



HAL
open science

Allergies alimentaires : influence de l'allaitement et du microbiote intestinal

Stéphane Hazebrouck

► **To cite this version:**

Stéphane Hazebrouck. Allergies alimentaires : influence de l'allaitement et du microbiote intestinal. Revue française d'allergologie, 2017, 57 (7), pp.487-491. 10.1016/j.reval.2017.08.011 . hal-02618738

HAL Id: hal-02618738

<https://hal.inrae.fr/hal-02618738>

Submitted on 4 Sep 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Allergies alimentaires : influence de l'allaitement et du microbiote intestinal

Food allergy: influence of breast-feeding and gut microbiota

Stéphane Hazebrouck

UMR SPI, CEA, INRA, Université Paris-Saclay, F91191 Gif-sur-Yvette cedex

Stéphane Hazebrouck, UMR CEA-INRA Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse, Laboratoire d'Immuno-Allergie Alimentaire ; DRF/Institut Joliot/SPI/LIAA - Bat 136, CEA de Saclay ; 91191 Gif-sur-Yvette cedex - Tel: (33) 1 69084583 / Fax: (33) 1 69085907

Stephane.hazebrouck@cea.fr

Mots clés : Allergie, Allaitement, Lait de vache, Microbiote intestinal

Key words : Allergy, Breast-feeding, Cow's Milk, Gut microbiota

This is the peer-reviewed version of the following article: “Allergies alimentaires : influence de l'allaitement et du microbiote intestinal -Food allergy: influence of breast-feeding and gut microbiota”, which has been published in final form at

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2017.08.011>

This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Elsevier Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions.

Résumé

De nombreux facteurs environnementaux ont été incriminés dans l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires observée ces dernières années. Toutefois, les études sur l'influence de ces facteurs tels que le mode d'alimentation de l'enfant et la composition du microbiote intestinal ont souvent abouti à des résultats contradictoires qui ne permettent pas d'établir des recommandations définitives pour la prévention des allergies. L'Organisation Mondiale pour la Santé préconise un allaitement exclusif pendant les 6 premiers mois de vie mais l'introduction précoce de certains aliments semble permettre l'induction d'une tolérance orale persistante pouvant réduire alors le risque de développer une allergie. De même, l'analyse de la composition du microbiote intestinal des enfants allergiques n'a pas encore permis d'associer une dysbiose particulière à un risque accru de développer la maladie. Ces études sont d'autant plus difficiles à mener que ces facteurs environnementaux ne sont pas indépendants les uns des autres. Le lait maternel est ainsi capable de moduler la composition du microbiote intestinal par différentes voies. L'établissement de nouvelles stratégies pour la prévention de l'allergie alimentaire passe donc aussi par l'étude des interactions existantes entre les différents facteurs impliqués dans cette pathologie.

Abstract

Different environmental factors have been associated to the increasing development of food allergy observed during these last decades. However, studies on the influence of these factors such as the infant diet or the gut microbiota composition led generally to contrasted results that still prevent to provide firm recommendations in order to inhibit the development of allergic diseases. The World Health Organization still recommends exclusive breast-feeding during a period of six months but early introduction of some foods has been described to induce a persistent oral tolerance that could offer a protection to the children against allergy development. Moreover, analysis of the gut microbiota composition of allergic children did not permit to associate specific dysbiosis or specific bacterial taxa with an increased risk to develop allergy. These studies are rendered even more complex when considering the constant interaction between these environmental factors. Maternal milk can indeed modulate the gut microbiota composition through different ways. Establishment of new strategies for the prevention of food allergy requires then to consider the inter-relationships between the different factors involved in the development of this pathology.

