



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue critique

Prévention primaire de l'allergie IgE-médiée aux protéines du lait de vache

Primary prevention of IgE-mediated allergy to cow's milk protein

F. Payot

Cabinet d'allergologie pédiatrique, 51, rue Waldeck-Rousseau, 69006 Lyon, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 28 janvier 2020
Accepté le 28 janvier 2020
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Allergie alimentaire
Allergie aux protéines du lait de vache
Allaitement maternel
Prévention primaire

Keywords:
Food allergy
Cow's milk allergy
Breast feeding
Primary prevention

RÉSUMÉ

Peut-on envisager une prévention primaire de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) ? C'est une question à laquelle tout pédiatre et/ou allergologue se doit de réfléchir. En se référant à une expérience de pédiatre-allergologue, il est apparu utile d'effectuer une revue critique de cette question cruciale. Quelle cible (enfants à risque atopique ou enfant de la population générale, compte tenu de la grande fréquence de l'APLV ?) et quels moyens utiliser en fonction de l'existence ou non d'un allaitement maternel. À la lumière de la littérature l'auteur propose des éléments de réflexion.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

Is it possible to envisage a primary prevention of cow's milk protein allergy (CMA)? This is a question that every pediatrician and/or allergist should think about. Based on the experience of pediatrician-allergist, it appeared of value to carry out a critical review of this crucial question. What is target population (children at atopic risk or children within the general population, given the high frequency of CMA), and what means should be used, according to whether or not the children in question have been breastfed? In the light of the literature the author offers food for thought.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Épidémiologie de l'allergie aux protéines du lait de vache

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est fréquente chez l'enfant. Sa prévalence varie entre 0,5 et 5 % selon les critères diagnostiques utilisés, les populations étudiées, les formes cliniques IgE ou non IgE-médiées. La prévalence de l'APLV IgE-médiée peut raisonnablement aujourd'hui être estimée chez l'enfant entre 0,5 et 2 % selon les pays [1].

L'évolution de l'APLV est réputée favorable dans la majorité des cas, mais avec de grandes variations selon les études : 57 % d'acquisition de tolérance 1 an après le diagnostic dans l'étude Europrevall de 2015 [2], 42 % à 8 ans pour d'autres [3]. Dans une

étude prospective finlandaise [4], les APLV de nature IgE-médiées persistent dans 15 % des cas à l'âge de 8 ans.

Globalement dans les formes IgE-médiées, la tolérance est acquise dans 50 % avant l'âge de 5 ans, et dans 80 % à l'adolescence [1,2,5,6].

Chez l'adulte, la prévalence de l'APLV est loin d'être faible : 1,9 % chez 40 443 adultes nord-américains, avec un pic à 2,4 % entre 18 et 24 ans, dont 39 % de forme sévères (anaphylaxies) (34 in 1).

Enfin les 2 derniers décès d'enfants survenus en France par allergie alimentaire furent dus à une APLV IgE-médiée [7,8].

2. Prévention primaire

L'APLV IgE-médiée est une préoccupation majeure des pédiatres allergologues, car si son évolution est le plus souvent spontanément favorable, les formes d'embées ou secondairement sévères à type

Adresse e-mail : francoispayot@wanadoo.fr

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.018>
1877-0320/© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

d'anaphylaxie, mettent en jeu le pronostic vital de l'enfant et sont la source de « traumatismes » durables pour les familles.

Ces formes sévères sont souvent persistantes, nécessitant une grande vigilance, compliquant fortement la diversification alimentaire. En tant qu'allergène masqué, le lait de vache oblige à utiliser des paniers-repas dans les structures de garde et dans les cantines scolaires. Les accidents anaphylactiques ne sont pas rares chez le grand enfant, et les deux décès survenus en région lyonnaise (enfant de 9 ans en 2014, 6 ans en 2018) [7,8], ont bouleversé la communauté pédiatrique et les structures éducatives.

