à cette passionnante aventure et souhaiterions la poursuivre avec vous, chers parents et chers enfants et adolescents. Vous recevrez donc de nouveaux questionnaires à renseigner et nous vous convierons à un bilan de santé gratuit très complet, à l'adolescence, étape clé du développement.

L'impact de l'environnement sur la santé à cet âge est mal connu. Le documenter est le défi scientifique que vous pouvez nous aider à relever par votre précieuse contribution. Nous espérons pouvoir compter sur votre mobilisation et vous en remercions par avance.

**Pr Isabelle Momas**

Responsable scientifique de la cohorte PARIS



## Sommaire

Résultats scientifiques récents.....page 2

Le bilan de santé à 8-9 ans .....page 3

Tous mobilisés pour la cohorte.....page 4

Restons en contact...page 4

## La cohorte PARIS en chiffres

- Vos enfants sont maintenant âgés de 9 à 13 ans.
- Vous êtes toujours près de 2500 à participer à l'aventure PARIS.
- Vous êtes 1080 à être venus au bilan de santé à l'âge de 8-9 ans.
- Le nuage à gauche représente les prénoms les plus fréquents au sein de la cohorte PARIS : plus le prénom est grand, plus il a eu de succès !



## Quelques résultats récents de la Cohorte

L'exploitation statistique des données recueillies jusqu'à 4 ans est désormais terminée.

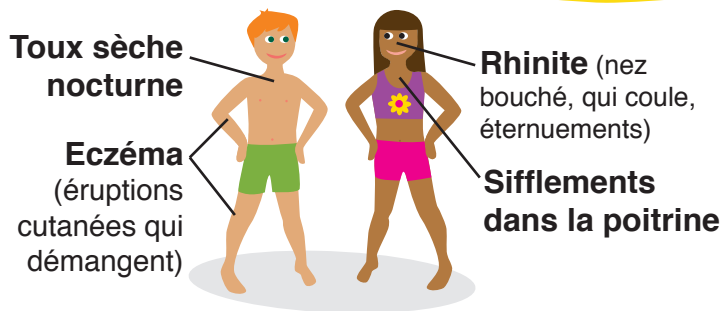
A ce jour, la cohorte PARIS a donné lieu à plus de 20 publications dans des revues scientifiques internationales, ainsi que d'autres en collaboration avec des études similaires en Europe. Les résultats de la cohorte PARIS ont également été présentés lors de nombreuses conférences internationales.

Voici un aperçu des derniers résultats scientifiques publiés !

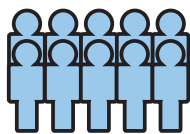
### Des symptômes respiratoires et allergiques variés...

Votre participation et toutes vos réponses de la naissance jusqu'au quatrième anniversaire de votre enfant nous permettent de mieux comprendre le développement des symptômes respiratoires et allergiques durant la petite enfance.

Comment vos enfants se répartissent-ils selon leurs symptômes ?



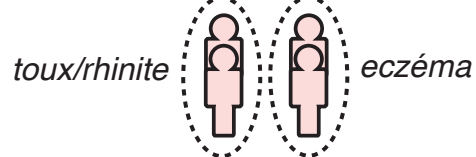
49 % : sans symptômes



28 % : symptômes transitoires qui disparaissent après 1 an



23 % : symptômes persistants toujours présents à 4 ans



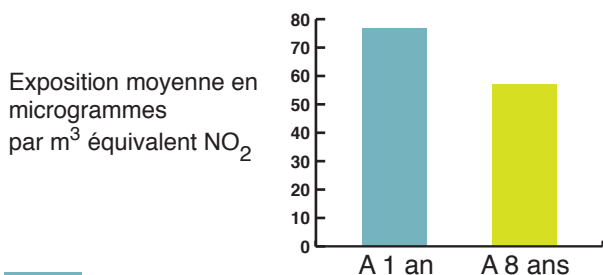
Référence : Rancière F et al, Onset and persistence of respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth cohort. Allergy 2013;68(9):1158-67.

Chez ces enfants :

- Davantage de marqueurs sanguins d'allergie à 18 mois
- Plus souvent des parents allergiques

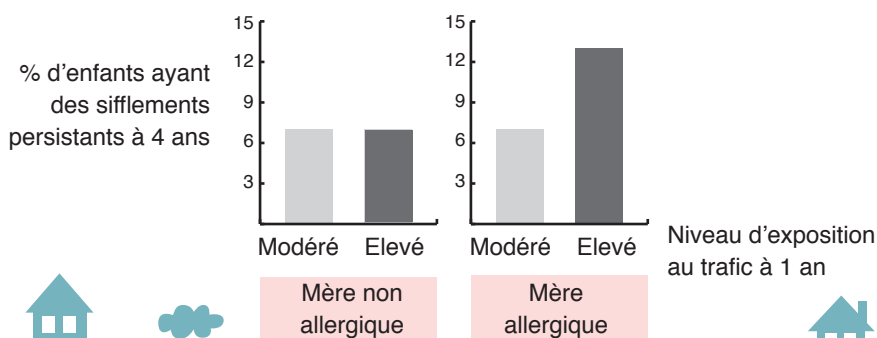
### L'exposition au trafic routier joue-t-elle sur ces symptômes ?

Tous les enfants ne sont pas exposés aux mêmes niveaux de pollution d'origine automobile, mais au fil du temps, leur exposition diminue.



Tous les enfants ne sont pas égaux vis-à-vis des effets de cette pollution à l'âge de 4 ans.