L'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires observée ces dernières décennies dans les pays occidentaux indique que les facteurs favorisant le développement de cette pathologie ne sont pas seulement d'origine génétique mais également d'origine environnementale. De nombreuses études suggèrent ainsi que le mode de naissance, l'utilisation d'antibiotiques, le régime alimentaire et la composition du microbiote intestinal sont autant d'éléments pouvant jouer un rôle dans le développement des maladies allergiques chez l'enfant. Toutefois, malgré la multiplication des études dans ce domaine, la mise en évidence de l'influence de ces différents facteurs est toujours sujette à controverse, d'autant plus que les effets de ces différents facteurs ne sont pas indépendants les uns des autres. Différentes études ont ainsi rapporté un effet bénéfique, nul ou défavorable de l'allaitement sur la prévention de l'allergie alimentaire. Par ailleurs, le régime alimentaire de l'enfant va bien évidemment moduler la colonisation de son tube digestif par les bactéries commensales et ainsi modifier la composition du microbiote intestinal. Ce dernier, en jouant un rôle important dans la maturation de la barrière épithéliale intestinale et du système immunitaire de l'enfant, est ainsi associé au développement des maladies allergiques chez l'enfant.

Allaitement et allergies alimentaires.

Avant toute considération sur la prévention des maladies allergiques, il doit être rappelé que le lait maternel est l'aliment parfait pour le nouveau-né. Outre son adéquation sur le plan nutritionnel pour assurer une croissance correcte du nourrisson, les effets bénéfiques de l'allaitement sont démontrés dans la maturation de la barrière épithéliale intestinale, dans la prévention des infections gastro-intestinales, urinaires et respiratoires ainsi que dans l'équilibre de la relation mère-enfant. L'allaitement exclusif au sein est ainsi recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé durant les six premiers mois de vie de l'enfant.

Toutefois, dans le cadre de la prévention du développement des maladies allergiques, les études sur l'influence de l'allaitement exclusif donnent des résultats contradictoires. La méta-analyse réalisée par Lodge *et al.* sur 89 études, indique qu'une plus longue durée de l'allaitement exclusif est associée, avec une faible certitude, à une réduction du risque pour l'enfant âgé de 5 à 8 ans de développer un asthme et, avec une certitude encore plus faible, à une réduction du risque de développer une rhinite allergique ou un eczéma (1). A l'inverse, l'analyse de 13 études sur la prévention de l'allergie alimentaire ne révèle aucun effet significatif de l'allaitement exclusif (1). Bien que certaines études rapportent un effet bénéfique de l'allaitement sur la sensibilisation et l'allergie à certaines protéines alimentaires, dont celles du lait de vache (2;3), la majorité d'entre elles ne montrent aucune association significative entre l'allaitement exclusif, la durée de celui-ci, l'utilisation de formules

infantiles et la prévention du développement de l'allergie alimentaire, qu'elle soit dépendante ou non de la production d'IgE spécifiques (4-7). Certaines études ont même suggéré que la prolongation de l'allaitement exclusif pouvait augmenter le risque de développer une allergie. Cependant, ces conclusions sont certainement dues à des phénomènes de causalité inverse, les mères ayant tendance à prolonger l'allaitement de leur nourrisson lors de l'apparition des premiers symptômes cliniques d'allergie (5;6). L'absence d'effet bénéfique de l'allaitement exclusif a pu être observé tant sur des populations d'enfants à risque, dont les parents ont des antécédents allergiques, que sur la population générale. L'utilisation de formules infantiles partiellement hydrolysées, par rapport à des préparations non-hydrolysées, ne semble pas non plus diminuer le risque de développer une allergie alimentaire, que l'enfant soit à risque ou non (5). L'éviction totale ou partielle des protéines de lait de vache du régime alimentaire de l'enfant ne semble donc pas le protéger du développement d'une allergie au lait de vache.