La guérison spontanée de la plupart des allergies alimentaires sévères de l'enfant est rare et les protocoles d'induction de tolérance orale (ITO) sont encore complexes, dangereux, et doivent être pratiqués par des équipes entraînées, le plus souvent dans des unités spécialisées dédiées aux allergies alimentaires dans les CHU, ce qui limite leur utilisation. L'adjonction de biothérapies (anti-IgE) dans ces protocoles semble être un progrès, mais est encore loin d'être une pratique courante.

À notre avis, ces arguments associés aux résultats des études publiées montrent qu'une prévention primaire de l'APLV, surtout dans sa forme IgE-médiée, est souhaitable et possible, et sa mise en place se justifie sans attendre, même en l'absence de recommandations publiées [9].

Outre la méthode de prévention utilisée qui doit être simple, se pose la question de la cible qui doit être discutée : faut-il l'appliquer aux enfants à risque seulement (antécédents atopiques familiaux, présence d'une dermatite atopique. . .) ou à tous les nouveau-nés ?

2.1. Constatations

Les recommandations internationales sont actuellement claires pour la prévention de l'allergie à l'arachide et à l'œuf de poule, mais pour les autres aliments allergisants, dont le lait de vache, il n'y a pas d'autres recommandations que celles de les introduire entre 4 et 6 mois [9].

La situation du lait de vache est particulière, car cet aliment peut être donné dès la naissance en l'absence ou en complément d'allaitement maternel, et est introduit dans tous les cas entre 4 et 6 mois en relais de l'allaitement ou sous forme de laitages.

Les questions au sujet de la prévention primaire de l'APLV seront donc différentes de celles qui se posent pour les autres aliments les plus souvent associés à des allergies :

- quel type de lait utiliser à la maternité en complément ou remplacement de l'allaitement maternel chez un enfant à risque d'allergie ?
- Quand introduire le lait de vache chez ce même enfant allaité au sein strictement depuis la naissance ?
- Existe-t-il des mesures diététiques à prendre chez la femme enceinte ?
- Existe-t-il des compléments alimentaires susceptibles de favoriser la tolérance du lait de vache ?

2.2. Facteurs diététiques favorisant l'allergie au lait de vache

2.2.1. « The dangerous bottle »

Quel lait donner à la maternité dans les premiers jours de vie d'un nouveau-né à risque allergique, en complément de l'allaitement maternel, dans l'attente de « la montée de lait » ? :

- Formule 1^{er} âge classique ;
- Lait à hydrolyse partielle (lait dit HA) ;
- Lait à hydrolyse extensive ;
- Formule d'acides aminés ?

Dès 1999, Saarinen et al. [10,11] ont montré, dans une population de 6209 nouveau-nés tout venant, que la supplémentation de l'allaitement maternel par une formule de lait de vache pendant les 3 premiers jours de vie à la maternité favorisait l'apparition d'une APLV lors de la réexposition ultérieure au lait de vache, comparativement à une supplémentation par du lait féminin ou un hydrolysate extensif de protéines de lait de vache (incidence de 2,4 % vs 1,7 % et 1,5 %). Cette étude montrait également que l'allaitement maternel exclusif sans supplémentation n'éliminait pas non plus le risque d'APLV, avec une incidence de 2,1 %, (incidence cumulative globale d'APLV dans la cohorte = 1,9 %), et que ce risque était augmenté en cas d'allaitement maternel prolongé ou d'allaitement maternel irrégulièrement complété par de petites quantités de lait de vache.

Cette étude a été confirmée récemment par un travail prospectif mené chez 312 nouveau-nés japonais [12] à risque atopique et allaités au sein. La moitié fut complétée au cours des 3 premiers jours de vie, soit par une formule d'acide aminés ou non complétés, et l'autre moitié par une formule à base de lait de vache classique. La sensibilisation au lait de vache fut plus faible dans le groupe « formule d'acide aminés » (18,6 % vs 32,2 %, RR : 0,52 IC 95 % 0,34-0,81), de même que la prévalence de l'APLV de type immédiate à 2 ans (2,6 % vs 13,2 % RR : 0,20 IC 95 % 0,07-0,57).