Les symptômes d'asthme sont plus fréquents chez les enfants les plus exposés à la pollution d'origine automobile et ce, d'autant plus que leurs parents sont allergiques ou que leur famille a connu un événement de vie stressant.



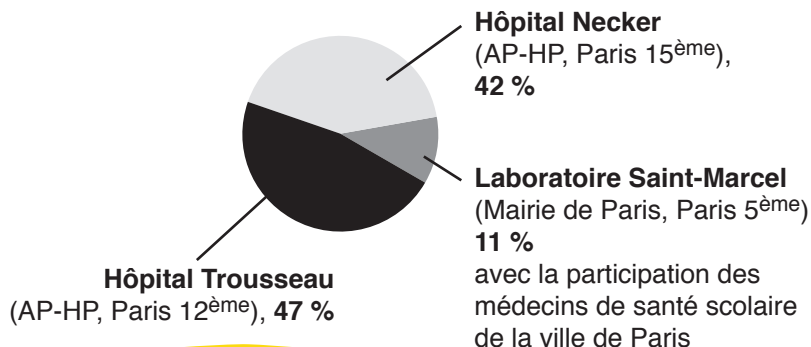
Référence : Rancière F et al, Early exposure to traffic-related air pollution, respiratory symptoms at 4 years of age, and potential effect modification by parental allergy, stressful family events, and gender: a prospective follow-up study of the PARIS birth cohort. Environmental Health Perspectives 2016; sous presse.

# Le bilan de santé à 8-9 ans

Il a été proposé à l'ensemble des enfants de la cohorte PARIS.

Le Laboratoire Saint-Marcel de la Mairie de Paris, l'Hôpital Necker et l'Hôpital Trousseau nous ont ouvert leurs portes entre mai 2010 et décembre 2015 pour organiser ce bilan.

Vous êtes au total près de 1100 familles à avoir participé à ce bilan. Merci !



## En quoi ce bilan a-t-il consisté ?

Au cours de ce bilan de santé, les informations relatives à la santé de votre enfant ont été recueillies lors d'un entretien médical et par consultation du carnet de santé.



### Les examens réalisés



Les performances respiratoires ont été mesurées par des **explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)**.



A également été mesurée la **fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO)**.

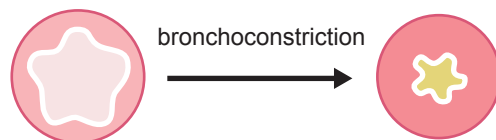
L'asthme est une maladie chronique des bronches, caractérisée par une inflammation qui diminue le calibre des bronches : l'air passe mal et l'enfant est gêné pour respirer, sa respiration est sifflante. La crise d'asthme correspond à l'aggravation subite de ces signes.



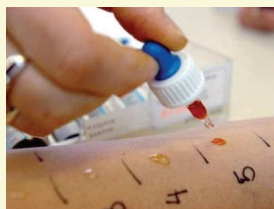
### Leur utilité

- Mesurer et quantifier la fonction respiratoire. Ces mesures sont essentielles au diagnostic et au suivi de maladies telles que l'asthme.

- Détecter et quantifier une potentielle inflammation au niveau des voies aériennes.



bronche normale et lors d'une crise d'asthme



Des **tests cutanés allergologiques** ont été réalisés pour évaluer la réaction à des **allergènes de l'air** (acariens, chat, chien, bouleau, graminées, armoise, moisissures, blattes) et **alimentaires** (œuf, arachide, blé, poisson).

En complément, un **dosage des marqueurs sanguins d'allergie** (appelés IgE) a aussi été effectué.

- Tester si l'enfant est sensibilisé, c'est-à-dire s'il a développé des anticorps contre un ou plusieurs allergènes.

Un allergène est une substance de l'environnement pouvant entraîner une allergie chez les enfants sensibilisés.



Ce bilan fut aussi l'occasion de relever les **mesures anthropométriques** (poids, taille, tour de taille, de hanche) de l'enfant.

- Contrôler la croissance et évaluer la corpulence.

Un compte rendu médical a été envoyé à toutes les familles participantes. L'analyse des données récoltées grâce à ces bilans est actuellement en cours.

# Tous mobilisés pour la poursuite de la cohorte PARIS !

## Qui sommes-nous ?

L'équipe de la cohorte PARIS est composée de personnes travaillant à la Mairie de Paris et à l'Université Paris Descartes. Présentations !



De gauche à droite : Dominique Viguié (mairie), Dr Fanny Rancière (université), Pr Isabelle Momas (université et mairie), Marianne Bijou (mairie), Dr Stephan Gabet (université).

L'équipe administrative de la Mairie de Paris se charge des contacts avec vous (par courrier et par courriel pour l'envoi des questionnaires, journaux, cartes, par téléphone pour la prise de rendez-vous pour les bilans de santé). Elle assure la gestion et la saisie des questionnaires.

L'équipe de recherche à l'Université Paris Descartes est composée de chercheurs épidémiologistes qui analysent et interprètent les données de la cohorte.



Bruno Métivier, Marianne Bijou, Dominique Viguié (mairie)

**Restons en contact !**

La cohorte PARIS ne serait rien sans votre participation, à vous et vos enfants, qui êtes à nos côtés depuis plus de 10 ans !

Vous avez déménagé ?

Vous avez changé de numéro de téléphone et/ou d'adresse e-mail ?

**N'oubliez pas de nous transmettre vos nouvelles coordonnées !**

Par courrier :

Mairie de Paris – DASES – BSEH Cellule Cohorte  
15 rue de Chaligny 75012 Paris

Par téléphone :

01 44 67 21 79

Par e-mail :

dases-cohorte-paris@paris.fr