Outre le fait que dans de nombreuses cohortes d'enfants, l'allaitement maternel est fortement prédominant durant les 4 à 6 premiers mois de vie des nourrissons, l'impact d'un allaitement partiel est d'autant plus difficile à évaluer que les temps d'introduction des aliments, en premier lieu le lait de vache, ainsi que les quantités données ne sont que très rarement étudiées. Toutefois, de récentes études suggèrent qu'à l'inverse d'une éviction des aliments à risque qui se révèle peu efficace, l'introduction précoce des protéines alimentaires dans le régime des nourrissons pourrait favoriser l'induction d'une tolérance orale persistante contre les aliments potentiellement allergéniques. Ainsi, Katz *et al.* ont observé dans une cohorte de 13 000 enfants israéliens, que parmi les enfants exposés aux protéines de lait de vache dès l'âge de 2 semaines, seulement 3 enfants sur 6502 (0,05%) ont développé une allergie au lait de vache IgE-dépendante. A l'inverse, la fréquence d'allergie au lait de vache la plus élevée (1,75%) a été observé chez des enfants qui ont commencé à consommer des protéines de lait de vache plus tardivement, à l'âge de 3 à 6 mois (8). L'introduction précoce des protéines de lait de vache, en combinaison avec l'allaitement maternel, pourrait ainsi favoriser l'établissement d'une tolérance orale qui protégerait l'enfant du développement d'une allergie au lait. Il semble néanmoins que les protéines de lait de vache se distinguent d'autres aliments tels que l'œuf et l'arachide, pour qui une introduction à l'âge de 4 à 6 mois semble suffisante pour réduire le risque de développer une allergie à ces aliments (4;9). Les conditions d'introduction précoce de ces aliments dans le régime alimentaire des enfants restent néanmoins à être précisées en termes de quantité d'aliment, de fréquence d'administration et de temps d'introduction avant de pouvoir établir de nouvelles préconisations qui pourraient venir en complément de l'allaitement maternel. Par ailleurs, le passage d'allergènes dans le lait maternel pourrait également moduler le développement des maladies allergiques. Le lait maternel peut ainsi contenir des quantités variables d'antigènes

alimentaires et une exposition orale à de faibles doses pourrait éduquer le système immunitaire de l'enfant en l'orientant vers la tolérance (10). A l'inverse, la présence de poussières d'acariens dans le lait maternel pourrait favoriser une sensibilisation de type allergique (11).

La composition du lait maternel est particulièrement complexe et unique à chaque mère. De fait, l'ensemble des facteurs qui peuvent jouer un rôle dans la maturation du système immunitaire et du microbiote intestinal ne peut être reconstitué dans les formules infantiles. Si aucune différence significative n'a pu être clairement établie entre l'allaitement maternel et l'utilisation de formules infantiles au niveau de la prévention de l'allergie alimentaire, ce n'est pas le cas au niveau de la composition du microbiote intestinal chez le nourrisson.

Allaitement et microbiote intestinal.

Le lait maternel est capable de moduler la composition du microbiote intestinal par différentes voies. En effet, le lait maternel n'est pas stérile. Il contient des bactéries qui font partie des premiers microorganismes à coloniser le tractus digestif de l'enfant. D'autre part, le lait maternel contient de fortes quantités d'oligosaccharides qui vont pouvoir servir de substrats à certaines bactéries intestinales capables de les digérer. Le lait maternel assure également l'immunité passive de l'enfant *via* le transfert de grandes quantités d'IgA qui reconnaissent pour une grande majorité d'entre elles des motifs bactériens. Enfin, le lait maternel est une source de molécules anti-bactériennes telles que le lysozyme ou la lactoferrine qui peuvent limiter la croissance de certaines espèces (12).

Il est généralement rapporté que l'allaitement exclusif induit une réduction de la diversité du microbiote intestinal de l'enfant (13-15). L'allaitement maternel favorise également l'implantation des *Actinobacteria* (des *Bifidobacteria* en particulier) et du genre *Lactobacillus* et induit une baisse des *Firmicutes* et des *Proteobacteria* (15). Pour les enfants recevant une formule infantile, il est souvent observé une plus forte abondance de la famille des *Clostridiales* incluant les genres *Coprococcus*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Lachnospiraceae* *Dorea* et *Blautia* et en particulier l'espèce *Clostridium difficile* (15). Deux études récentes ont aussi montré que ces différences de composition étaient d'autant plus marquées que l'allaitement maternel était exclusif. L'introduction d'une formule infantile, même à des doses réduites, est ainsi capable d'induire des modifications significatives de la composition du microbiote intestinal (14;15). Ces dernières années ont aussi révélé que le lait contient des bactéries qui proviennent du microbiote intestinal de la mère et qui sont transférées dans la glande mammaire par un passage entero-mammaire *via* des cellules dendritiques et des macrophages. Le nourrisson pourrait ainsi ingérer de 10⁵ à 10⁷ bactéries par jour (16). Pannaraj *et al.* ont montré que chez un enfant d'1 mois, environ un quart des bactéries présentes dans son microbiote proviendraient

du lait maternel et environ 10% proviendraient de la peau aérolaire, suggérant ainsi que la diversité bactérienne et les changements de composition du microbiote sont directement associés à la quantité de lait maternel ingéré quotidiennement. Le microbiote des enfants allaités ressemble ainsi plus au microbiote de la peau et du lait de sa mère qu'à celui d'une autre mère, avec des similarités plus marquées au niveau des genres bactériens *Streptococcus*, *Veillonella* et *Rothia* (14). Le rôle précis des bactéries contenues dans le lait maternel reste toutefois à être précisé.