Enfin, l'utilisation de laits à hydrolyse partielle (dit laits HA), en complément de l'allaitement maternel n'a pas montré d'efficacité en termes de diminution du risque d'APLV dans plusieurs études et méta-analyses [13-15] et ne fait plus partie des recommandations internationales actuelles concernant la prévention des allergies, dont l'APLV.

La période néo-natale immédiate apparaît donc comme un moment particulièrement critique dans la mise en place des mécanismes pouvant favoriser l'APLV. Si le nouveau-né présente un haut risque allergique, il vaut donc mieux éviter les compléments à base de protéines de lait de vache entières, lors de l'attente de la « montée de lait » à la maternité, et préférer pendant quelques jours lui proposer un lait de vache à hydrolyse extensive ou une formule d'acides aminés.

2.2.2. Allaitement maternel exclusif et risque d'APLV

L'allaitement maternel doit être encouragé pour de nombreuses raisons auxquelles les pédiatres adhèrent pleinement. Le rôle de l'allaitement maternel et de sa durée dans la protection ou la favorisation des allergies est cependant débattu depuis longtemps.

L'allaitement maternel exclusif, sans être un facteur favorisant, n'est pas un facteur de protection de l'APLV, comme le montrent le rapport du réseau d'allergovigilance sur les cas d'APLV de 2002 à 2012 [16] ainsi que d'autres études [10].

Les protéines du lait de vache (bêta-lactoglobuline bovine en particulier) sont en effet présentes dans le lait maternel [17]. Le rôle protecteur ou sensibilisant de ces protéines présentes dans le lait maternel dépend sans doute de l'enfant et d'autres facteurs environnementaux, mais il n'y a pas aujourd'hui d'évidence quant au rôle de l'allaitement maternel dans la prévention des allergies alimentaires et de l'APLV [13,18].

2.3. Facteurs diététiques pouvant prévenir l'APLV

2.3.1. Rôle préventif de l'introduction précoce des protéines de lait de vache entières chez le nourrisson

Déjà en 1979, Kjellmann et Johansson [19] montraient que l'éviction des protéines de lait de vache dans le régime du nourrisson pendant les 9 premiers mois de vie ne réduisait pas l'incidence de l'APLV jusqu'à l'âge de 4 ans. Depuis, plusieurs études observationnelles nous ont apporté un faisceau d'arguments en faveur d'une introduction précoce et régulière du lait de vache chez le nouveau-né à risque d'APLV :

- Katz et al. en 2010 [20], dans une cohorte de 13 019 nouveau-nés allaités, suivis jusqu'à l'âge de 2 ans, notent que la prévalence de l'APLV IgE-médiée est de 0,5 %. Cette prévalence est de 1,75 % chez les nourrissons exclusivement allaités au sein pendant au moins 3 mois, contre 0,05 % chez ceux précocement exposés au lait de vache dès les 15 premiers jours de vie (quel que soit le mode d'accouchement et l'alimentation maternelle pendant l'allaitement). Le risque de développer une APLV chez les enfants exclusivement allaités dans les 3 à 4 premiers mois de vie est ainsi multiplié par 19,3 (IC 95 % 6,0–61,2) ;
- Onizawa et al. en 2016 [21], dans une étude cas-témoins comparant 51 enfants porteurs d'APLV IgE-médiée à 102 témoins, montrent que si l'introduction du lait de vache est débutée plus d'un mois après la naissance ou s'il est donné de manière irrégulière, le risque de développer une APLV est 24 fois plus important que dans le groupe contrôle (IC 95 % 5,39–104,52), et reste 10 fois plus important en comparaison d'une population hautement atopique allergique à l'œuf ;
- Sahikara et al. en 2016 [22], dans une population de 374 enfants de moins de 6 ans allergiques à l'œuf, notent que 171 d'entre eux (46 %) ont présenté une APLV IgE-médiée entre 3 mois et 2 ans. Les 374 enfants sont classés en 4 groupes selon leur mode d'allaitement :
 - groupe 1 : enfants allaités au sein exclusivement sans complément de lait de vache ($n = 75$),
 - groupe 2 : allaitement au sein et compléments rares et irréguliers de lait de vache ($n = 177$),
 - groupe 3 : allaitement au sein et complément réguliers, mais non quotidiens de lait de vache ($n = 47$),
 - groupe 4 : allaitement au sein et compléments quotidiens de lait de vache ($n = 75$).