Outre la présence d'un microbiome particulier, le lait est aussi une source importante de prébiotiques dont la composition est propre à la mère. En effet, le lait maternel humain se distingue des autres laits de mammifères par une forte concentration en oligosaccharides (20 g/L dans le colostrum et 10 g/L dans le lait) et par une très forte diversité de ces molécules avec plus de 200 molécules différentes actuellement identifiées (17). Pourtant, bien qu'étant la 3ème fraction la plus abondante après le lactose et les lipides, ces oligosaccharides ne sont pas digestibles par l'homme et elles offrent ainsi une source importante de carbohydrates aux bactéries intestinales. L'effet bifidogénique de l'allaitement maternel est généralement admis et explique la plus forte abondance de bifidobactéries dans le microbiote intestinal des enfants allaités. Les composés fucosylés des oligosaccharides favorisent particulièrement la croissance des bifidobactéries et des *Bacteroides* (18). Certains oligosaccharides ont également la propriété de pouvoir d'inhiber l'adhésion de certains pathogènes tels que *Campylobacter jejuni* et des souches d'*Escherichia coli* enteropathogènes à la barrière épithéliale intestinale (19).

Le lait maternel joue aussi un rôle prépondérant dans l'immunité passive du nourrisson *via* le transfert des IgA maternelles (environ 1g/jour d'allaitement) et dans la protection des enfants contre diverses infections d'origines bactériennes, virales ou parasitaires. Les IgA sécrétoires procurent une protection importante de l'hôte contre l'invasion des tissus intestinaux par des bactéries commensales ou pathogènes (20). De plus faibles niveaux d'IgA totales dans les muqueuses ont ainsi été associés au développement des maladies allergiques (21). Récemment, Dzidic *et al.* ont caractérisé les espèces bactériennes intestinales reconnues par les IgA fécales d'enfants âgés de 1 et 12 mois, souffrant ultérieurement ou non de manifestations allergiques (22). Ils ont ainsi mis en évidence une plus faible proportion de bactéries intestinales reconnues par les IgA dans les selles d'enfants âgés d'1 an et qui vont plus tard devenir allergiques. Cette différence n'est pas observée à l'âge d'1 mois, lorsque les IgA sont majoritairement transmises par la mère *via* le lait maternel. Toutefois, le profil des bactéries reconnues par les IgA fécales présentent des différences significatives entre les enfants allergiques ou non, dès l'âge d'1 mois. Ainsi, les genres *Faecalibacterium* et *Parabacteroides* sont peu reconnus par les IgA fécales chez les enfants allergiques à l'âge de 1 mois, à l'inverse de ce qui est observé chez les enfants non-allergiques révélant ainsi un biais immunitaire potentiellement transmis par la mère *via*

son lait. Cette baisse de reconnaissance des bactéries commensales pourrait indiquer une stimulation plus faible du système immunitaire muqueux chez les enfants allergiques, associées à des réponses trop faibles pour éliminer certains genres bactériens tels qu'*Escherichia* et *Shigella* capables d'induire des réponses immunes pro-inflammatoires. Les conséquences de ces différences de profil de reconnaissance du microbiote par les IgA sécrétoires nécessitent néanmoins d'être encore précisées.

Microbiote intestinal et allergie alimentaire.