L'incidence de l'APLV dans les groupes 1 et 2 n'est pas différente (61,3 % et 53,6 % respectivement), alors qu'elle est plus faible dans le groupe 3 (40,4 % OR = 0,43 $p = 0,002$) et surtout dans le groupe 4 (14,7 % OR = 0,11 $p < 0,001$).

Cette étude démontre donc que les compléments quotidiens de LV dès la naissance diminuent nettement le risque d'APLV dans une population à très haut risque atopique :

- Tran et al. en 2017 [23], dans une cohorte de 2124 enfants suivis jusqu'à l'âge de 2 ans, notent que l'introduction du LV et des produits laitiers avant 6 mois plutôt qu'entre 7 et 12 mois diminue significativement le risque de sensibilisation au LV (OR : 0,29 IC 95 % : 0,10–0,70), et qu'au contraire l'éviction du LV jusqu'à 12 mois augmente nettement ce risque de sensibilisation (OR : 3,69 IC 95 % : 1,37–9,08) ;
- Peters et al. en 2019 [24], dans le cadre de la cohorte HealthNuts (5276 enfants âgés de 12 mois), étudient les facteurs protecteurs ou favorisant de la sensibilisation et de l'allergie IgE-médiée aux protéines du lait de vache à cet âge (prévalence globale de 3 % dans la population).

Au total, 58,8 % des enfants étaient exclusivement allaités jusqu'à 3 mois, 35,8 % recevaient un allaitement mixte (allaitement maternel plus formule à base de lait de vache), 5,4 % recevaient uniquement un allaitement artificiel.

Dans cette population, l'introduction du lait de vache avant l'âge de 3 mois diminue nettement le risque de sensibilisation au lait de vache (OR 0,44 IC 95 % 0,23–0,83), de réactions allergiques au lait de vache rapportées par les parents (OR 0,44 IC 95 % 0,29–0,67) et d'APLV constatées par un médecin (OR 0,31 IC 95 0,10–0,91).

Il est important de noter par ailleurs que ni la durée de l'allaitement maternel, ni l'utilisation de lait à hydrolyse partielle (laits HA) non d'effets protecteurs sur l'apparition d'une APLV.

Ces différentes études renforcent notre conviction que l'introduction précoce et quotidienne de protéines de LV entières, depuis les premiers jours de vie, diminue le risque de survenue d'une APLV.

Malheureusement, ces études sont observationnelles, et il manque à ce jour des études interventionnelles, dont la réalisation s'avère difficile, en particulier sur le plan éthique, mais néanmoins souhaitable afin de pouvoir progresser sur ce sujet de la prévention primaire de l'APLV.

L'étude EAT, publiée par Perkin et al. en 2016 [25], seule étude interventionnelle randomisée publiée à ce jour, étudie l'effet préventif de l'introduction précoce entre 3 et 6 mois, de 6 aliments dont le lait de vache, chez 1303 nourrissons allaités.

Cette intervention n'a pas montré d'efficacité préventive sur l'apparition d'allergies alimentaires, dont l'APLV, mais la réalisation de l'étude fut complexe, avec une compliance faible, de moins de 43 %, ce qui ôte sa significativité dans l'analyse en intention de traiter. À noter également que le lait de vache était introduit après l'âge de 3 mois, ce qui semble trop tardif au regard des observations précédentes [20,22,24].