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en relation le développement des maladies allergiques avec différents facteurs pouvant moduler la colonisation et la composition du microbiote intestinal chez l'enfant. Les facteurs associés à une dysbiose intestinale pouvant favoriser ultérieurement le développement d'une allergie alimentaire incluent entre autres la naissance par césarienne, l'allaitement, l'utilisation de traitements médicamenteux dont les antibiotiques et les inhibiteurs d'acidité gastrique ou une alimentation de type occidentale, riche en sucres et en graisses et pauvre en fibres alimentaires (23). Cependant, comme les études portant sur l'allaitement, les études de corrélations entre la composition du microbiote intestinal et le devenir allergique des enfants donnent des résultats contradictoires. Ainsi les données suggérant l'influence du microbiote intestinal sur le développement des maladies allergiques se multiplient mais l'hétérogénéité des études au niveau de leur conception, des méthodologies de caractérisation du microbiote et des traitements statistiques utilisés ne permet pas actuellement d'établir des corrélations précises entre certaines espèces bactériennes et le développement d'une allergie.

Les premières études réalisées avec des méthodes de culture ont montré chez les enfants atopiques une plus faible colonisation par les lactobacilles et les bifidobactéries et une présence plus fréquente de *Clostridium difficile* (24). Toutefois, dans le cadre des allergies alimentaires, la caractérisation des souches cultivables n'a pas permis de mettre en évidence une association entre le microbiote fécal et le niveau de sensibilisation des enfants (25). L'utilisation de techniques de séquençage à haut débit de l'ADNr 16S bactérien a donc été nécessaire pour caractériser en profondeur les souches bactériennes non cultivables et révéler ainsi l'incroyable complexité du microbiote intestinal qui compte plus de 1200 espèces bactériennes, avec en moyenne 150 espèces différentes par individu (26). Ces analyses ont initialement mis en évidence une réduction de la diversité ou de la richesse du microbiote intestinal chez les enfants développant plus tard une maladie allergique. De plus, Azad *et al.* ont observé un plus faible ratio entre les *Enterobacteriaceae* et les *Bacteroidaceae* et une plus faible abondance des *Ruminococcaceae* chez les enfants développant une sensibilisation contre des allergènes alimentaires (27). Chen *et al.* ont confirmé chez des enfants sensibilisés à des antigènes alimentaires une baisse de

la diversité du microbiote intestinal associée à une faible abondance des *Bacteroides* et des *Veillonella*, et une présence accrue des *Firmicutes*, en particulier des genres *Clostridium IV* et *Subdoligranulum* (28). Les compositions du microbiote intestinal entre des enfants souffrant d'allergies alimentaires IgE et non-IgE indépendantes ont aussi été comparées à celles d'enfants sains par Ling *et al.* (29). Bien qu'aucune différence significative n'apparaisse au niveau de la diversité du microbiote, une augmentation des genres *Clostridium sensu stricto* et *Anaerobacter* associée à une diminution de la famille des *Lachnospiraceae* et des genres *Bacteroides* et *Clostridium XVIII* a été observé dans les cas d'allergie alimentaire IgE-dépendants par rapport aux cas non-IgE dépendants. Une corrélation positive a même été détectée entre la production d'IgE spécifique et l'abondance du genre *Clostridium sensu stricto* (29). Par ailleurs, Bunyavanich *et al.* ont montré que le microbiote fécal d'enfants devenus tolérants au lait de vache à l'âge de 8 ans présente un enrichissement en *Clostridia* et en *Firmicutes* à l'âge de 3 à 6 mois par rapport à celui d'enfants dont l'allergie au lait de vache a persisté (30). Enfin, dans une étude portant sur l'évaluation d'une formule infantile complémentée ou non avec une souche probiotique de *Lactobacillus rhamnosus* GG, Berni Canini *et al.* ont montré que le microbiote intestinal d'enfants allergiques au lait de vache se distinguait de celui d'enfants sains par une plus faible abondance des *Bifidobacteriaceae*, des *Streptococcaceae*, des *Enterobacteriaceae* et des *Enterococcaceae* par un enrichissement en *Ruminococcaceae* et en *Lachnospiraceae* (31). Par ailleurs, dans cette même étude, il a été observé que la plupart des enfants devenus tolérants au lait de vache (3 sur 4) présentaient des concentrations élevées en butyrate dans leurs fèces. Cette étude illustre ainsi le fait que les études s'orientent maintenant à caractériser aussi les métabolites bactériens, dont certains, comme les acides gras à chaînes courtes, jouent un rôle important dans l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale et dans l'établissement de l'homéostasie intestinale avec la stimulation de réponses immunes régulatrices (23;32). Différents types de dysbiose pourraient ainsi aboutir à des perturbations similaires du profil des métabolites bactériens et favoriser alors le développement des maladies allergiques.

Conclusions

L'évaluation de l'influence de l'allaitement et du microbiote intestinal dans l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires révèle combien il est désormais impossible d'étudier un facteur indépendamment des autres. Ainsi, pour une meilleure compréhension de ces interactions, des études fondées sur de grandes cohortes de naissance avec un suivi longitudinal et des méthodologies homogénéisées sont nécessaires. L'un des plus grands défis sera alors de pouvoir intégrer toutes les données générées par l'émergence des nouvelles techniques à haut débit, telles que les analyses

métagénomiques, métabolomiques ou métagénomiques afin de définir de nouvelles stratégies qui permettront de prévenir plus efficacement le développement des maladies allergiques.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- (1) Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015 104(467):38-53.
- (2) Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van HM, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2010 125(5):1013-9.
- (3) Liao SL, Lai SH, Yeh KW, Huang YL, Yao TC, Tsai MH, et al. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2014 25(5):456-61.
- (4) Du Toit G, Foong RM, Lack G. Prevention of food allergy - Early dietary interventions. *Allergol Int* 2016 65(4):370-7.
- (5) Goldsmith AJ, Koplin JJ, Lowe AJ, Tang ML, Matheson MC, Robinson M, et al. Formula and breast feeding in infant food allergy: A population-based study. *J Paediatr Child Health* 2016 (4):377-84.
- (6) Jelding-Dannemand E, Malby Schoos AM, 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(5):1302-8.
- (7) Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017 DOI:10.1016/j.jaci.2017.05.018.
- (8) Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010 126(1):77-82.
- (9) Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010 126(4):807-13.
- (10) Bernard H, Ah-Leung S, Drumare MF, Feraudet-Tarisse C, Verhasselt V, Wal JM, et al. Peanut allergens are rapidly transferred in human breast milk and can prevent sensitization in mice. *Allergy* 2014 69(7):888-97.
- (11) Baiz N, Macchiaverni P, Tulic MK, Rekima A, nnesi-Maesano I, Verhasselt V. 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(1):369-72.
- (12) Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res* 2015 77(1-2):220-8.
- (13) Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013 185(5):385-94.

- (14) Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr* 2017 171(7):647-54.
- (15) Sordillo JE, Zhou Y, McGeachie MJ, Ziniti J, Lange N, Laranjo N, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3-6 months: Findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol* 2017 139(2):482-91.
- (16) Rodriguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr* 2014 5(6):779-84.
- (17) Wang M, Li M, Wu S, Lebrilla CB, Chapkin RS, Ivanov I, et al. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 60(6):825-33.
- (18) Alderete TL, Autran C, Brekke BE, Knight R, Bode L, Goran MI, et al. Associations between human milk oligosaccharides and infant body composition in the first 6 mo of life. *Am J Clin Nutr* 2015 102(6):1381-8.
- (19) Newburg DS, Morelli L. Human milk and infant intestinal mucosal glycans guide succession of the neonatal intestinal microbiota. *Pediatr Res* 2015 77(1-2):115-20.
- (20) Macpherson AJ, Geuking MB, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD. The habitat, double life, citizenship, and forgetfulness of IgA. *Immunol Rev* 2012 245(1):132-46.
- (21) Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2010 21(1 Pt 1):67-73.
- (22) Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, Bjorksten B, Collado MC, Mira A, et al. Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. *J Allergy Clin Immunol* 2017 139(3):1017-25.
- (23) Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, Di CM, Cosenza L, Granata V, et al. Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy. *Nutrients* 2017 28;9(7).
- (24) Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001 108(4):516-20.
- (25) Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrne S, Orfei L, Aberg N, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2007 120(2):343-50.
- (26) Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010 464(7285):59-65.
- (27) 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(3):632-43.
- (28) Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016 27(3):254-62.

- (29) Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol* 2014 80(8):2546-54.
- (30) Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016 138(4):1122-30.
- (31) Berni CR, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 2016 10(3):742-50.
- (32) Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Govere G, Vinuesa CG, Mebius RE, et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep* 2016 15(12):2809-24.