2.3.2. Autres mesures de prévention de l'APLV

Différentes mesures ont été étudiées : supplémentation de la mère en vitamine D pendant la grossesse, application quotidienne d'émollients depuis la naissance, compléments alimentaires à base de pré- et de pro-biotiques, régime « méditerranéen » (pendant la grossesse et chez le nourrisson à risque), utilisation de laits HA (à hydrolyse partielle). Elles n'ont pas actuellement fait preuve de leur efficacité en termes de prévention primaire de l'APLV, et des allergies alimentaires en général [9,26].

D'autres pistes sont à l'étude [27], de la plus simple : Immunisation passive du fœtus par consommation maternelle régulière de lait de vache pendant la grossesse (transfert transplacentaire d'IgG spécifiques), aux plus complexes : vaccination maternelle et/ou du nourrisson à risque par des dérivés hypoallergéniques de protéines de LV...

3. Conclusions

L'allaitement maternel est irremplaçable, c'est le meilleur aliment du nourrisson. Cependant, notre expérience de pédiatre-allergologue, associée au risque d'anaphylaxie sévère, voire mortel de l'APLV nous incite à protéger au mieux ces enfants par une prévention précoce et efficace.

Afin d'éviter l'apparition d'une APLV, et dans l'attente d'études interventionnelles confirmant cette attitude, il nous semble exister suffisamment d'arguments observationnels aujourd'hui pour proposer chez l'enfant à risque une introduction précoce du LV, dès les premiers jours de vie, particulièrement chez les enfants à risque allergique.

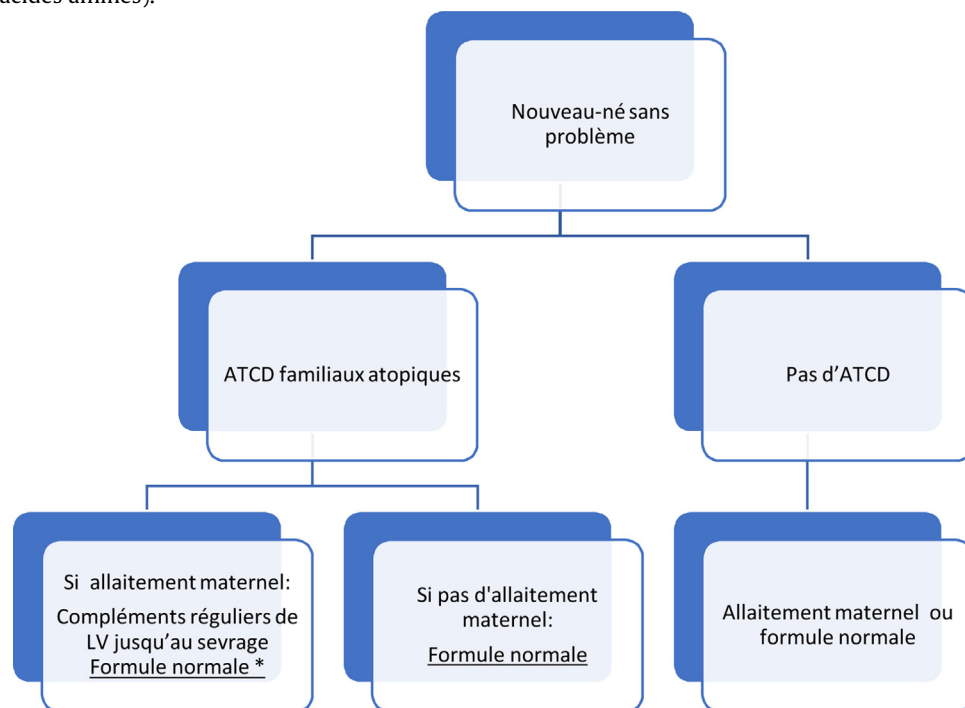
Cette attitude est validée dans la méta-analyse de Ierodakou et al. publiée en 2016 [28], au même titre que les actions de prévention primaire de l'allergie à l'arachide et à l'œuf.

En pratique, chez l'enfant à risque d'APLV :

- en l'absence d'allaitement maternel, nous proposons d'utiliser dès la naissance une préparation pour nourrissons « classique » 1^{er} âge ;
- en cas d'allaitement maternel, nous proposons d'introduire un complément quotidien de cette même préparation pour nourrisson (protéines entières), dès les premiers jours de vie et jusqu'au sevrage ;
- dans le cas particulier où les parents ne souhaitent absolument pas introduire de compléments de lait de vache avant le sevrage,

il sera plus prudent d'utiliser, si cela est indispensable à la maternité, une formule d'acides aminés ou un lait à hydrolyse extensive.

Cette proposition est résumée dans le tableau ci-dessous (*si allaitement maternel strict exclusif envisagé, ne pas donner de compléments pendant les 3 premiers jours de vie. Si nécessité, utiliser plutôt un lait de vache à hydrolyse extensive ou une formule d'acides aminés).



Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients* 2019;11:1051.
 [2] Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015;70(8):963–72.
 [3] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172–7.
 [4] Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):869–75.
 [5] Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):813–4.
 [6] Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(21):1–125.
 [7] <https://www.leprogres.fr/ain/2014/11/27/deces-d-un-enfant-dans-une-cantine-scolaire-suspicion-d-allergie>.
 [8] <https://www.leprogres.fr/rhone-69-edition-villefranche-et-beaujolais/2018/04/06/deces-d-un-ecolier-a-limas-une-information-judiciaire-ouverte>.
 [9] Abrams EM, Chan ES. Prevention of non-peanut food allergies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(12):60.
 [10] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Klemetti P, Kuitunen P, Lope L, et al. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol* 2000;478:121–30.
 [11] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):457–61.
 [12] Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, et al. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at

birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2019;173(12):1137–45, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3544>.
 [13] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, Committee on nutrition, section on allergy and immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics* 2019;143(4), <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-0281> [pii: e20190281].

[14] Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018(10), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003664.pub6> [CD003664].
 [15] 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;52(4):377–84.
 [16] Sabouraud-Leclerc D, Liabeuf V, Hoppé A, Guénard L, Chabbert-Broué A, Renaudin JM, et al. Anaphylaxie sévère au lait de vache : à propos de 55 cas déclarés au Réseau d'allergo-vigilance entre 2002 et 2012. *Rev Fr Allergol* 2014;54:423–7.
 [17] Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B. Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand* 1986;75(5):702–7.
 [18] 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.
 [19] Kjellman NI, Johansson SG. Soy versus cow's milk in infants with a biparental history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. *Clin Allergy* 1979;9(4):347–58.
 [20] Katz Y, Rajanu 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.
 [21] Onizawa Y, Noguchi E, Okada M, Sumazaki R, Hayashi D. The association of the delayed introduction of cow's milk with IgE-mediated cow's milk allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(3):481–8.
 [22] Sakihara T, Sugiura S, Ito K. The ingestion of cow's milk formula in the first 3 months of life prevents the development of cow's milk allergy. *Asia Pac Allergy* 2016;6(4):207–12.
 [23] Tran MM, Lefebvre DL, Dai D, Dharma C, Subbarao P, Lou W, et al. CHILD Study Investigators. Timing of food introduction and development of food sensitization in a prospective birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(5):471–7.
 [24] Peters RL, Koplin JJ, Dharmage SC, Tang MLK, McWilliam VL, Gurrin LC, et al. Early exposure to cow's milk protein is associated with a reduced risk of cow's milk allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):462–70.

- [25] Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. EAT Study Team. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed Infants. *N Engl J Med* 2016;374(18):1733–43.
- [26] Grimshaw K, Logan K, O'Donovan S, Kiely M, Patient K, van Bilsen J, et al. Modifying the infant's diet to prevent food allergy. *Arch Dis Child* 2017;102(2):179–86.
- [27] Linhart B, Freidl R, Elisyutina O, Khaitov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy. *Nutrients* 2019;11(7):1492.
- [28] Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316(11):1181–92.